

## Diagnóstico y manejo de la colestasis intrahepática en el embarazo

 Eduardo Reyna-Villasmil,<sup>1</sup>  Liliana Briceño-Sanabria,<sup>2</sup>  Carlos Briceño-Pérez.<sup>3</sup>

### RESUMEN

La colestasis intrahepática del embarazo es producida por una disfunción de los hepatocitos, propia de la gestación. Las concentraciones elevadas de hormonas sexuales y la predisposición genética parecen ser factores importantes para su desarrollo. La incidencia depende de la composición étnica de la población y de los criterios diagnósticos utilizados. Está caracterizada por prurito creciente y persistente, aumento de las concentraciones de ácidos biliares, generalmente a finales del segundo o tercer trimestre del embarazo. Lleva a la aparición de hipoxia uteroplacentaria que aumenta el riesgo de líquido amniótico meconial, parto pretérmino, preeclampsia, hemorragia posparto, síndrome de dificultad respiratoria del neonato y muerte perinatal. El manejo terapéutico está dirigido a reducir los síntomas clínicos, normalizar los cambios bioquímicos maternos y prevenir complicaciones fetales. El tratamiento farmacológico principal consiste en la administración de ácido ursodesoxicólico. El objetivo de esta investigación es evaluar el diagnóstico y manejo de la colestasis intrahepática del embarazo.

**Palabras clave:** Colestasis intrahepática del embarazo, Embarazo, Colestasis, Colestasis obstétrica.

### Diagnosis and management of intrahepatic cholestasis in pregnancy.

### SUMMARY

Intrahepatic cholestasis of pregnancy is caused by a dysfunction of the hepatocytes, typical of pregnancy. High concentrations of sex hormones and genetic predisposition appear to be important factors for their development. The incidence depends on the ethnic composition of the population and the diagnostic criteria used. It is characterized by increasing and persistent pruritus, increased concentrations of bile acids, usually in the late second or third trimester of pregnancy. It leads to the occurrence of uteroplacental hypoxia that increases the risk of meconium amniotic fluid, preterm delivery, preeclampsia, postpartum hemorrhage, neonatal respiratory distress syndrome, and perinatal death. Therapeutic management is aimed at reducing clinical symptoms, normalizing maternal biochemical changes, and preventing fetal complications. The main pharmacological treatment consists of the administration of ursodeoxycholic acid. The objective of this research is to evaluate the diagnosis and management of intrahepatic cholestasis of pregnancy.

**Keywords:** Intrahepatic cholestasis of pregnancy, Pregnancy, Cholestasis, Obstetric cholestasis.

## INTRODUCCIÓN

La colestasis intrahepática del embarazo (CIE) es una disfunción hepática propia del embarazo. La alteración de la función hepática durante el embarazo también puede producirse en casos diagnosticados

con el síndrome HELLP y esteatosis hepática aguda, entre otros (cuadro 1) (1). Esta condición está caracterizada por prurito cutáneo creciente y persistente, que inicialmente afecta pies y manos, pero puede extenderse al resto del cuerpo. Generalmente, aparece en el tercer trimestre del embarazo, pero cada vez existen informes de casos de aparición más precoz (2-4).

La prevalencia de CIE varía entre 0,3 % y 28 % dependiendo de la región geográfica, grupo étnico y factores ambientales. En Estados Unidos de América, la prevalencia varía entre 0,32 % y 5,6 %. Su incidencia en Europa varía desde 0,5 % en Italia y España, hasta

<sup>1</sup> Doctor en Medicina Clínica. Especialista en Ginecología y Obstetricia. Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital Central "Dr. Urquinaona". Maracaibo, Zulia, Venezuela. <sup>2</sup>Especialista en Obstetricia y Ginecología. Primer Asistente Quirúrgico. Bayview Surgery Center. Sarasota, Estados Unidos de América. <sup>3</sup>Profesor Titular. Departamento de Obstetricia y Ginecología. Universidad del Zulia. Maracaibo, Venezuela. Correo de correspondencia: sippenbauch@gmail.com

**Forma de citar este artículo:** Reyna-Villasmil E, Briceño-Sanabria L, Briceño-Pérez C. Diagnóstico y manejo de la colestasis intrahepática en el embarazo. Rev Obstet Ginecol Venez. 2023; 83(2):193-200. DOI: 10.51288/00830210

Cuadro 1. Diferentes disfunciones hepáticas durante el embarazo

Condición	Vómitos incoercibles	Colestasis intrahepática del embarazo	Preeclampsia – eclampsia	Síndrome HELLP	Esteatosis hepática aguda
Trimestre de aparición	Primer	Segundo y tercero	Tercer	Tercer	Tercer
Frecuencia (%)	0,3 – 2,0	0,1 – 1,5	5 – 10	0,2 – 0,6	0,01
Clínica	Náuseas, vómitos, deshidratación, trastornos electrolíticos y vitamínicos	Prurito, elevación de enzimas hepáticas y de ácidos biliares, ictericia ocasional.	Hipertensión arterial, edema, proteinuria, CID, enzimas hepáticas elevadas	Hipertensión arterial, edema, proteinuria, enzimas hepáticas elevadas	Náuseas, vómitos, hipoglucemia, acidosis láctica, enzimas hepáticas elevadas
Patogénesis	Inanición, trastornos de la motilidad gástrica, factores hormonales y psicológicos	Factores hormonales	Microcoágulos, depósitos de fibrina, disfunción endotelial, activación de coagulación	Microcoágulos, depósitos de fibrina, disfunción endotelial, activación de coagulación	Esteatosis microvascular
Sustrato genético	Mutación de la 3-hidroxil coenzima A deshidrogenasa de cadena larga (LCHAD), Deficiencia de palmitoil-transferasa	Mutación MDR3 y de la proteína exportadora de sales biliares	Remodelación vascular, peroxidación lipídica, factores inmunitarios	Remodelación vascular, peroxidación lipídica, factores inmunitarios	Mutación LCHAD
Tratamiento	Suplementos de deficiencias, antieméticos	Ácido urso-desoxicólico	Estabilización y control de la presión	Interrupción del embarazo	Interrupción del embarazo, plasmaféresis, trasplante de hígado
Recurrencias	Frecuente	50 % – 70 %	Raro	Raro	En las personas con la mutación LCHAD, son frecuentes

CID: coagulación intravascular diseminada; MDR3:proteína de resistencia a multifármacos 3; LCHAD: deficiencia de hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena larga.

1,5 % en los países escandinavos. La tasa de incidencia más alta reportada es de 27 % en los indios araucanos chilenos (4-6).

La manifestación clínica característica del CIE es el prurito que está acompañado de alteraciones de las pruebas de laboratorio, concentraciones elevadas de transaminasas, gamma-glutamiltanspeptidasa, fosfatasa alcalina y ácidos biliares. Tiene buen pronóstico materno, pero a menudo tiene consecuencias fetales graves, con mayor riesgo de prematuridad y muerte intrauterina (1, 3). El objetivo de esta revisión es evaluar los diferentes aspectos del diagnóstico y manejo de la CIE.

## ETIOLOGÍA

La etiología de la CIE es desconocida. Es una disfunción hepato-celular transitoria, exclusiva del embarazo. Durante el embarazo, se produce enlentecimiento del flujo de bilis en el tejido hepático, como consecuencia del engrosamiento de las vías biliares por efectos de las hormonas esteroideas, principalmente la progesterona, sobre la vesícula biliar y los conductos biliares. La relajación de la musculatura lisa inducida por estas hormonas también produce disfunción discinética que contribuye a la alteración del flujo biliar (7).

Una posible causa de la CIE es el cambio en la composición de la bilis con predominio de la proporción de ácidos biliares hidrófobos sobre los hidrófilos durante el embarazo. Los efectos hormonales (concentraciones séricas elevadas de progesterona e hipersensibilidad a los estrógenos) son otra posible causa de esta condición. Los embarazos complicados con CIE presentan concentraciones altas de sulfuros de progesterona, superiores a las observadas en embarazadas sanas. Estos metabolitos sulfatados tienen la capacidad de inhibir en forma

competitiva el metabolismo de los ácidos biliares y el colesterol (1). Junto con los ácidos biliares, activan el receptor de ácidos biliares también conocido como receptor X fernesioide (FXR) o actúan sobre el receptor nuclear 1H4. El hígado tiene la mayor densidad del receptor FXR y sus ligandos naturales son los ácidos biliares. La función más importante de este receptor es la supresión de la síntesis de ácidos biliares a partir del colesterol, actuando sobre la enzima colesterol 7-alfa hidroxilasa. El receptor también interviene en el metabolismo hepático de triglicéridos (7).

Los sulfuros de progesterona también pueden inhibir las proteínas transportadoras, como la proteína hepática basolateral transportadora de sodio-taurocolato y la proteína transportadora de sales biliares, que regulan el transporte de bilis y ácidos biliares en el ciclo hepatobiliar. Ambas son responsables del transporte transmembrana de taurocolatos y otros colatos conjugados a la bilis, que son determinantes de la formación y el flujo de bilis hepático. La inhibición de las funciones de estas proteínas provoca aumento del riesgo de colestasis e hipercolanemia (8, 9). Los daños del receptor de hormonas esteroideas y xenobióticos también conducen al desarrollo de CIE (8).

Varios estudios han demostrado que la  $3\alpha,5\alpha$ -tetrahidroprogesterona, un metabolito de la progesterona, está elevado en embarazadas con CIE. Su asociación con altas concentraciones de ácido cólico exacerba la hipercolanemia y altera la expresión de los genes responsables de la homeostasis de los ácidos biliares. El resultado es la inhibición del receptor FXR, disminución del flujo de ácidos biliares y secreción del factor de crecimiento de fibroblastos 19 (10). Este factor regula la síntesis de ácidos biliares y modifica el metabolismo lipídico (11).

Los factores genéticos también tienen impacto en la patogénesis de la CIE, relacionada con la aparición familiar de esta condición. Una de las mutaciones más comunes asociadas a la CIE es la mutación del

gen que regula la síntesis de proteína 2 de resistencia a múltiples drogas-3 (MDR-3) codificada por el gen ABCB4. Esta mutación provoca alteraciones de la función de los sistemas de transporte para la secreción de bilis, modificando el transporte de fosfolípidos en los hepatocitos. El transporte de ácidos biliares también puede verse afectado por las alteraciones de la proteína 2 asociada a resistencia a múltiples medicamentos. Esta mutación es común en pacientes con CIE (11).

Los polimorfismos de nucleótido único que afectan al gen ABCB4 de la proteína MDR3 y al gen ABCB11 de la proteína transportadora de sales biliares también parecen ser importantes en la patogénesis de la CIE (12). Otras causas genéticas incluyen mutaciones del segundo par del cromosoma autosómico en la región p-23, una mutación del gen que codifica la enzima convertidora de angiotensina (12).

Los factores de riesgo para CIE incluyen: vómitos incoercibles durante el primer trimestre, embarazo por fecundación *in vitro* (debido al uso de dosis elevadas de fármacos que sobrecargan la función hepática), embarazo múltiple, infección por hepatitis C, antecedentes familiares de CIE y edad materna avanzada (13, 14).

## CUADRO CLÍNICO

El síntoma principal de la CIE es el prurito, producto de la acumulación de sales de ácidos biliares en el tejido subcutáneo, los cuales son capaces de producir irritación de las terminaciones nerviosas sensoriales. Este síntoma está presente en 98 % de los casos. El aumento del prurito puede indicar aumento de los depósitos de ácidos biliares y progresión de la enfermedad. La intensidad puede ser clasificada como a) leve, si no perturba el sueño, b) moderada, cuando afecta el sueño y despierta al paciente y c) grave,

cuando interfiere con las actividades cotidianas de la paciente. Al principio, solo afecta manos y pies, pero a medida que avanza la enfermedad, afecta las extremidades, espalda y abdomen. En ocasiones puede complicarse con sobreinfección bacteriana (15).

La ictericia y decoloración de las heces son poco frecuentes y aparecen generalmente 4 semanas después del inicio del prurito. Esta complicación ocurre en cerca del 17 % de los casos de CIE (1).

## HALLAZGOS DE LABORATORIO

Durante el embarazo normal existe aumento de las concentraciones de ácidos biliares comparado con mujeres no embarazadas. A medida que avanza el embarazo, las concentraciones de ácidos biliares alcanzan valores de hasta 3  $\mu\text{mol/l}$ , lo cual depende en forma marcada de los dihidroxiácidos biliares conjugados con taurina. El diagnóstico de CIE es realizado cuando los valores superan el valor de 10  $\mu\text{mol/l}$ . Dependiendo de las concentraciones de ácidos biliares, la CIE puede dividirse en leve (entre 10 y 20  $\mu\text{mol/L}$ ), moderada (entre 20 y 40  $\mu\text{mol/L}$ ) y grave (mayor de 40  $\mu\text{mol/L}$ ) (15).

El diagnóstico bioquímico de la CIE también debe contar con el aumento de las concentraciones de aminotransferasas (entre 3 y 10 veces por encima del valor de laboratorio considerado normal). Cuan mayores sean las concentraciones, mayor es el daño hepatocelular. Los valores de alfa-butirato deshidrogenasa también están elevados. La hiperbilirrubinemia es rara y alcanza valores entre 1,5 - 4 mg/dL. En algunos casos, también puede observarse alteraciones de perfil lipídico con elevación de las concentraciones de triglicéridos y lipoproteínas de baja densidad, ligera acidosis metabólica y alteración de prueba de tolerancia oral a la glucosa (15).

## COMPLICACIONES MATERNAS Y PERINATALES

Los ácidos biliares aumentan la sensibilidad del músculo liso a la oxitocina y disminuyen el umbral de excitabilidad de la célula muscular lisa. Producen aumento de las concentraciones de calcio intracelular y aumento del número de receptores de oxitocina. También estimulan la síntesis de prostaglandinas y modifican la síntesis de hormonas esteroideas. Por esta vía, el aumento de las concentraciones de ácidos biliares aumenta el riesgo de parto pretérmino. Así mismo, estimula el peristaltismo intestinal fetal y la liberación de meconio. Los efectos de los ácidos biliares sobre la vasculatura aún no han sido plenamente establecidos, pero pueden producir vasoconstricción, lo cual produce hipoxia intrauterina fetal. La presencia de estos en el líquido amniótico aumenta el riesgo de síndrome de aspiración meconial e insuficiencia respiratoria que requiere tratamiento en la unidad de cuidados intensivos neonatales (5).

Los ácidos biliares hidrofóbicos tienen afinidad por las membranas celulares fosfolipídicas. Sus elevadas concentraciones en exceso (en especial del ácido cólico), tienen efectos perjudiciales sobre la membrana celular, provocando cambios en el transporte activo/pasivo y aumento de la permeabilidad. La función mitocondrial también es modificada, llevando al aumento de los procesos oxidativos intracelulares, peroxidación lipídica y daño celular. Los ácidos biliares hidrofóbicos activan las células de Kupffer, que liberan radicales libres, exacerban el estrés oxidativo llevando a daño de la membrana celular (13).

La lesión de los hepatocitos puede inducir alteración en la producción de proteínas, de la coagulación, como consecuencia de esto existe aumento de

la fibrinólisis, de la síntesis de plasmina, de las concentraciones de fibrinógeno y de productos de degradación de la fibrina y del dímero D. También existe disminución de la síntesis de antitrombina III (2). La deficiencia de selenio y glutatión y el aumento de las concentraciones de ácido erúico también pueden contribuir a estos efectos (13).

Estudios de embarazos complicados por CIE muestran mayor riesgo de hipoxia intrauterina (44 %) y de muerte intrauterina posterior a las 37 semanas (4 %). Aproximadamente 27 % de los casos muestran evidencia de meconio en el líquido amniótico, asociado con aumento del riesgo de síndrome de dificultad respiratoria, neumonía y atelectasia neonatal. Existe evidencia de asociación entre la CIE con la aparición de preeclampsia. La hipertensión puede manifestarse clínicamente entre 2 y 4 semanas después de la aparición de los síntomas de CIE. El primer cambio detectable es la proteinuria seguida de la hipertensión arterial (15). Finalmente, existe evidencia que demuestra mayor riesgo de parto pretérmino, interrupción del embarazo por cesárea (cercano al 36 %) y hemorragia posparto (aproximadamente 22 %) en las pacientes con diagnóstico de CIE comparada con embarazadas sanas (16).

El aumento del riesgo de muerte fetal intrauterina puede deberse al efecto de los ácidos biliares sobre la vascularización uteroplacentaria, que provoca aumento de la resistencia vascular periférica y disminución del flujo sanguíneo placentario. Otro mecanismo propuesto es el estímulo directo de los ácidos biliares sobre el miocardio fetal que produce arritmias y asistolia. La falta de reservas de glucógeno hepático tanto en la madre como en el feto puede causar hipoglucemia marcada, que también puede ser otro factor de riesgo (6).

## MANEJO

El objetivo del tratamiento conservador de las pacientes con CIE es disminuir las concentraciones de ácidos biliares hidrófobos sustituyéndolos por hidrófilos naturales como el ácido ursodesoxicólico (UDCA). Este desplaza los ácidos hidrófobos de las membranas celulares, estabilizándolas y provocando aumento de la excreción urinaria de sulfuros de progesterona. Este es administrado por vía oral a dosis de 10-16 mg/Kg/día, dos o tres veces al día, alcanzando una dosis de 250-300 mg (17, 18). La administración de UDCA en embarazadas con CIE y tiempo de protrombina prolongado puede disminuirse en dosis de 10 mg/Kg/día para minimizar el riesgo de hemorragia posparto, asociada a deficiencia de vitamina K (factores II, VII, IX y X) (19).

El seguimiento de las pacientes con CIE consiste en vigilancia fetal y control de los parámetros bioquímicos. Es necesario sugerir una dieta de fácil digestión y baja en grasas. La vigilancia fetal debe incluir la evaluación de los movimientos fetales, cardiotocografía y ecografía regular. La utilidad de la ecografía *doppler* para evaluar el flujo vascular aún es controversial en estos casos (20-22). Las pruebas bioquímicas, como determinación de las concentraciones de ácidos biliares, enzimas hepáticas y perfil de coagulación, deben realizarse en forma semanal (17).

Existen informes de casos de CIE resistentes al tratamiento con UDCA, por lo que son necesarias otras opciones terapéuticas, como el bloqueo de receptores para modificar la composición y formación de la bilis. Este grupo de sustancias incluye el antagonista nuclear del FXR, bloqueador del receptor  $\alpha$  activado por proliferadores peroxisomales, del receptor X de pregnano, del receptor 4 del factor de crecimiento de fibroblastos de membrana, del transportador apical de sales

biliares dependientes de sodio y del receptor 4 del factor de crecimiento de fibroblastos de membrana (19, 20). También existe la posibilidad de utilizar s-adenosilmetionina junto con UDCA en el tratamiento de la CIE, mediante una acción sinérgica para reducir las concentraciones de ácidos biliares (23, 24).

En ausencia de mejoría clínica y de los marcadores bioquímicos de la CIE, debe considerarse la interrupción del embarazo posterior a la administración de betametasona para la inducción de la maduración pulmonar fetal, a pesar del riesgo de complicaciones hemorrágicas en el sistema nervioso central fetal, y el uso de plasmaféresis (21, 22).

El momento de la interrupción del embarazo depende de las concentraciones séricas de ácidos biliares. Las concentraciones entre 10-39  $\mu\text{mol/L}$  permitirían interrumpir el embarazo después de las 38 semanas, mientras que concentraciones entre 40-99  $\mu\text{mol/L}$  permitirían esperar un periodo de dos semanas. Los valores superiores a 100  $\mu\text{mol/L}$  llevan a interrupción casi inmediata del embarazo (24, 25). Es necesario considerar que el riesgo de hipoxia fetal intrauterina aumenta después, al término del embarazo, incluso en casos de CIE moderada. El tipo de parto dependerá de las condiciones maternas y de las posibilidades de éxito de la inducción (26, 27).

El tratamiento de las embarazadas con antecedentes de CIE debe estar basado en la profilaxis con una dieta rica en grasas vegetales y suplementación de selenio y vitamina E desde el primer trimestre. Todo esto debido a que estas mujeres tienen una probabilidad de 60 % de reaparición de la enfermedad en el embarazo actual. También puede iniciar tratamiento con UDCA por vía oral a dosis de 600 mg/día, a partir del segundo trimestre del

embarazo (3, 9). La evaluación de los marcadores bioquímicos de CIE debe realizarse a partir del segundo trimestre cada 2 semanas (3, 9, 15).

## CONCLUSIONES

La CIE es una condición exclusiva del embarazo, la cual está asociada a mayor riesgo de hipoxia uteroplacentaria, preeclampsia, parto pretérmino, síndrome de dificultad respiratoria del recién nacido y muerte perinatal. El prurito es la manifestación clínica que caracteriza esta condición. Las concentraciones séricas de ácidos biliares es el parámetro de laboratorio más útil para establecer la gravedad de la enfermedad y establecer el mejor momento para la interrupción del embarazo. El manejo terapéutico está dirigido a reducir los síntomas clínicos, normalizar los cambios bioquímicos maternos y prevenir complicaciones fetales. El principal tratamiento médico es la administración de UDCA.

**Sin conflictos de interés.**

## REFERENCIAS

- Horgan R, Bitas C, Abuhamad A. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a comparison of Society for Maternal-Fetal Medicine and the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists' guidelines. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2023; 5(3):100838. DOI: 10.1016/j.ajogmf.2022.100838.
- Sahni A, Jogdand SD. Effects of intrahepatic cholestasis on the foetus during pregnancy. *Cureus*. 2022; 14(10):e30657. DOI: 10.7759/cureus.30657.
- Dixon PH, Williamson C. The pathophysiology of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2016; 40(2):141-53. DOI: 10.1016/j.clinre.2015.12.008.
- Verma D, Saab AM, Saab S, El-Kabany M. A systematic approach to pregnancy-specific liver disorders. *Gastroenterol Hepatol (NY)* [Internet]. 2021 [consultado en abril 2023]; 17(7):322-29. Disponible en: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8475247/pdf/GH\\_17\\_322.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8475247/pdf/GH_17_322.pdf)
- Geenes V, Williamson C. Liver disease in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2015; 29(5):612-24. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2015.04.003.
- Ma Z, Liu Y, Chai L, Jin G, Sun Y, Zhou S, *et al*. Metabolic changes in bile acids with pregnancy progression and their correlation with perinatal complications in intrahepatic cholestasis of pregnant patients. *Sci Rep*. 2023;13(1):1608. DOI: 10.1038/s41598-022-22974-8.
- Xi Y, Li H. Role of farnesoid X receptor in hepatic steatosis in nonalcoholic fatty liver disease. *Biomed Pharmacother*. 2020;121:109609. DOI: 10.1016/j.biopha.2019.109609.
- Vitale G, Mattiaccio A, Conti A, Berardi S, Vero V, Turco L, *et al*. Molecular and clinical links between drug-induced cholestasis and familial intrahepatic cholestasis. *Int J Mol Sci*. 2023;24(6):5823. DOI: 10.3390/ijms24065823.
- Abu-Hayyeh S, Williamson C. Progesterone metabolites as farnesoid X receptor inhibitors. *Dig Dis*. 2015;33(3):300-306. DOI: 10.1159/000371565.
- Keitel V, Dröge C, Häussinger D. Targeting FXR in cholestasis. *Handb Exp Pharmacol*. 2019;256:299-324. DOI: 10.1007/164\_2019\_231.
- Miyata M, Hata T, Yamakawa H, Kagawa T, Yoshinari K, Yamazoe Y. Involvement of multiple elements in FXR-mediated transcriptional activation of FGF19. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2012;132(1-2):41-47. DOI: 10.1016/j.jsmb.2012.04.008.
- Ghanem CI, Manautou JE. Role and regulation of hepatobiliary ATP-binding cassette transporters during chemical-induced liver injury. *Drug Metab Dispos*. 2022;50(10):1376-88. DOI: 10.1124/dmd.121.000450.
- Majsterek M, Wierzchowska-Opoka M, Makosz I, Kreczyńska L, Kimber-Trojnar Ż, Leszczyńska-Gorzela B. Bile acids in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Diagnostics (Basel)*. 2022;12(11):2746. DOI: 10.3390/diagnostics12112746.
- Lara D, Díaz A, Rivero A, Romero M, Sarmiento C, Orfila J. Hígado agudo graso del embarazo: reporte de caso. *Rev Dig Postg* [Internet]. 2021 [consultado en abril 2023]; 10(1): 275. Disponible en: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2021/02/1147596/20935-144814494589-1-sm.pdf>.
- Raz Y, Lavie A, Vered Y, Goldiner I, Skornick-Rapaport A, Landsberg Asher Y, *et al*. Severe intrahepatic cholestasis of pregnancy is a risk factor for preeclampsia in singleton and twin pregnancies. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;213(3):395.e1-8. DOI: 10.1016/j.ajog.2015.05.011.

16. Keitel V, Dröge C, Stepanow S, Fehm T, Mayatepek E, Köhrer K, *et al.* Intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP): case report and review of the literature. *Z Gastroenterol.* 2016; 54(12):1327-33. DOI: 10.1055/s-0042-118388.
17. Sultana H, Komai M, Shirakawa H. The role of vitamin K in cholestatic liver disease. *Nutrients.* 2021;13(8):2515. DOI: 10.3390/nu13082515.
18. Almau H, Borges A, Ramírez J, D'Apuzzo G, Díaz L, Hamad A, *et al.* Reconstrucción de la vía biliar junto al tratamiento adyuvante con ácido ursodesoxicólico en lesiones / estenosis iatrogénicas posterior a colecistectomías. Resultados iniciales. *Rev Venez Cir [Internet].* 2014 [consultado en abril 2023];67(4):136-39. Disponible en: <https://revistavenezolanadecirugia.com/index.php/revista/issue/view/39/36>.
19. Jurk SM, Kremer AE, Schleussner E. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2021;81(8):940-47. DOI: 10.1055/a-1522-5178.
20. Jansen PLM. New therapies target the toxic consequences of cholestatic liver disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2018;12(3):277-285. DOI: 10.1080/17474124.2018.1424538.
21. Hagenbeck C, Hamza A, Kehl S, Maul H, Lammert F, Keitel V, *et al.* Management of intrahepatic cholestasis of pregnancy: Recommendations of the Working Group on Obstetrics and Prenatal Medicine - Section on Maternal Disorders. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2021;81(8):922-39. DOI: 10.1055/a-1386-3912.
22. Lia M, Berg T, Weydandt LC, Stepan H. Intrahepatic cholestasis of pregnancy resistant to both therapeutic plasma exchange and albumin dialysis. *BMJ Case Rep.* 2022;15(2): e246318. DOI: 10.1136/bcr-2021-246318.
23. Saad AF, Pacheco LD, Chappell L, Saade GR. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Toward improving perinatal outcome. *Reprod Sci.* 2022;29(11):3100-05. DOI: 10.1007/s43032-021-00740-x.
24. Zhang Y, Lu L, Victor DW, Xin Y, Xuan S. Ursodeoxycholic acid and S-adenosylmethionine for the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy: A Meta-analysis. *Hepat Mon.* 2016;16(8):e38558. DOI: 10.5812/hepatmon.38558.
25. Stefaniak AA, Pereira MP, Zeidler C, Ständer S. Pruritus in pregnancy. *Am J Clin Dermatol.* 2022;23(2):231-46. DOI: 10.1007/s40257-021-00668-7.
26. Piechota J, Jelski W. Intrahepatic cholestasis in pregnancy: Review of the literature. *J Clin Med.* 2020;9(5):1361. DOI: 10.3390/jcm9051361.
27. Chen Y, Zhang H, Ning W, Chen Y, Wen C. The impact of intrahepatic cholestasis on pregnancy outcomes: a retrospective cohort study. *BMC Gastroenterol.* 2023;23(1):16. DOI: 10.1186/s12876-023-02652-3.

Recibido 12 de abril de 2023  
Aprobado 18 de abril de 2023