

DOI: <https://doi.org/10.56712/latam.v4i2.811>

Colestasis intrahepática en el embarazo: una revisión actualizada

Intrahepatic cholestasis of pregnancy: an updated review

Shelsy Ramírez Perera

shel11rp@hotmail.com

<https://orcid.org/0009-0004-9368-3476>

Investigadora Independiente

San José – Costa Rica

Francine Gutiérrez Fernández

francinegutierrez@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0003-2686-6614>

Investigadora Independiente

San José – Costa Rica

Artículo recibido: 24 de junio de 2023. Aceptado para publicación: 10 de julio de 2023.

Conflictos de Interés: Ninguno que declarar.

Resumen


La colestasis intrahepática del embarazo es una enfermedad exclusiva de la gestación que se caracteriza por la presencia de prurito asociado a alteraciones en las pruebas de laboratorio como el aumento de ácidos biliares y transaminasas séricas. Esta patología se considera benigna en la gestante, sin embargo, conlleva riesgo de parto pre término, sufrimiento fetal agudo y óbito. Se considera que es causado por la alteración genética de la transcripción de transportadores y enzimas involucradas en la síntesis de ácidos biliares, aunado a factores de riesgo ambientales y hormonales. El tratamiento preferido es el ácido ursodesoxicólico junto con recomendaciones sobre la inducción del parto. Esta revisión bibliográfica resume la fisiopatología, diagnóstico y tratamiento de este padecimiento.

Palabras clave: prurito, colestasis, embarazo, óbito

Abstract

Intrahepatic cholestasis of pregnancy is an exclusive disease of the pregnancy, it is characterized by pruritus associated with abnormalities in laboratory tests such as serum bile acids and transaminases levels. This pathology is considered benign to the pregnant woman, but it presents risks to the fetus, like preterm birth, acute fetal distress and stillbirth. It is caused by genetic modifications in transcription of transport and enzymes related to the bile acid synthesis, and also associated to environmental and hormonal factors. The preferred treatment is ursodeoxycholic acid along with birth induction. This bibliographic review summarizes physiopathology, diagnosis and treatment of this disease.

Keywords: pruritus, cholestasis, pregnancy, stillbirth

Todo el contenido de LATAM Revista Latinoamericana de Ciencias Sociales y Humanidades, publicados en este sitio está disponibles bajo Licencia Creative Commons . 

Como citar: Ramírez Perera, S., & Gutiérrez Fernández, F. (2023). Colestasis intrahepática en el embarazo: una revisión actualizada. *LATAM Revista Latinoamericana de Ciencias Sociales y Humanidades* 4(2), 3002–3010. <https://doi.org/10.56712/latam.v4i2.811>

INTRODUCCIÓN

La colestasis intrahepática del embarazo es un padecimiento exclusivo de la gestación que típicamente inicia en el segundo o tercer trimestre y se resuelve de manera espontánea posterior al parto. Se caracteriza por la aparición de prurito y el aumento de ácidos biliares séricos en la gestante (Espinoza- Artavia et al., 2019). Es una condición benigna para la paciente, ya que se asocia a náuseas, pérdida de apetito y dolor en el cuadrante superior derecho del abdomen, asociándose con un buen pronóstico en general. Sin embargo, puede afectar negativamente al feto ya que se ha relacionado con parto pre término, sufrimiento fetal agudo, líquido amniótico meconial y óbito (Güvey et al., 2021; López- Pérez et al., 2022). Se considera que esta afección es de origen multifactorial, ya que se ha asociado a condiciones hormonales, ambientales y genéticas (Ferreiro- Fernando et al., 2020). Tomando en cuenta el riesgo fetal que este padecimiento conlleva, esta revisión bibliográfica se realiza con el objetivo de investigar sobre la fisiopatología, diagnóstico y tratamiento de la colestasis intrahepática del embarazo para brindar un diagnóstico oportuno y disminuir la incidencia de sus complicaciones.

METODOLOGÍA

Para la elaboración de esta revisión se realizó una extensa búsqueda de material científico. Entre los criterios de inclusión se encontraba que los documentos fueran actuales por lo que se limitó a artículos publicados desde el 2019 hasta el 2023, en buscadores como Pubmed, Google Scholar, Scielo y Elsevier en idioma español e inglés. Se utilizaron palabras clave como prurito, colestasis, embarazo y ácidos biliares. Se excluyeron artículos con más de 5 años de antigüedad y que no se centraran en la colestasis hepática del embarazo. Al final de esta investigación se obtuvieron 18 artículos que cumplen con los criterios mencionados.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Epidemiología

La colestasis intrahepática del embarazo es la afección hepática más común durante la gestación (Ferreiro- Fernando et al., 2020). Se ha observado que su prevalencia varía según la región y grupos étnicos, lo cual puede ser reflejo de susceptibilidad genética y factores ambientales que intervienen en su desarrollo. En países como Estados Unidos tiene una incidencia de 1 a 2%, mientras que en la población nativa de los Andes puede llegar a un 25% (Piechota & Jelski, 2020). En países al norte de Europa, como Suecia, se encuentra en un 1,5% de las mujeres gestantes (Smith & Rood, 2020).

Fisiopatología

Los ácidos biliares son sustancias endógenas producto del metabolismo de los lípidos en los hepatocitos a nivel hepático. Entre los principales ácidos biliares se encuentra el ácido cólico y el ácido quenodeoxicólico, ya que son los que se encuentran en mayores concentraciones en sangre (Shan et al., 2021). Entre sus funciones se encuentra la eliminación de colesterol y disolución de este en la bilis para evitar su precipitación en la vesícula biliar además de permitir la absorción intestinal de vitaminas liposolubles (Majsterek et al., 2022).

Durante su formación, intervienen múltiples reacciones químicas, entre las cuales destaca la enzima 7 α - hidroxilasa, ya que es un limitante en la síntesis de los ácidos biliares (Majsterek et al., 2022). Además, es importante mencionar el receptor X Farnesoide (FXR, según sus siglas en inglés), este es un receptor intranuclear y afecta la transcripción de proteínas al ser activado por hormonas esteroideas. Los ácidos biliares se unen al FXR y suprimen la enzima 7 α - hidroxilasa, brindando retroalimentación negativa para disminuir su propia síntesis (Ferreiro- Fernando et al., 2020).

Posterior a su formación, los ácidos biliares se conjugan con aminoácidos como la glicina y la taurina, perdiendo su capacidad de atravesar paredes celulares. Son transportados a los ductos biliares intrahepáticos por numerosas proteínas transportadores entre ellas la bomba exportadora de sales biliares (BSEP, por sus siglas en inglés), son transportadores dependientes de ATP por lo que son capaces de movilizar los ácidos biliares en contra del gradiente de concentración desde el hepatocito hacia los ductos (Majsterek et al., 2022; Smith & Rood, 2020). Aquí, estos se unen a fosfolípidos como la fosfatidilcolina, los cuales fueron expulsados hacia los canalículos por medio de la proteína 3 de resistencia a múltiples drogas (MDR3) (Estiú et al., 2019; Majsterek et al., 2022; Smith & Rood, 2020). La fosfatidilcolina protege el epitelio de los conductos biliares de las propiedades detergentes de los ácidos biliares y permite el flujo adecuado de la bilis. La bilis está conformada por lípidos, sales minerales, proteínas, vitaminas, entre otros elementos (Majsterek et al., 2022; Smith & Rood, 2020).

La bilis producida en el hígado es transportada a la vesícula biliar para su almacenamiento. Debido a la liberación de colecistoquinina durante la alimentación, la vesícula se contrae y libera la bilis al tracto digestivo ejerciendo sus funciones de emulsificación de lípidos (Majsterek et al., 2022). Luego, la mayor parte de la bilis es reabsorbida a nivel intestinal por los enterocitos, se movilizan por la circulación portal hasta alcanzar a los hepatocitos en la membrana sinusoidal, donde entran a la célula por medio del polipéptido cotransportador de taurocolato dependiente de sodio (NaTCP, por sus siglas en inglés) (Arriaga- López et al., 2021; Smith & Rood, 2020). Por el otro lado, el pequeño porcentaje de bilis que no alcanza la circulación enterohepática es metabolizado por bacterias de la flora intestinal y convertido en ácidos biliares secundarios y posteriormente terciarios, entre ellos el ácido ursodeoxicólico, para finalmente ser eliminados a través de las heces (Arriaga- López et al., 2021; Majsterek et al., 2022; Smith & Rood, 2020).

Se considera que la mutación en los genes de los transportadores y enzimas involucradas en la síntesis de estas moléculas, alteraciones en la tasa de eliminación de los ácidos biliares en la madre y las capacidades de transporte de la placenta pueden ser causas de perturbación de la homeostasis de los ácidos biliares (Majsterek et al., 2022)

El incremento de los niveles de ácidos biliares en los hepatocitos provoca estrés oxidativo. Este estrés por consiguiente genera alteraciones en el metabolismo celular que puede ocasionar apoptosis e incluso necrosis debido a la acción detergente de los ácidos biliares. Luego, la colestasis intrahepática genera la regurgitación de ácidos biliares desde el hepatocito a la sangre, causando disminución del paso de bilis a nivel intestinal (Estiú et al., 2019; Smith & Rood, 2020).

En el embarazo, el aumento de sales biliares séricas ocurre de manera fisiológica. Estas sustancias atraviesan la barrera placentaria, sin embargo, existe un transporte de ácidos biliares y bicarbonato desde el feto a la madre para mantener la homeostasis (Majsterek et al., 2022). Esto se debe a que el feto es capaz de producir ácidos biliares, pero no de secretarlos en forma de bilis, por lo que una pequeña cantidad se excreta por la vía renal hacia el líquido amniótico y el resto se elimina a través de la placenta hacia la madre (Arriaga- López et al., 2021; Majsterek et al., 2022).

En caso de colestasis intrahepática en el embarazo, el incremento de ácidos biliares y la incapacidad de su eliminación en la madre, termina por generar un aumento en la concentración de estas sustancias en el feto. Las altas concentraciones de ácidos biliares producen vasoespasmo de los vasos coriónicos y necrosis vascular en la superficie placentaria (Arriaga- López et al., 2021). Esto ocasiona asfixia fetal, alteraciones de la contracción cardíaca fetal, acelera la motilidad intestinal en el feto lo que conlleva a la expulsión de meconio y estimula el miometrio, por lo que también aumenta el riesgo de parto prematuro (Roediger & Fleckenstein, 2021; Walker et al., 2020). Las pacientes con niveles de ácidos biliares mayores a 40 micromol/L,

se asocian a mayor riesgo de parto pretérmino (Mitchell et al., 2021). Incluso, se ha documentado óbito fetal alrededor de la semana gestacional 37 en casos de concentraciones de ácidos biliares séricos en la madre iguales o mayores a 100 micromol/L (Mitchell et al., 2021; Sociedad para la medicina materno-fetal [SMFM], 2021).

Factores de riesgo

La colestasis del embarazo se asocia a susceptibilidad genética, factores ambientales y hormonales (Ferreiro- Fernando et al., 2020).

Entre las causas de susceptibilidad genética se mencionan defectos en los transportadores BSEP y MDR3, a su vez, se han identificado alteraciones en el receptor FXR. Estas modificaciones genéticas también se han encontrado en enfermedades hereditarias como la colestasis intrahepática familiar (Walker et al., 2020; Yanque-Robles, 2020).

Se considera que hay un factor hormonal dentro de la etiología, ya que se presenta en la segunda mitad del embarazo, donde ocurre el pico hormonal. La colestasis intrahepática del embarazo también se manifiesta en embarazos múltiples y en pacientes con embarazo por medio de fertilización in vitro (Roediger & Fleckenstein, 2021). Esto se debe a que los estrógenos y la progesterona y sus metabolitos pueden saturar los transportadores involucrados. Los estrógenos afectan la actividad de la FXR y BSEP, mientras que la progesterona impacta al NaTCP y BSEP (Estiú et al., 2019; Pizarro- Madrigal et al., 2023).

Entre los factores ambientales se considera el déficit nutricional como la deficiencia de selenio, ya que este es cofactor en procesos antioxidantes, deficiencia de vitamina D y cobre, junto con la exposición a contaminantes como pesticidas (Arriaga- López et al., 2021; Walker et al., 2020).

Otros factores de riesgo a considerar son la edad materna avanzada, enfermedades crónicas que predisponen a colestasis tales como la colelitiasis, además de la infección por hepatitis C e historia familiar de colestasis intrahepática del embarazo. A su vez, presenta recurrencia, ya que, pacientes con colestasis intrahepática en una gestación previa, tienen riesgo aumentado de presentarlo en los próximos embarazos (Peraza- Rojas & Borbón- Guevara, 2021; Smith & Rood, 2020).

Diagnóstico

Se debe considerar colestasis intrahepática del embarazo en casos de pacientes gestantes en la segunda mitad del embarazo con prurito generalizado que usualmente afecta palmas y plantas, empeora en la noche y no está asociado a rash. Al examen físico se pueden observar escoriaciones debido al rascado, pero no es usual encontrar pápulas, placas o vesículas (SMFM, 2021).

Se realizan pruebas de laboratorio como ácidos biliares en sangre y transaminasas séricas, aunque este último no se eleva en todos los casos. La elevación de GGT sugiere deterioro de la función hepática y en cuanto a la fosfatasa alcalina, esta no tiene importancia diagnóstica en este caso ya que se encuentra elevada en el embarazo al ser producida por la placenta (Piechota & Jelski, 2020; SMFM, 2021; Walker et al., 2020).

Aún no hay un consenso sobre los rasgos diagnósticos de ácidos biliares para colestasis intrahepática del embarazo ya que hay variaciones entre guías y manejos intrahospitalarios que van desde 6 micromol/L hasta 15 micromol/L; al mismo tiempo, tampoco se ha definido si la toma debe realizarse en ayunas o postprandial, ya que se sabe que los ácidos biliares aumentan posterior a la alimentación (Mitchell et al., 2021). Se han aceptado predominantemente rangos de 10 a 14 micromoles/L como corte para hacer el diagnóstico (SMFM, 2021).

La autotaxina es una enzima relacionada con la angiogénesis y el desarrollo nervioso en la embriogénesis, que se eleva durante la gestación y se encuentra en rangos superiores en mujeres con colestasis intrahepática de embarazo que no fluctúa con la ingesta de alimentos, por lo que podría llegar a ser mejor prueba diagnóstica, pero se necesita más estudios para determinarlo (Roediger& Fleckenstein, 2021; Yanque- Robles, 2020).

El prurito puede presentarse 3 semanas antes que la elevación de ácidos biliares y 1 a 2 semanas antes del aumento de transaminasas, por lo que su normalidad no excluye el diagnóstico y se recomienda repetir las pruebas en pacientes sintomáticas cada 1 o 2 semanas (Arriaga- López et al., 2021; Roediger& Fleckenstein, 2021).

Los estudios de imágenes se realizan para descartar otras enfermedades, sin embargo, en la colestasis intrahepática del embarazo se encuentra un parénquima hepático normal y en algunas pacientes se identifica una vesícula biliar aumentada de tamaño. La biopsia hepática no está indicada, pero evidencia colestasis canalicular con tractos portales preservados (Arriaga- López et al., 2021; Roediger& Fleckenstein, 2021).

Entre los diagnósticos diferenciales del prurito en el embarazo se encuentra la erupción atópica del embarazo y erupción polimorfa del embarazo, sin embargo, estas dos entidades si presentan rash. Entre los diagnósticos de prurito sin rash se encuentran las hepatopatías, hipo o hipertiroidismo, malabsorción, linfoma de Hodgkin y no Hodgkin, síndromes paraneoplásicos, malabsorción y parasitosis (SMFM, 2021). Se deben descartar patologías que aumentan las transaminasas como el síndrome de HELLP, hígado graso, hepatitis viral, hepatitis autoinmune y preeclampsia con criterios de severidad, aunque el prurito permite dirigir el diagnóstico (Pizarro- Madrigal et al., 2023). Se deben considerar causas de aumento de ácidos biliares como cirrosis biliar primaria, lesiones obstructivas de las vías biliares, tumores hepatobiliares y colestasis inducida por fármacos como trimetoprim- sulfametoxazol y ampicilina (SMFM, 2021).

Tratamiento

Se instaura el tratamiento desde el diagnóstico hasta el final del embarazo, con el objetivo de reducir la sintomatología materna y reducir el riesgo de complicaciones en el feto (Ferreiro- Fernando et al., 2020).

El ácido ursodesoxicólico es un ácido biliar terciario e hidrofílico y es el medicamento de elección en el manejo de esta patología. Su mecanismo de acción es reemplazar los ácidos biliares primarios, que al ser hidrofóbicos ocasionan destrucción de las membranas celulares (Roediger& Fleckenstein, 2021). La evidencia indica que mejora el prurito, aumenta el flujo biliar y protege de la apoptosis inducida por los ácidos biliares al favorecer un ambiente alcalino (Ovadia et al., 2021). Además, reduce los niveles de ácido biliar en el líquido amniótico y cordón umbilical ya que se restablece el gradiente de transporte de bilis desde la placenta hacia la madre (Majsterek et al., 2022; Ovadia et al., 2021). La dosis es de 10 a 16mg/kg/día dividido en 3 dosis al día, siendo la dosis máxima 21mg/kg/día (Majsterek et al., 2022; Piechota & Jelski, 2020; Roediger& Fleckenstein, 2021). Resulta importante mencionar que no se ha establecido beneficio en el pronóstico del feto, aunque hay estudios que implican reducción en partos pretérmino (Ovadia et al., 2021; Roediger& Fleckenstein, 2021).

En pacientes que no presentan mejoría con el ácido ursodesoxicólico, existen alternativas como rifampicina, colestiramina, S-adenosil L-metionina y antihistamínicos (Ferreiro- Fernando et al., 2020; Roediger& Fleckenstein, 2021; Smith & Rood, 2020). Se han propuesto otras opciones pero cuentan con menos evidencia de su efectividad como la dexametasona y la vitamina K (Ferreiro- Fernando et al., 2020).

La rifampicina es un antibiótico del grupo de los macrólidos que inhibe la producción del ARN bacteriano (Ferreiro- Fernando et al., 2020). Se sugiere que su mecanismo de acción es inhibir la reabsorción de ácidos biliares en los hepatocitos además aumenta la conjugación y excreción de bilirrubina (Ferreiro- Fernando et al., 2020; Roediger& Fleckenstein, 2021; Smith & Rood, 2020). Se ha documentado que actúa en sinergia con el ácido ursodesoxicólico para mejorar el prurito (Ferreiro- Fernando et al., 2020; Smith & Rood, 2020)

La colestiramina es una resina de intercambio aniónico con capacidad de fijar los ácidos biliares (Roediger& Fleckenstein, 2021). Esta se une a los ácidos biliares en el intestino, formando complejos insolubles que son excretados en las heces (Ferreiro- Fernando et al., 2020). No obstante, no se ha evidenciado que reduzca los niveles de ácidos biliares séricos y su efecto en el prurito es menor al del ácido ursodesoxicólico con mayores efectos adversos ya que puede empeorar la deficiencia de vitaminas liposolubles al disminuir su absorción (Roediger& Fleckenstein, 2021).

En cuanto al manejo del parto, se recomiendan pruebas de bienestar fetal semanal para detectar compromiso de manera oportuna. Se recomienda la inducción del trabajo de parto después de la semana 36 de gestación, es importante destacar que esta enfermedad no es indicación de cesárea (Majsterek et al., 2022; Piechota & Jelski, 2020; SMFM, 2021).

En caso de no presentar mejoría sintomática con tratamiento farmacológico, antecedente de muerte fetal intrauterina antes de la semana 36 de gestación debido a colestasis intrahepática del embarazo y concentración de ácidos biliares mayor a 100 micromol/L se recomienda considerar el parto entre las 34 y 36 semanas (Roediger& Fleckenstein, 2021; SMFM, 2021). Sin embargo, no hay un consenso entre las guías de las instituciones de ginecología y obstetricia sobre la edad gestacional adecuada para la interrupción del embarazo (Ferreiro- Fernando et al., 2020; Piechota & Jelski, 2020).

El prurito suele desaparecer en los primeros 2 a 3 días posterior al parto y las pruebas de laboratorio se normalizan en 4 semanas. En pacientes con persistencia de prurito o sintomatología de enfermedad hepatobiliar se repiten las pruebas de laboratorio, en caso de que persistan alteradas, se debe considerar otras etiologías (Roediger& Fleckenstein, 2021; SMFM, 2021).

CONCLUSIÓN

La presente revisión bibliográfica permite concluir que la colestasis intrahepática del embarazo es una enfermedad multifactorial, siendo la susceptibilidad genética de gran peso para su desarrollo. Si bien es una patología con pocas repercusiones en la madre y de poca prevalencia en la mayoría del mundo, el riesgo de complicaciones fetales no es despreciable. Por lo cual, resulta vital alcanzar un consenso sobre los criterios diagnósticos, ya que no se cuenta con un estándar para el límite de ácidos biliares séricos para realizar el diagnóstico ni para el momento del día adecuado para la toma de muestra sanguínea. Aunque sí se conoce que las concentraciones elevadas de ácidos biliares son pronósticas, ya que niveles mayores a 40 micromol/L se asocian a parto prematuro y mayores a 100micromol/L indica severidad y riesgo de muerte fetal intrauterina. El tratamiento más utilizado es el ácido ursodesoxicólico, ya que este disminuye la sintomatología materna. No obstante, no cuenta con suficiente evidencia sobre sus beneficios en el feto. Consideramos que estas interrogantes son una oportunidad de investigación, cuyos resultados benefician a esta población.

REFERENCIAS

- Arriaga López, A., Antonio Rosales, L., Martínez Rodríguez, L. N., Pérez Barragán, Y., Jiménez Juárez, S., Marcial Santiago, A. D. R., Villa García, R. D., Chaucanés Mora, A. D., & Palma Flores, L. Á. (2021). Colestasis intrahepática del embarazo. Un reto más para la obstetricia. *Revista de la Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México*, 64(3), 20–36. <https://doi.org/10.22201/fm.24484865e.2021.64.3.03>
- Espinoza Artavia, A. L., Vílchez León, M., & Webb Webb, K. (2019). Colestasis intrahepática del embarazo. *Revista Médica Sinergia*, 4(6), 14–23. <https://doi.org/10.31434/rms.v4i6.196>
- Estiú, M. C., Frailuna, M. A., Dericco, M., & Otero, C. (2019). Guía de práctica clínica: colestasis intrahepática gestacional. *Revista Sardá*, 1(4), 48–71.
- Ferreiro Ferrando, J., Lauría, J., & Rey, W. (2020). Nuevas miradas en la colestasis Intrahepática del embarazo. *Revisión bibliográfica. Archivos de Ginecología y Obstetricia*, 58(3), 177–190.
- Güvey, H., Çelik, S., Çalışkan, C. S., Yılmaz, Z., Yılmaz, M., Erten, Ö., & Tinelli, A. (2021). How do serum zonulin levels change in gestational diabetes mellitus, pregnancy cholestasis, and the coexistence of both diseases? *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(23), 12555. <https://doi.org/10.3390/ijerph182312555>
- López Pérez, G. P., Quenorán Almeida, V. S., López Romo, Y. E., & Cumbajin Montatixe, M. E. (2022). Reporte de caso clínico de colestasis intrahepática del embarazo. *Sapienza: International Journal of Interdisciplinary Studies*, 3(2), 362–372. <https://doi.org/10.51798/sijis.v3i2.344>
- Majsterek, M., Wierzchowska-Opoka, M., Makosz, I., Kreczyńska, L., Kimber-Trojan, Ż., & Leszczyńska-Gorzela, B. (2022). Bile acids in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*, 12(11), 2746. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12112746>
- Mitchell, A. L., Ovadia, C., Syngelaki, A., Souretis, K., Martineau, M., Girling, J., Vasavan, T., Fan, H. M., Seed, P. T., Chambers, J., Walters, J., Nicolaides, K., & Williamson, C. (2021). Re-evaluating diagnostic thresholds for intrahepatic cholestasis of pregnancy: case-control and cohort study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 128(10), 1635–1644. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.16669>
- Ovadia, C., Sajous, J., Seed, P. T., Patel, K., Williamson, N. J., Attilakos, G., Azzaroli, F., Bacq, Y., Batsry, L., Broom, K., Brun-Furrer, R., Bull, L., Chambers, J., Cui, Y., Ding, M., Dixon, P. H., Estiú, M. C., Gardiner, F. W., Geenes, V., ... Williamson, C. (2021). Ursodeoxycholic acid in intrahepatic cholestasis of pregnancy: a systematic review and individual participant data meta-analysis. *The Lancet. Gastroenterology & Hepatology*, 6(7), 547–558. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(21\)00074-1](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(21)00074-1)
- Peraza Rojas, M., & Borbón Guevara, J. I. (2022). Colestasis Intrahepática del Embarazo: Revisión de tema. *Revista Ciencia y Salud Integrando Conocimientos*, 5(6), 7-15. <https://doi.org/10.34192/cienciaysalud.v5i6.320>
- Piechota, J., & Jelski, W. (2020). Intrahepatic cholestasis in pregnancy: Review of the literature. *Journal of Clinical Medicine*, 9(5), 1361. <https://doi.org/10.3390/jcm9051361>
- Pizarro Madrigal, M., Guerrero Hines, C., & Chacón Campos, N. (2022). Colestasis intrahepática del embarazo: Una revisión sistemática. *Revista Médica Sinergia*, 7(3), e771. <https://doi.org/10.31434/rms.v7i3.771>
- Roediger, R., & Fleckenstein, J. (2021). Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Natural history and current management. *Seminars in Liver Disease*, 41(1), 103–108. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1722264>

Shan, D., Dong, R., & Hu, Y. (2021). Current understanding of autophagy in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Placenta*, 115, 53–59. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2021.09.014>

Smith, D. D., & Rood, K. M. (2020). Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Clinical Obstetrics and Gynecology*, 63(1), 134–151. <https://doi.org/10.1097/GRF.0000000000000495>

Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM). Electronic address: pubs@smfm.org, Lee, R. H., Mara Greenberg, Metz, T. D., & Pettker, C. M. (2021). Society for Maternal-Fetal Medicine Consult Series #53: Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Replaces Consult #13, April 2011. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 224(2), B2–B9. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.11.002>

Walker, K. F., Chappell, L. C., Hague, W. M., Middleton, P., & Thornton, J. G. (2020). Pharmacological interventions for treating intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 7(7), CD000493. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000493.pub3>

Yanque-Robles, O. F. (2020). Colestasis Intrahepática gestacional. *Revista Peruana de Investigación en Salud*, 4(1), 37–42. <https://doi.org/10.35839/repis.4.1.608>

Todo el contenido de **LATAM Revista Latinoamericana de Ciencias Sociales y Humanidades**, publicados en este sitio está disponibles bajo Licencia [Creative Commons](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/) .