

Generalidades sobre la colestasis intrahepática gestacional. Overview of intrahepatic cholestasis of pregnancy.

Montserrat Solano Villalobos¹, Jessica Elescano Delgado², Dylana Rodriguez Jarquín³

1 y 2 Médico general, Universidad de Ciencias Médicas, UCIMED, San José, Costa Rica.

3 Médico general, Universidad de Iberoamérica (UNIBE), Costa Rica.

✉ Contacto de correspondencia: Montserrat Solano Villalobos m.solanov14@gmail.com

RESUMEN

La colestasis intrahepática del embarazo es la patología más frecuente de las enfermedades hepáticas ocurridas durante la gestación y es caracterizada por la aparición de prurito y elevación de los niveles de ácidos biliares, principalmente en el segundo o tercer trimestre del embarazo. La incidencia de esta enfermedad varía según la localización geográfica y la población, así como la genética y factores ambientales asociados.

En condiciones normales, los ácidos biliares se transportan del feto a la madre, mientras que en un embarazo complicado por colestasis intrahepática, el transporte transplacentario ocurre en la dirección opuesta. Por tanto, los niveles de ácidos biliares aumentan tanto en la madre como en el feto y esta elevación induce a estrés oxidativo, apoptosis y un riesgo elevado de complicaciones para el feto tales como, parto pretérmino, presencia de líquido amniótico meconial, hipoxia fetal y muerte fetal intrauterina. Con base en recomendaciones de otros estudios y guías clínicas, se valorará el óptimo y adecuado manejo de esta presente patología.

Palabras clave: embarazo, colestasis intrahepática, prurito, ácidos biliares.

ABSTRACT

Intrahepatic cholestasis of pregnancy is the most frequent pathology of liver diseases that occur during pregnancy and is characterized by the appearance of pruritus and elevated bile acid levels, mainly in the second or third trimester of pregnancy. The incidence of this disease varies according to the geographic location and population, as well as genetics and associated environmental factors.

Under normal conditions, bile acids are transported from the fetus to the mother, whereas in a pregnancy complicated by intrahepatic cholestasis, transplacental transport occurs in the opposite direction. Therefore, bile acid levels increase in both the mother and the fetus, and this elevation induces oxidative stress, apoptosis and a high risk of complications for the fetus such as preterm delivery, presence of meconium amniotic fluid, fetal hypoxia and intrauterine fetal death. Based on recommendations and clinical guidelines, the optimal and adequate management of the present pathology will be assessed.

Keywords: pregnancy, intrahepatic cholestasis, pruritus, bile acids.

Cómo citar:

Solano Villalobos, M.,
Elescano Delgado, J., &
Rodriguez Jarquín, D.
Generalidades sobre la
colestasis intrahepática
gestacional.
Revista Ciencia Y
Salud Integrando
Conocimientos,
7(2). [https://doi.
org/10.34192/
cienciaysalud.v7i2.589](https://doi.org/10.34192/cienciaysalud.v7i2.589)

Recibido: 30/Nov/2022

Aceptado: 08/May/2023

Publicado: 15/Jun/2023



INTRODUCCIÓN

Durante el embarazo, ocurren numerosos cambios fisiológicos y anatómicos en la mujer que aseguran las mejores condiciones para el crecimiento y desarrollo del feto. En el caso de las funciones del hígado, se altera la capacidad de transporte de ácidos biliares, generando un aumento progresivo de estos. Sin embargo, algunas pacientes pueden experimentar un aumento excesivo de los ácidos biliares en sangre, produciendo lo que se conoce hoy en día como colestasis intrahepática del embarazo.

La colestasis intrahepática es el trastorno hepático más común del embarazo. Ocurre principalmente en el segundo y tercer trimestre del embarazo; aunque también puede hacerse presente en el primer trimestre (1), donde las concentraciones séricas de estrógenos y progesterona son mayores, y es caracterizado por la presencia de prurito sin rash, elevación de los niveles de ácidos biliares y/o transaminasas, la cual se resuelve espontáneamente luego del parto, siendo más rápida la resolución clínica (1, 2).

La persistencia e intensidad del prurito puede llegar a ser desalentador para la paciente, y el riesgo aumentado de muerte fetal es una preocupación significativa tanto para los pacientes como para los profesionales de la salud.

Esta revisión bibliográfica tiene como objetivo principal brindar información actualizada a los profesionales en el área de la salud, relevante tanto para el conocimiento de dicha patología obstétrica como para un adecuado abordaje diagnóstico y terapéutico ante la sospecha de una paciente con colestasis intrahepática gestacional.

METODOLOGÍA

Se ha realizado una revisión bibliográfica de publicaciones y artículos científicos relevantes de los últimos 5 años, escritos en inglés y español y consultados en bases de datos como Medline, Pubmed, Google Académico, Asociación Americana de Obstetricia y Ginecología (ACOG), Cochrane Database y Elsevier. Se recolectó información con el mayor respaldo científico para posteriormente enfatizar en los aportes más novedosos sobre el estudio de dicha enfermedad.

Historia

El término colestasis intrahepática del embarazo se describió por primera vez en 1883 como “ictericia recurrente del embarazo”; otros términos fueron “ictericia gravídica”, “ictericia idiopática del embarazo” y “hepatoxemia del embarazo”. En 1965 se observó que durante el tercer trimestre las pacientes presentaban prurito y aumento de los niveles de ácidos biliares en comparación con las pacientes sin afección pruriginosa. Dos años después, el investigador danés Friedlaender, dio a conocer que el pronóstico era relativamente bueno para la madre, mientras que para el niño era desalentador. El científico finlandés Laatikainen, una década después reportó una gran tasa de mortinatos, sufrimiento fetal y líquido amniótico menonal. (3) Con los años, el interés en el vínculo entre la colestasis y la muerte fetal intrauterina fue aumentando y fue solo en los últimos 15 años, que comenzaron a surgir datos sólidos con estudios de cohortes más grandes y las primeras investigaciones sobre los efectos adversos perinatales relaciones con dicha condición clínica.

Epidemiología

La incidencia de la colestasis intrahepática gestacional varía según localización geográfica y población, así como la genética y factores ambientales asociados. Se estima que la incidencia oscila entre 0,05 y el

27,6% globalmente, siendo la mayoría entre el 0,3% y el 0,5%. En estudios europeos, variaciones genéticas específicas en los genes ABCB4 y ABCB11 son responsables aproximadamente de un 10-15% de los casos (4).

Etiología y factores de riesgo

En un embarazo normal, los ácidos biliares se transportan del feto a la madre, mientras que, en un embarazo complicado por colestasis intrahepática, el transporte transplacentario ocurre en la dirección opuesta. Por tanto, los niveles de ácidos biliares aumentan tanto en la madre como en el feto. Los niveles elevados de ácidos biliares inducen a estrés oxidativo y apoptosis, lo que da lugar a daños en las células hepáticas y otros tejidos.

La patogénesis continua siendo pobremente estudiada, sin embargo, se han establecido diversos factores genéticos, inflamatorios e inmunológicos. Así como también se han reportado como factores de riesgo la historia familiar de colestasis gestacional, historia previa de la enfermedad, enfermedades hepatobiliares crónicas, técnicas de reproducción asistida, uso de anticonceptivos orales y gestación múltiple (5,6). Se menciona también variaciones geográficas, etnia, infección viral por hepatitis C, dieta baja en selenio, bajos niveles de vitamina D y vitamina K y edad avanzada mayor a 35 años (7,8,9).

Los factores genéticos se presentan en el 15% de los casos y se debe a defectos en los genes responsables que se asocian con la excreción de ácidos biliares y que regulan el transporte de estos (BSEP/ABCB11) y de los fosfolípidos (ABCB4, ATP8B1) (7). Se propone también una regulación a la alza de genes placentarios involucrados en la apoptosis y la alteración de hormonas esteroideas (9).

El factor hormonal es especialmente el de los estrógenos y progesterona, ya que en el caso del estradiol juega un rol importante a través de la activación del receptor estrogénico, el cual induce a una baja expresión del gen BSEP y, por ende, una escasa regulación en el transporte de ácidos biliares (3,4).

El desbalance en el perfil de citoquinas maternas también se ha asociado con el desarrollo de colestasis intrahepática. Un aumento de citoquinas proinflamatorias (IL-6, IL-12, IL-17, y TNF- α) y un descenso en la citoquina antiinflamatoria IL-4 han sido reportadas (4).

DIAGNÓSTICO

La colestasis intrahepática gestacional (CIG) se manifiesta usualmente durante el segundo y tercer trimestre del embarazo; el 80% de los casos posterior a las 30 semanas de gestación (3).

Presentación clínica

La presentación clínica inicial se manifiesta por prurito sin rash generalizado con elevación de enzimas hepáticas y ácidos biliares (10). El rash se caracteriza por ser de predominio en palmas y plantas, sin embargo, puede afectar a otras áreas del cuerpo como el tronco anterior, posterior y extremidades, tiende a exacerbarse por las noches, provocando en la madre, insomnio, irritabilidad e incluso depresión.

Otros síntomas menos frecuentes son el dolor abdominal, náuseas, vómitos, ictericia leve (10-15% de los casos) y esteatorrea (3,7). Los síntomas, principalmente el prurito, tienden a resolver espontáneamente dentro de las primeras 48 horas después del parto (2,8), incluso hasta 2-3 semanas posterior al parto (10).

Hallazgos de laboratorio

El diagnóstico se confirma con la clínica y los hallazgos de laboratorio, los cuales consisten en la obtención de ácidos biliares totales en sangre materna como hallazgo único o en combinación con los niveles elevados de aminotransferasas (ASL y ALT) (11,12).

Los principales ácidos biliares son el ácido cólico, glicólico, quenodesoxicólico y desoxicólico (3,12). La elevación de estos ácidos biliares es el marcador más sensible, más específico y más frecuentemente encontrado en pacientes con CIG, sin embargo, los niveles normales en su concentración no excluye el diagnóstico (9).

En mujeres embarazadas sanas, los niveles de ácidos biliares son leves o insignificadamente más altos que en mujeres no embarazadas. El punto de corte se define como la concentración total de ácidos biliares >10 Qmol/L. Se ha establecido una clasificación de la CIG de acuerdo con dichos niveles, la cual consiste en: CIG leve (entre >10 Qmol/L y 39 Qmol/L), moderada (40 Qmol/L y 99 Qmol/L) y severa (≥ 100 Qmol/L) (2,5,12).

Los niveles por encima de 40 Qmol/L se asocian a mayor riesgo de complicaciones fetales y por cada aumento en 10 Qmol/L se incrementa la probabilidad de cursar con posibles efectos adversos no deseados. Cabe destacar que los niveles de ácidos biliares maternos, son significativamente mayores en embarazos múltiples, siendo más frecuente el posible desarrollo de una CIG severa, en comparación con los embarazos únicos, explicado por la mayor cantidad de estrógenos y progesterona en un embarazo gemelar o múltiple (5,13).

La acumulación de ácidos biliares en los hepatocitos es hepatotóxico, produce liberación de transaminasas principalmente, así como también de bilirrubinas, gamma-glutamil transpeptidasa (GGT) y fosfatasa alcalina (FA), siendo el valor diagnóstico de esta última muy escaso debido a la producción ósea y placentaria.

Si no se dispone de la cuantificación de ácidos biliares en sangre, se puede obtener los niveles de transaminasas, aumentadas entre un 60-85% de los casos de CIG. La alanina transaminasa (ALT) es más sensible que la aspartato transaminasa (AST) en el diagnóstico de CIG, pudiendo estar elevada de 2 hasta 30 veces su valor usual (3).

Todos los parámetros del suero materno, principalmente de los ácidos biliares, vuelven a la normalidad dentro de 2-8 semanas posterior al parto (2,8).

Complicaciones

La colestasis gestacional se asocia con mayores tasas de parto prematuro espontáneo e iatrogénico, líquido amniótico meconial y muerte neonatal (14).

Complicaciones maternas

La CIG se considera una enfermedad transitoria sin gran morbilidad a largo plazo. En la mayoría de los casos, el daño hepatocelular se resuelve después del embarazo, aunque las tasas de recurrencia son altas (entre un 60-90%) (3).

En etapas posteriores de la vida, se ha visto una asociación con la enfermedad biliar, aunque no se cree que esta relación sea causal. Se ha informado el desarrollo de colelitiasis, hepatitis C, cirrosis, colangitis, neoplasias hepatobiliares, enfermedades autoinmunes y cardiovasculares. Además, se ha reportado un riesgo aumentado para desarrollar diabetes mellitus gestacional y preeclampsia (1,2,4).

Algunos estudios han demostrado una asociación entre la colestasis y anomalías metabólicas como la intolerancia a la glucosa, hiperinsulinemia y/o dislipidemia (7,12).

En casos muy raros y severos, se puede producir una deficiencia de vitamina K y, por ende, una prolongación del tiempo parcial de tromboplastina (TPT) secundaria a la malabsorción de vitaminas liposolubles en pacientes con esteatorrea (3,15).

Complicaciones Fetales

Esta patología presenta un riesgo mínimo para las pacientes, sin embargo, los efectos adversos en el feto son significativos, tales como parto pretérmino, presencia de líquido amniótico meconial, hipoxia fetal y muerte fetal intrauterina. El riesgo de complicaciones fetales es directamente proporcional al aumento en el nivel de los ácidos biliares en sangre materna, principalmente por encima de 40 $\mu\text{mol/L}$.

Se ha determinado un aumento de las tasas de parto prematuro espontáneo y su explicación es debido a que los ácidos biliares incrementan la expresión y sensibilidad de los receptores de oxitocina, lo cual produce una aumentada respuesta miometrial, lo que podría explicar el incremento observado en el trabajo de parto prematuro (6,3). El riesgo de parto prematuro se acrecienta con concentraciones máximas de ácidos biliares de al menos 40 $\mu\text{mol/L}$. Además, se establece que, en embarazos gemelares, la tasa de partos prematuros es mucho mayor en comparación a las gestaciones únicas (13,14).

La complicación fetal más preocupante es la muerte fetal intrauterina, evento súbito e impredecible no muy bien comprendido aún. Se ha establecido que los niveles extremadamente altos de ácidos biliares ($\geq 100 \mu\text{mol/L}$) en suero materno aumentan notablemente el riesgo (16). El mecanismo de muerte fetal en el contexto de la CIG es poco conocido, pero se cree que los efectos adversos son secundarios al aumento de los niveles de ácidos biliares en el compartimento fetal, los cuales generan un efecto de toxicidad a nivel cardíaco, disminuyendo la función contráctil, desarrollo de arritmias fetales (aleteo auricular y taquicardia supraventricular) y vasoespasmo de los vasos en la superficie coriónica placentaria (7,16).

Se ha demostrado un aumento de las tasas de síndrome de dificultad respiratoria (SDR) en embarazos complicados por CIG. Los ácidos biliares causan neumonitis química y edema pulmonar planteándose una afectación de la enzima alveolar, cuyo resultado es disminución de los niveles de factor tensioactivo y el posterior desarrollo de distress respiratorio (1,3).

El líquido amniótico meconial es otra complicación asociada y aunque los datos son limitados, se establece que el paso de meconio puede explicarse por un aumento de la motilidad colónica y relajación anal, secundario a una hiperestimulación vagal producto de la hipoxia fetal (1,3).

La vitamina K fetal se deriva de la madre a través del paso transplacentario. La colestasis provoca una reducción de la absorción de vitaminas liposolubles, con prolongación del tiempo de protrombina y, como consecuencia, los recién nacidos pueden ser más susceptibles al desarrollo de hemorragias en el sistema nervioso central (hemorragia intraventricular) (15,17).

Tratamiento

El objetivo principal del tratamiento es alterar la circulación enterohepática de los ácidos biliares para reducir su concentración en sangre materna. La mayoría de estudios han evaluado la eficacia de los fármacos en la disminución del prurito principalmente, así como en mejorar el perfil bioquímico.

El principal medicamento y más comúnmente utilizado es el ácido ursodeoxicólico (AUDC) (17), conocido como ursodiol. El AUDC posee propiedades hidrofílicas, actúa a nivel intestinal alterando las micelas y disminuyendo la velocidad con la que se absorbe el colesterol y, por ende, los niveles de ácidos biliares (3,16). Cuando se administra de forma exógena, se concentra en los hepatocitos, disminuyendo la síntesis, secreción y reabsorción del colesterol.

El AUCDC mejora significativamente el prurito y los niveles de ácidos biliares (12), sin embargo, no hay estudios suficientes que demuestren la eficacia en reducir potencialmente los efectos perinatales adversos (3,18).

La mejoría de los síntomas con la administración de ursodiol generalmente se observa entre 1-2 semanas posterior al inicio del tratamiento, lo cual produce una mejoría del prurito en aproximadamente el 60% de las mujeres y un cese completo en el 40%. La mejora en el perfil bioquímico usualmente se ve entre las 2 y 4 semanas. La dosis inicial es de 10-15mg/kg/día dividido en 2 o 3 dosis (generalmente 300 mg 2-3 veces al día o 500 mg cada 12 horas), siendo la dosis máxima de 21mg/kg/día (16,18). Solo alrededor de una cuarta parte de las pacientes no responden a este tratamiento (1).

El AUCDC mejora el prurito, pero no se ha demostrado que reduzca las tasas de pruebas fetales anormales o el riesgo de efectos adversos fetales (6).

Los casos complicados de colestasis intrahepática del embarazo, en los que los síntomas o los hallazgos de laboratorio continúan empeorando a pesar de la terapia con AUCDC, se pueden tratar adicionalmente con rifampicina. La rifampicina inhibe la producción de ARN bacteriano y se usa con mayor frecuencia en el tratamiento de infecciones bacterianas como la tuberculosis, meningitis y hasta ha sido utilizado en segunda línea para la cirrosis biliar primaria (3). No se ha estudiado ampliamente su beneficio en la CIG, sin embargo, algunos estudios han demostrado que el tratamiento con rifampicina reduce significativamente el prurito y las enzimas de la función hepática, incluidos los ácidos biliares (4).

Se propone que la rifampicina inhibe la recaptación de ácidos biliares por parte de los hepatocitos y mejora la desintoxicación de ácidos biliares, siendo útil para casos refractarios. Los estudios han demostrado que cuando se usa en combinación con AUCDC, la rifampicina puede reducir los niveles séricos de ácidos biliares y los síntomas del prurito (10,11,18). Al administrarse en las últimas semanas de embarazo, se ha asociado con hemorragia neonatal (10), por tal motivo se debe suplementar con vitamina K materna y neonatal simultáneamente. Se debe considerar el uso de rifampicina durante el embarazo cuando los beneficios potenciales superen los riesgos potenciales para el feto.

Otros tratamientos se han propuesto como lo es el caso de la vitamina K, que en ocasiones se administra profilácticamente para proteger contra el riesgo de hemorragia relacionada con la deficiencia de vitamina K (3,15,17).

Medicamentos como la dexametasona, colestiramina e hidroxicina, se han estudiado para el tratamiento de la CIG, sin embargo, no hay suficientes estudios que respalden su uso.

Manejo

Cuidados prenatales

Las recomendaciones para la vigilancia de los ácidos biliares durante el embarazo difieren. Sin embargo, la mayoría de guías afirman estar de acuerdo con monitorear y vigilar regularmente los niveles de ácidos biliares, especialmente en casos graves, ya que estos pueden cambiar rápidamente conforme avanza la edad gestacional.

Pruebas prenatales

El rol de las pruebas prenatales en el contexto de una CIG sigue siendo controversial. Se cree que el mecanismo de muerte fetal es por un evento repentino y no a una insuficiencia placentaria, y aunque se han informado anomalías en el trazo del corazón fetal (disminución de la variabilidad, taquicardia y bradicardia), estas anomalías no se relacionan directamente con la muerte fetal. Por lo tanto, no está claro si las pruebas prenatales puedan tener utilidad para identificar el riesgo de muerte fetal (3,18). Hasta la fecha, el SMFM

(Society For Maternal Fetal Medicine) es la única organización que recomienda las pruebas prenatales. Por el contrario, las guías del ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists) no incluyen la CIG como una indicación para pruebas prenatales. Sin embargo, las pacientes con CIG severa (ácidos biliares >100 $\mu\text{mol/L}$), debido al mayor riesgo de muerte fetal, deberían someterse a una monitorización fetal continua durante el trabajo de parto (18).

Finalización del embarazo

No existe consenso sobre el momento óptimo para el parto en CIG. El punto más importante en cuanto al manejo de la CIG es determinar la edad gestacional adecuada para minimizar el riesgo de mortalidad fetal. Debido a las altas tasas de muerte fetal con el avance de la edad gestacional (principalmente posterior a la semana 36) se ha discutido los beneficios de la finalización temprana, donde el riesgo de mortalidad fetal es minimizado a dicha edad gestacional. Sin embargo, los estudios son limitados y es necesario individualizar cada caso para la toma de decisiones con respecto a la finalización del embarazo.

El momento del parto debe abordarse mediante una estratificación de riesgo basada en factores específicos de la paciente como la edad gestacional, los antecedentes gineco-obstétricos, las pruebas de laboratorio y prenatales correspondientes. Si bien no se dispone de una recomendación estándar para el momento del parto, el SMFM aboga por el parto entre las 37 y 38 semanas, mientras que el ACOG lo recomienda entre las 36 y 37 semanas de gestación y también afirma que el parto puede estar indicado antes de las 36 semanas dependiendo de las circunstancias clínicas y de laboratorio de la paciente (2,3).

No hay estudios que evalúen ampliamente la interrupción temprana electiva a las 37 semanas de gestación, únicamente se ha establecido en 2 circunstancias especiales: 1) Prurito materno intenso que no responde al tratamiento farmacológico y 2) Antecedente de óbito fetal secundario a CIG con recurrencia en el actual embarazo. Sin embargo, hay estudios que no recomiendan la interrupción temprana en esta segunda circunstancia (9).

En pacientes con CIG severa se les puede ofrecer el parto a las 36 semanas, dado que el riesgo de muerte fetal aumenta significativamente alrededor de esta edad gestacional (18). El momento del parto para las mujeres con niveles totales de ácidos biliares leve-moderado debe ser individualizado.

CONCLUSIÓN

La colestasis intrahepática gestacional es una patología no tan frecuente durante el embarazo, sin embargo, es de suma importancia conocerla debido a los riesgos potenciales que pueden ocasionar en el feto, principalmente.

La sospecha clínica de una paciente con prurito desencadenado en el tercer trimestre, nunca debe dejarse de lado. Se debe incluir una adecuada historia clínica, examen físico, medición de niveles de ácidos biliares, enzimas hepáticas y exámenes pertinentes para excluir y confirmar la CIG.

Debido a su directa asociación con riesgos fetales severos, la colestasis intrahepática gestacional debe ser diagnosticada de forma temprana, para posteriormente decidir el manejo y tratamiento óptico individualizado para cada paciente.

Declaración de conflicto de interés

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Declaración de financiamiento

Los autores declaran que este artículo se realizó sin un financiamiento externo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Estiú, María C., et al. "Relationship between Early Onset Severe Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy and Higher Risk of Meconium-Stained Fluid." *PLOS ONE*, vol. 12, no. 4, 24 Apr. 2017, p. e0176504, 10.1371/journal.pone.0176504. Accessed 3 May 2021. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28437442/>
2. Marathe, Jessica A, et al. "A Retrospective Cohort Review of Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy in a South Australian Population." *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, vol. 218, Nov. 2017, pp. 33–38, 10.1016/j.ejogrb.2017.09.012. Accessed 4 Aug. 2021. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28926728/>
3. Maldonado, Maria, et al. "Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy Leading to Severe Vitamin K Deficiency and Coagulopathy." *Case Reports in Obstetrics and Gynecology*, vol. 2017, 2017, p. 5646247, www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5478816/, 10.1155/2017/5646247. Accessed 2 Sept. 2022. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28680707/>
4. Pataia, Vanessa, et al. "Pregnancy and Bile Acid Disorders." *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, vol. 313, no. 1, 1 July 2017, pp. G1-G6, 10.1152/ajpgi.00028.2017. Accessed 31 Oct. 2020. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28450276/>
5. Cui, Donghua, et al. "Bile Acid Levels and Risk of Adverse Perinatal Outcomes in Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy: A Meta-Analysis." *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, vol. 43, no. 9, 10 July 2017, pp. 1411-1420, 10.1111/jog.13399. Accessed 11 Oct. 2020. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28691322/>
6. Herrera, Christina Annette, et al. "Perinatal Outcomes Associated with Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy." *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, vol. 31, no. 14, 5 June 2017, pp. 1913-1920, 10.1080/14767058.2017.1332036. Accessed 2 Apr. 2020. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14767058.2017.1332036>
7. Chivers, Sian, and Catherine Williamson. "Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy." *Obstetrics, Gynaecology & Reproductive Medicine*, vol. 28, no. 7, July 2018, pp. 215-217, 10.1016/j.ogrm.2018.06.003. Accessed 8 Dec. 2019. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1751721418300897>
8. Hämäläinen, Suvi-Tuulia, et al. "Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy and Associated Causes of Death: A Cohort Study with Follow-up of 27-46 Years." *BMC Women's Health*, vol. 18, 19 June 2018, p. 98, www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6006795/, 10.1186/s12905-018-0606-0. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6006795/>
9. Gallardo Gaona, J. M., et al. "Resultados Perinatales Adversos En Colestasis Intrahepática Del Embarazo." *Perinatología Y Reproducción Humana*, vol. 32, no. 3, 1 Sept. 2018, pp. 131-137, www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0187533718301055#bibl0005, 10.1016/j.rprh.2018.08.002. Accessed 11 May 2022.

10. Liu, James, et al. "Adjuvant Use of Rifampin for Refractory Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy." *Obstetrics & Gynecology*, vol. 132, no. 3, Sept. 2018, pp. 678-681, 10.1097/aog.0000000000002794. Accessed 20 Nov. 2022.
11. Rezai, Shadi, et al. "Adjuvant Use of Rifampin for Refractory Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy." *Obstetrics & Gynecology*, vol. 133, no. 2, Feb. 2019, pp. 384-385, 10.1097/aog.0000000000003095. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30681532/>
12. Manzotti, Cristina, et al. "Total Serum Bile Acids or Serum Bile Acid Profile, or Both, for the Diagnosis of Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy." *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, vol. 7, 5 July 2019, p. CD012546, pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31283001/, 10.1002/14651858.CD012546.pub2. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31283001/>
13. Batsry, Linoy, et al. "Perinatal Outcomes of Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy in Twin versus Singleton Pregnancies: Is Plurality Associated with Adverse Outcomes?" *Archives of Gynecology and Obstetrics*, vol. 300, no. 4, 25 July 2019, pp. 881-887, 10.1007/s00404-019-05247-0. Accessed 19 Nov. 2020. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31346701/>
14. Chappell, Lucy C, et al. "Ursodeoxycholic Acid versus Placebo in Women with Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy (PITCHES): A Randomised Controlled Trial." *Lancet (London, England)*, vol. 394, no. 10201, 7 Sept. 2019, pp. 849-860, www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6739598/, 10.1016/S0140-6736(19)31270-X. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6739598/>
15. SMITH, DEVIN D., and KARA M. ROOD. "Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy." *Clinical Obstetrics and Gynecology*, vol. 63, no. 1, Mar. 2020, pp. 134-151, 10.1097/grf.0000000000000495. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31764000/>
16. Yanque-Robles, Omar F. "Coolestasis Intrahepática Gestacional." *Revista Peruana de Investigación En Salud*, vol. 4, no. 1, 28 Jan. 2020, pp. 37-42, revistas.unheval.edu.pe/index.php/repis/article/view/608/557, 10.35839/repis.4.1.608. Accessed 23 May 2022. Disponible en: <https://revistas.unheval.edu.pe/index.php/repis/article/view/608>
17. Piechota, Joanna, and Wojciech Jelski. "Intrahepatic Cholestasis in Pregnancy: Review of the Literature." *Journal of Clinical Medicine*, vol. 9, no. 5, 6 May 2020, p. 1361, 10.3390/jcm9051361. Accessed 29 Nov. 2020. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32384779/#article-details>
18. Lee, Richard H., et al. "Society for Maternal-Fetal Medicine Consult Series #53: Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy." *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, vol. 224, no. 2, Feb. 2021, pp. B2-B9, 10.1016/j.ajog.2020.11.002. Accessed 11 Feb. 2021. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33197417/>