

Colestasis Intrahepática Del Embarazo, Revisión De Tema. Intrahepatic cholestasis of pregnancy, Topic Review.

Melissa Peraza Rojas¹Jorge Ignacio Borbón Guevara²

1 Médico general. Trabajador independiente, San José Costa Rica.

2 Médico general. Caja costarricense de seugro social, Heredia Costa Rica.

Contacto: meliprojas@gmail.com

RESUMEN

Colestasis intrahepática del embarazo es un trastorno hepático específico del embarazo que se caracteriza por prurito materno, presentándose generalmente en el segundo trimestre tardío o tercer trimestre de embarazo con alteración de las pruebas de función hepática, incluyendo elevación de ácidos biliares séricos. Los síntomas y signos clínicos se resuelven rápidamente después del parto, sin embargo, existe riesgo de reaparición en embarazos posteriores. La etiología de la colestasis intrahepática del embarazo es compleja y no se comprende completamente; es probable que sea el resultado de los efectos colestásicos de las hormonas reproductivas y sus metabolitos en mujeres genéticamente susceptibles. Esta enfermedad se asocia con un mayor riesgo de resultados adversos perinatales; se ha demostrado que el aumento de los ácidos biliares maternos >40Qmol/L se correlaciona con mayores complicaciones fetales como parto prematuro, tinción con meconio del líquido amniótico y muerte fetal, aún más cuando los niveles de ácidos biliares se encuentran por encima de los 100Qmol/L.

El tratamiento de primera línea es el ácido ursodesoxicólico, sin embargo, su evidencia se encuentra en conflicto para demostrar la efectividad y disminución de efectos adversos, tanto maternos como fetales. El parto temprano electivo es también una práctica común, pero debe considerarse de forma individualizada ya que no hay evidencia sólida que respalde esta práctica. En esta revisión se incluyen: etiología, características clínicas maternas, diagnóstico, complicaciones maternas y fetales e información de evidencia actualizada sobre los beneficios del manejo en la colestasis intrahepática del embarazo.

Palabras Clave: embarazo, colestasis intrahepática, ácidos biliares, ácido ursodesoxicólico, complicaciones.

ABSTRACT

Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy (ICP) is a liver disorder specific to pregnancy that is characterized by maternal pruritus, which usually develops in the late second or third trimester of pregnancy, with impaired liver function test (including elevated

Cómo citar:

Peraza Rojas, M., & Borbón Guevara, J. I. Colestasis Intrahepática del Embarazo: Revisión de tema. Revista Ciencia Y Salud Integrando Conocimientos, 5(6), Pág. 7-15. <https://doi.org/10.34192/cienciaysalud.v5i6.320>

Recibido: 18/Ago/2021

Aceptado: 10/Oct/2021

Publicado: 03/ene/2022



serum bile acids). Clinical signs and symptoms resolve quickly after delivery, however there is a high risk that the disorder will recur in subsequent pregnancies. The etiology for ICP is complex and not fully understood, but it is likely the result of the cholestatic effects of reproductive hormones and their metabolites in genetically susceptible women. ICP is associated with an increased risk of adverse perinatal outcomes and the risk of development of sequelae later in life for the mother, such as hepatobiliary disease. Increases in maternal bile acids $>40\text{Qmol/L}$ have been shown to correlate with fetal complications such as premature delivery, meconium staining of the amniotic fluid, and fetal death; even more so when the levels of bile acids are above 100Qmol/L . The first-line treatment is ursodesoxycholic acid, however, the evidence is in conflict to demonstrate the effectiveness and reduction of both maternal and fetal adverse effects. Elective early delivery is also a common practice but must be performed on an individual basis as there is no strong evidence to support the practice. This review includes etiology, maternal clinical characteristics, diagnosis, maternal and fetal complications and information from the updated evidence on benefits of current management in ICP.

Keywords: pregnancy, intrahepatic cholestasis, bile acids, ursodeoxycholic acid, complications.

INTRODUCCIÓN

La colestasis intrahepática del embarazo (CIE) es la enfermedad hepática más común específica de embarazo. Su etiología es multifactorial y compleja. Suele haber predisposición genética, relación con hormonas gestacionales y afectación por otros factores ambientales, varía además según su etnia y localización geográfica, con una incidencia de 0.2 a 2% en todos los embarazos (1,2,3). Presenta característicamente prurito palmo plantar, función hepática alterada y elevación de los niveles de ácidos biliares en ausencia de otras patologías (1,2). Se presenta típicamente en el segundo trimestre tardío o tercer trimestre de embarazo y generalmente se resuelve poco después del parto (1,2). La CIE presenta principalmente riesgos para el feto, en comparación con el pronóstico favorable para la madre con resolución posterior al parto; sin embargo, se acumula evidencia sobre posibles secuelas posteriores en la vida (2).

Se pretende abarcar con esta revisión la etiología con mayores estudios, diagnóstico y evidencias de tratamiento, así como las complicaciones tanto maternas y fetales para un manejo más oportuno de las pacientes y prevención de posibles complicaciones.

MATERIALES Y MÉTODOS

Para la elaboración de esta revisión, se consultó un total de 16 artículos entre 2016 y 2020 según la fecha de publicación, utilizando bases de datos como Pubmed y Elsevier principalmente. La búsqueda se enfocó en encontrar las generalidades del tema y la evidencia de las recientes actualizaciones. Se utilizaron para la búsqueda términos como: colestasis intrahepática, embarazo, marcadores bioquímicos, ácidos biliares, ácido ursodesoxicólico, complicaciones maternas, complicaciones fetales, manejo. Se utilizaron artículos tanto en inglés como español que resultaron apropiados para el desarrollo de esta revisión.

ETIOLOGÍA GENÉTICA:

La etiología de CIE es multifactorial y compleja, con contribución genética, hormonal y ambiental. La agrupación familiar, la distribución geográfica desigual y las tasas de recurrencia de hasta un 90% son evidencia de que la susceptibilidad genética juega un papel importante en el desarrollo de la enfermedad (4,5). Los genes que afectan el transporte biliar y los niveles de ácidos biliares intracelulares tienen un

rol en el desarrollo de la CIE. Defectos genéticos en por lo menos 6 transportadores canaliculares se han encontrado asociados (6,7). La mayoría de la información relacionada con CIE viene de las investigaciones de la Colestasis Intrahepática Familiar Progresiva (PFIC, por sus siglas en inglés), en donde se han identificado mutaciones en los genes ATP8B1, ABCB11, y ABCB4 causantes de PFIC 1, 2 y 3 respectivamente (2,5). Las variaciones genéticas en estos genes podrían implicar polimorfismos heterocigotos u homocigotos localizados en diferentes puntos y causar un espectro de enfermedades que producen un estancamiento en el flujo de la bilis en los hepatocitos, con retención de sus componentes, y dan como resultado una acumulación compensatoria con niveles anormales de ácidos biliares en sangre periférica, como en el caso de CIE (2,4,5). Dentro de los transportadores canaliculares más estudiados se mencionan: ATP8B1, su defecto funcional es la excreción anormal de aminofosfolípidos, con regulación negativa del Receptor Farnenoide X (FXR, por sus siglas en inglés), los estudios sugieren un posible papel de estas mutaciones en casos limitados de CIE (2,6). ABCB11(BSEP) es el transportador hepático específico de alta afinidad responsable de la exportación de ácidos biliares conjugados dentro de los canalículos, su defecto causa secreción anormal de ácidos biliares (5,6). ABCB4 (MDR3) es un transportador responsable del flujo de bilis dependiente de sales biliares, su mutación causa un defecto en la fosfatidilcolina flipasa, causando bajos niveles de fosfolípidos en la bilis. Su mutación se ha encontrado en hasta el 15% de los casos de CIE (1,6). NR1H4 (FXR) es el sensor principal de ácidos biliares que protege el hígado de la toxicidad de los ácidos biliares mediante la regulación de genes de transcripción. Su defecto afecta la homeostasis de BSEP y MDR3. Las variaciones genéticas del FXR han estado con menor frecuencia relacionados con CIE (2,5,6). ABCC2 se ha encontrado como posible causante de CIE en poblaciones de América del Sur; sin embargo, no se ha podido replicar en otros estudios de cohorte más grandes en Europa (2).

ETIOLOGÍA HORMONAL:

Hay evidencia de que las hormonas reproductivas como el estrógeno y la progesterona están involucradas en la patogénesis de la CIE. Los niveles de estrógeno y progesterona están en sus niveles más altos durante el tercer trimestre, cuando la enfermedad generalmente se manifiesta. Los estrógenos pueden causar un efecto colestásico, disminuyen el consumo de ácidos biliares por los hepatocitos, disminuyendo así su flujo normal. También se ha demostrado que los metabolitos de la progesterona contribuyen a la etiología, estos son agonistas parciales del receptor principal de ácidos biliares (FXR), produciendo una inhibición competitiva de la captación de los ácidos biliares y alterando el flujo de salida (1,2,5,8,9).

FACTORES AMBIENTALES:

Se han reportado mayores casos de CIE en los meses de invierno. También se han sugerido otros factores externos como bajos niveles de selenio y concentraciones bajas de Vitamina D que puedan tener un rol potencial en la patogénesis de CIE. Sin embargo, el rol estos factores en la patogenia es algo que todavía debe definirse mejor (6,10).

FACTORES DE RIESGO:

Tener un ambiente alto en el nivel de hormonas gestacionales se ha visto relacionado con un mayor riesgo de desencadenar CIE en pacientes genéticamente susceptibles. Por lo que se consideran factores de riesgo a la edad gestacional avanzada y embarazos múltiples. Por otro lado, se han reportado casos de CIE en la hiperestimulación ovárica en tratamientos de fertilidad debido a la elevación de los estrógenos, que han inclusive desencadenado la enfermedad en edades gestacionales tan tempranas como a la semana ocho de gestación. También se han visto mayores tasas de CIE en pacientes a quienes se les ha indicado progesterona como tratamiento de prevención para partos prematuros (1,8). Además de los efectos hormonales, se han propuesto como factores de riesgo la edad materna mayor a 35 años, la historia de colestasis secundaria al uso de anticonceptivos hormonales, pacientes con hepatitis C, colelitiasis y otras enfermedades hepáticas preexistentes (4,6).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS MATERNAS:

La mayoría de las pacientes reporta el prurito como el síntoma más común, de inicio generalmente en el segundo trimestre tardío o tercer trimestre de gestación y resolviendo entre horas a días posterior al parto (10). El inicio de prurito puede preceder la elevación en ácidos biliares en hasta 3 semanas, por lo que la patología se debería de considerar en cualquier mujer embarazada con prurito de reciente aparición (6,10).

Frecuentemente afecta las palmas y las plantas de los pies, sin embargo, puede generalizarse a medida que la enfermedad progresa e involucra extremidades, glúteos y abdomen. No hay lesión dermatológica específica, pero como resultado de rascado puede llevar de excoriación menor hasta lesiones más severas (6). Se ha reportado que empeora por las noches y a como avanza la edad gestacional, puede ser tan intenso que provoque inclusive insomnio y estrés psicológico (10). Ictericia puede ocurrir de forma leve en 10-15% de los casos. Esteatorrea también puede ocurrir en forma leve secundario a malabsorción de grasas (6,10,11). Otros síntomas incluyen dolor en cuadrante superior derecho, náuseas y pobre apetito (10).

DIAGNÓSTICO:

La CIE es un diagnóstico de exclusión que se realiza mediante valoración clínica y pruebas de laboratorio. Los niveles de ácidos biliares son el marcador más sensible y específico para el diagnóstico de CIE. Se recomienda además realizar una ecografía para descartar coledoclitiasis u otras enfermedades hepatobiliares preexistentes (3,11,12). La mayoría de los estudios que evalúan la CIE ha utilizado valores de corte para los ácidos biliares que van desde 10 a 14 Qmol/L como anormales (9), con aumento de niveles de ácido cólico y disminución de los niveles de ácido quenodesoxicólico, utilizándose el promedio de ácido cólico/ácido quenodesoxicólico (CA/CDCA, por sus siglas en inglés) como mejor marcador que los ácidos biliares totales (10,11). Las transaminasas (AST y ALT) también suelen estar elevadas en la CIE en un 20-60% de las pacientes con un rango que puede variar ampliamente. ALT es más sensible que AST y puede aumentar en 2 a 30 veces (9,13). A pesar de los niveles aumentados de transaminasas, la GGT es generalmente normal, o podría estar alterada en un 10% de los casos acompañada de una mayor alteración de las pruebas de función hepática (6). También hay un aumento leve en los niveles de bilirrubina sérica, hasta en un 10% de las mujeres con CIE. La fosfatasa alcalina también suele estar elevada, aunque esto no es un hallazgo específico (6,9).

Para el diagnóstico, por otro lado, los metabolitos de la progesterona podrían potencialmente ser utilizados como biomarcadores predictivos tempranos de la enfermedad. Estos metabolitos están aumentados en embarazos normales, pero aumentan aún más en CIE. Resultados de estudios han demostrado que los metabolitos sulfatados de la progesterona PM2DiS, PM3S y PM3DiS son pronóstico de CIE, ya que sus concentraciones están elevadas en etapas tempranas del embarazo, previo a elevación de ácidos biliares y cuando las pacientes se encuentran aún asintomáticas; además los metabolitos PM2DiS, PM3DiS y autotaxina en conjunto podrían diferenciar entre las mujeres que ya presentan prurito y que posteriormente desarrollarían CIE, en comparación con las pacientes que presentaban solamente prurito gestacional, previo a la elevación de ácidos biliares (8).

Además, según la Guía Clínica de la Colestasis Intrahepática Gestacional realizada por centros de salud y universidades en España y Argentina en el 2016, se puede clasificar a las pacientes con CIE por riesgo de severidad:

Tabla1. Clasificación por niveles de riesgo de CIE según criterios bioquímicos o antecedentes de la paciente.

Niveles De Riesgo	Criterios Clínicos
Alto Riesgo	ABs =>40 $\mu\text{mol/l}$ y/o enzimas hepáticas (AST y ALT) elevadas el doble o más del valor de referencia del laboratorio.
Moderado Riesgo	ABs entre 20 y 39 $\mu\text{mol/l}$ y/o enzimas hepáticas elevadas menos del doble del valor de corte control.
Bajo riesgo	ABs 11 – 19 $\mu\text{mol/l}$ con perfil hepático normal.
Categoría especial	Independientemente de sus valores bioquímicos, serán consideradas en esta categoría aquellas pacientes con: -Antecedentes personales o familiares de CIG en embarazos previos. -Antecedentes de fetos muertos con o sin diagnóstico preciso de CIG

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL:

EL diagnóstico diferencial incluye otras causas de prurito específicas y no específicas del embarazo como enfermedades dermatológicas, algún tipo de daño hepático específico del embarazo, enfermedad hepática preexistente o coincidente con el embarazo (6,8).

Según estudios, realizar cribado de serologías virales (hepatitis A, hepatitis B, hepatitis C, hepatitis D, CMV, HSV, EBV) para diagnóstico diferencial de CIE se debería realizar únicamente en casos de presentación clínica atípica, resistencia al tratamiento o persistencia de alteraciones de las pruebas de función hepática en el posparto, ya que no se encontró beneficio en realizar estas pruebas para todas las pacientes con sospecha de CIE (3,4).

TRATAMIENTO:

El ácido ursodesoxicólico (UDCA, por sus siglas en inglés), también conocido como ursodiol, es un ácido biliar terciario que en condiciones endógenas se encuentra en un 3% de las reservas totales de ácidos biliares, su uso exógeno crónico puede llegar a consistir en hasta el 50% de la reserva total de los ácidos biliares (10). Su efecto en general consiste en disminuir los niveles de ácidos biliares primarios y normalizar la proporción de ácido cólico y ácido quenodesoxicólico, y así inhibir la apoptosis de hepatocitos y proteger las células lesionadas contra los efectos tóxicos de los ácidos biliares endógenos, además de reducir los

niveles de los ácidos biliares en otros compartimentos como líquido amniótico y sangre del cordón umbilical (9,10,12). El tratamiento con UDCA se ha recomendado como tratamiento de primera línea por 6 guías nacionales alrededor del mundo (4). En un meta-análisis realizado por Kong y colaboradores y según otros estudios previos, se apoya que el tratamiento con UDCA en pacientes con CIE es beneficioso para la madre, siendo seguro y eficaz para mejorar síntomas como prurito (4,10,13). Además, evidenciaron que puede mejorar resultados fetales como: parto prematuro, admisiones a la UCI neonatal y síndrome de dificultad respiratorio neonatal, sin embargo, los datos que apoyan estos últimos son limitados (10). La dosis de inicio de UDCA varía según los estudios; se estipula en general que la dosis es de 10-15 mg/kg/d como necesario para iniciar el tratamiento dividido en dos a tres dosis diarias (9). Es importante destacar que los estudios más recientes ponen en conflicto los estudios previos al comprobar la evidencia del efecto de UDCA sobre los síntomas maternos y fetales. Se evidenció en el 2019 en el ensayo PITCHES realizado por Chappel y colaboradores que el UCDA no tiene beneficio sobre mujeres con CIE. No se encontraron reducciones significativas en la concentración de ácidos biliares totales, debido a las concentraciones séricas elevadas del fármaco; y destacan que los síntomas maternos se reducen a una escala limitada (12,14). Además, se sugiere que la falta de evidencia in vivo del beneficio debería excluir el uso clínico rutinario del ácido ursodesoxicólico en todas las pacientes, incluso en ausencia de daño (12). Por tanto, la interpretación de las concentraciones de ácidos biliares en la práctica clínica y en los estudios es compleja (14). Con respecto a los resultados fetales con el uso de UDCA, en el ensayo PITCHES se evidenció que este tratamiento tampoco redujo significativamente el riesgo del resultado primario, el cual era una combinación de muerte perinatal, parto prematuro o ingreso a la unidad neonatal (10,12,14).

Dexametasona también ha sido evaluado para el tratamiento, sin embargo, no existe suficiente apoyo de este manejo. Además, existe la preocupación de exponer de forma repetida de manera prenatal al feto (10), por lo que se ha recomendado solo para maduración pulmonar fetal, no para el tratamiento de CIE (4).

Rifampicina se ha utilizado como tratamiento efectivo de segunda línea en la población obstétrica, o como tratamiento combinado con UDCA ya que se propone que aumenta potencialmente su eficacia en casos de CIE grave que no responde a tratamiento individual (4,6,10).

Vitamina K también se ha considerado para administración a dosis de 10mg en riesgo de hemorragia posparto, en casos de esteatorrea que conduce a aumento en el tiempo de protrombina (PT), sin embargo, hay evidencia limitada con respecto a su uso como profilaxis del riesgo teórico de hemorragia posparto, en ausencia de PT alargado (4,10,12). Otros medicamentos se han analizado que podrían disminuir la sintomatología como colestiramina, S-Adenosyl-L-methionine, carbón activado, entre otros. A pesar de todo, no tienen suficiente evidencia como tratamiento de CIE (4,10). También se puede considerar el uso de compresas frías, antihistamínicos, cremas acuosas con mentol al 2% para el alivio de los síntomas (9).

RESULTADOS MATERNO:

Esta patología suele tener resolución de los síntomas y anormalidades de laboratorio de horas a varios días posterior al parto. Sin embargo, se ha evidenciado que el antecedente de CIE puede influir en que las pacientes desarrollen a futuro enfermedades hepatobiliares, además de una mayor susceptibilidad al cáncer hepatobiliar, enfermedad inmunológica y enfermedad cardiovascular (4,9).

Tiene una recurrencia de 45 hasta un 90% en algunos casos y suele presentarse de forma más temprana y severa que los embarazos previos, por lo que las mujeres deberían ser informadas sobre este riesgo (4,9,10). Estas pacientes además deben ser aconsejadas sobre las opciones de métodos anticonceptivos. Se recomiendan anticonceptivos orales de solamente estrógeno o progesterona en bajas dosis. Los anticonceptivos hormonales combinados no están contraindicados; sin embargo, los de tipo combinado en altas dosis podrían desencadenar colestasis en hasta en un 14% de mujeres, por lo que es importante informar sobre este riesgo y que en caso de presentar prurito se recomendaría cambio de tipo de anticonceptivo

(4,9). Los métodos de anticoncepción de solo progesterona (como la pastilla o el dispositivo intrauterino de levonorgestrel) o el dispositivo intrauterino de cobre se catalogan como clase 1 (sin restricción) por lo que se consideran de primera línea para las pacientes con antecedente de CIE (9).

RESULTADOS FETALES:

A diferencia de los favorables resultados maternos durante el embarazo, el feto se encuentra con un mayor riesgo de complicaciones incluyendo parto prematuro, tinción de meconio en el líquido amniótico, hipoxia y muerte fetal (12).

El gradiente de ácidos biliares materno-fetales se invierte en la CIE debido a la alta concentración de ácidos biliares en la circulación materna. Por lo que los estudios concuerdan que el riesgo principal para las complicaciones fetales es el nivel de ácidos biliares en sangre, principalmente >40 Qmol/L (15). Y que el riesgo de muerte fetal aumenta con concentraciones de ácidos biliares >100 Qmol/L (14,15).

No se ha demostrado ningún método de monitorización fetal para predecir riesgos de resultados perinatales adversos, ni para reducir el riesgo de muerte fetal. Esto puede deberse al hecho de que el evento anóxico puede ser agudo en lugar de crónico. A pesar de la falta de evidencia con respecto al beneficio fetal de las pruebas prenatales, todavía se realiza comúnmente en mujeres con CIE (16). La evaluación del bienestar fetal actualmente consiste en la monitorización de los movimientos fetales, cardiotocografía y ecografías fetales (12). En casos seleccionados, el estudio Doppler de la arteria umbilical podría tener algún valor en reconocer el riesgo específico del compromiso fetal en embarazos complicados con CIE, pero no se ha recomendado formalmente ya que no se han encontrado diferencias significativas con resultados de embarazos normales. Con estas pruebas, por desdicha, no se ha encontrado suficiente evidencia que apoye cuál debería ser el estudio apropiado a realizar, duración ni frecuencia para un beneficio comprobado (4,6). Es probable que la única intervención que afecte los resultados perinatales adversos sea el parto planificado adecuadamente (14). Adicionalmente, estudios previos han informado una asociación de comorbilidades maternas (como preeclampsia y diabetes gestacional) con muerte fetal en mujeres con CIE y ácidos biliares mayores a 40Qmol/L, al ser factores aditivos de riesgo (14,17).

MOMENTO DEL PARTO:

Las estrategias de monitoreo fetal prenatal no han demostrado ser efectivas, lo que da como resultado una variación sustancial en el momento del parto debido a los intentos de equilibrar los riesgos de muerte fetal con las complicaciones neonatales e infantiles del parto prematuro. El parto temprano electivo se ha implementado ampliamente en la CIE; esto debe realizarse mediante valoración integral de la paciente, donde se incluyen: exacerbación de los síntomas maternos, parámetros bioquímicos, edad gestacional, antecedente obstétrico (9,10,12,16). El manejo óptimo parece consistir en inducir el parto a la semana 36-37 de gestación, particularmente en casos de niveles de ácidos biliares >40 Qmol/L, cuando mayores tasas de complicaciones se han reportado (4,9,12). Parto vaginal versus cesárea se debe considerar dependiendo de las indicaciones obstétricas (12).

CONCLUSIÓN

La colestasis intrahepática del embarazo es un trastorno hepático asociado al embarazo, con una incidencia del 0,2 al 2% de todos los embarazos. Los factores genéticos, hormonales y ambientales se toman en cuenta en la patogenia del trastorno, pero el mecanismo responsable no se ha dilucidado por completo. Clínicamente presenta prurito característico generalmente en etapas tardías del embarazo. Su alteración bioquímica principal es la elevación de ácidos biliares en suero materno y alteración de transaminasas, las cuales se suelen resolver posterior al parto. Se ha demostrado asociación entre niveles más altos de ácidos biliares en suero materno y mayores tasas de complicaciones fetales, en especial cuando los niveles de ácidos biliares se encuentran mayor a 40 Qmol/L, estos riesgos incluyen: parto prematuro, líquido amniótico

teñido con meconio, sufrimiento fetal, síndrome de dificultad respiratoria y muerte fetal intrauterina; observándose este último resultado con más frecuencia asociado con niveles por encima de 100 Qmol/L, aunque se han visto casos con niveles menores a diferentes edades gestacionales; de aquí la importancia del seguimiento clínico y bioquímico de las pacientes durante todo el embarazo para considerar estos riesgos. El pilar terapéutico consiste en reducción de síntomas maternos y disminución de complicaciones fetales, por lo que se ha utilizado el ácido ursodesoxicólico como tratamiento de primera línea. Sin embargo, a pesar de los estudios, la evidencia sigue siendo limitada sobre beneficios tanto maternos como fetales. Las mujeres diagnosticadas con CIE deben ser asesoradas sobre riesgos relacionados con el embarazo, así como potencial recurrencia en embarazos posteriores y de enfermedad hepatobiliar más adelante en la vida. Debido a la falta de evidencia y concordancia de las diferentes guías y estudios para diagnosticar, tratar y prevenir complicaciones en la CIE, es de suma importancia que el personal de salud conozca sobre la patología, para poder tomar decisiones informadas de manera individual en cada paciente, para beneficio de la madre y el feto. Se espera que se realicen a futuro más estudios e investigaciones para comprender mejor como abordar esta patología.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. 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. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/01443615.2017.1286302>.
2. Dixon PH, Williamson C. The pathophysiology of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2016; 40:141.
3. Donet A, Girault A, Pinton A, Lepercq, J. (2020). Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Is a screening for differential diagnoses necessary? *Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction.* 101907. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jogoh.2020.101907>
4. Bicocca MJ, Sperling JD, Chauhan SP. (2018). Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy: Review of Six National and Regional Guidelines. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive.* Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2018.10.041>
5. Aydın GA, Özgen G, Görükmez O. (2020). The role of genetic mutations in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*, 59(5), 706–710. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2020.07.014>
6. Floreani A, Gervasi MT. New Insights on Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. *Clin Liver Dis* 2016; 20:177. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.cld.2015.08.010>
7. Soto Z, Rodríguez T, García A, Rodríguez R, García J, Estiú C, Ledesma E, Moyano J, González J, García M, García A. (2016). Guía clínica de la colestasis intrahepática gestacional.
8. 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. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/hep.28265>.
9. Wood AM, Livingston EG, Hughes BL, Kuller JA. (2018). Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. *Obstetrical & Gynecological Survey*, 73(2), 103-109. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/ogx.0000000000000524>

10. SMITH DD, ROOD KM. (2019). Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. *Clinical Obstetrics and Gynecology*. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/grf.0000000000000495>
11. Tran TT, Ahn J, Reau NS. (2016). ACG Clinical Guideline: Liver Disease and Pregnancy. *The American Journal of Gastroenterology*, 111(2), 176-194. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/ajg.2015.430>
12. Piechota J, Jelski W. (2020). Intrahepatic Cholestasis in Pregnancy: Review of the Literature. *Journal of Clinical Medicine*, 9(5), 1361. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/jcm9051361>
13. Kong X, Kong Y, Zhang F, Wang T, Yan J. (2016). Evaluating the effectiveness and safety of ursodeoxycholic acid in treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Medicine*, 95(40), e4949. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/md.00000000000004949>
14. Chappell LC, Bell JL, Smith A, Linsell L, Juszczak E, Dixon PH, et al. (2019). Ursodeoxycholic acid versus placebo in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy (PITCHES): a randomised controlled trial. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(19\)31270-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(19)31270-x)
15. Ovadia C, Seed PT, Sklavounos A, Geenes V, Di Illio C, Chambers J, et al. (2019). Association of adverse perinatal outcomes of intrahepatic cholestasis of pregnancy with biochemical markers: results of aggregate and individual patient data meta-analyses. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31877-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31877-4)
16. Palmer KR, Xiaohua L, Mol BW. (2019). Management of intrahepatic cholestasis in pregnancy. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32323-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32323-7)
17. Arafa A, Dong JY. Association between intrahepatic cholestasis of pregnancy and risk of gestational diabetes and preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Hypertens Pregnancy*. 2020;39(3):354. Epub 2020 Apr 24. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/10641955.2020.1758939>