



## Colestasis intrahepática del embarazo: reporte de un caso y revisión de la bibliografía

Rafael González-Blanco,<sup>1</sup> Águeda Sofía Mortara-Gómez,<sup>1</sup> Alfonso Martínez-Uribe,<sup>2</sup> Rosa Arias-Loza,<sup>2</sup> Augusto Sanginés-Martínez<sup>3</sup>

### RESUMEN

La prevalencia de colestasis intrahepática del embarazo es de un caso por cada 1000 a 10,000 embarazos. Su etiología es multifactorial, con participación de factores genéticos y hormonales. Se asocia con resultados obstétricos y perinatales adversos. Se reporta el caso de una paciente de 25 años de edad, con embarazo de 32 semanas, con prurito intenso e ictericia, alteraciones en las pruebas de funcionamiento hepático y en el perfil de lípidos, con diagnóstico presuntivo de colestasis intrahepática del embarazo. Permaneció en seguimiento semanal con análisis bioquímicos, pruebas de bienestar fetal, tratamiento sintomático y finalización del embarazo por vía abdominal a las 35 semanas, por falta de mejoría clínica, aumento en las alteraciones bioquímicas y restricción del crecimiento intrauterino, previa inducción de la madurez pulmonar fetal, con buen resultado obstétrico y perinatal. El diagnóstico definitivo se estableció con base en la información de la biopsia hepática.

**Palabras clave:** colestasis, embarazo, prurito, ácidos biliares, resultado fetal, ácido ursodesoxicólico.

### ABSTRACT

Intrahepatic cholestasis of pregnancy has a prevalence of 1/1000 to 1/10000. Its etiology is multifactorial, involving genetic and hormonal factors, associated with adverse perinatal and obstetric outcomes. Report the case of patient 25 years old, with 32 weeks of gestation, which presents severe pruritus, jaundice, altered liver function tests and lipid profile, with presumptive diagnosis of intrahepatic cholestasis of pregnancy. Making weekly monitoring analytical biochemistry, test of fetal wellbeing, symptomatic management, with abdominal pregnancy termination at 35 weeks, for lack of clinical improvement, increase in metabolic disorders and intrauterine growth restriction, after induction of fetal lung maturity, with good obstetric and perinatal outcome. Definitive diagnosis by liver biopsy.

**Key words:** Cholestasis; Pregnancy; Pruritus; Bile acid; Fetal outcome; Ursodeoxycholic acid.

### RÉSUMÉ

La prévalence de la cholestase intrahépatique de la grossesse est un cas pour 1000 à 10,000 grossesses. Son étiologie est multifactorielle, impliquant des facteurs génétiques et hormonaux. Il est associé à obstétricaux défavorables et les résultats périnataux. Nous rapportons le cas d'un patient de 25 ans, enceinte de 32 semaines, avec de graves démangeaisons et une jaunisse, des tests de la fonction hépatique et le profil lipidique, avec un diagnostic présumptif de cholestase intrahépatique de la grossesse. Un suivi hebdomadaire est resté dans l'analyse biochimique, des tests de bien-être foetal, un traitement symptomatique et de fin de la grossesse abdominale à 35 semaines, en raison de l'absence d'amélioration clinique, augmentation des troubles métaboliques et la restriction de croissance intra-utérin, après l'induction de la maturation pulmonaire foetale, avec un bon résultat obstétrique et périnatale. Le diagnostic définitif a été établi sur la base des informations biopsie du foie.

**Mots-clés:** Cholestase, la grossesse, le prurit, les acides biliaires, le pronostic fœtal, l'acide ursodésoxycholique.

### RESUMO

A prevalência de colestase intra-hepática da gravidez é um caso por 1.000-10.000 gestações. Sua etiologia é multifatorial, envolvendo fatores genéticos e hormonais. Ela está associada com obstétrica e resultados perinatais adversos. Relatamos o caso de um paciente de 25 anos, grávida de 32 semanas, com coceira intensa e icterícia, testes de função hepática e perfil lipídico, com diagnóstico presuntivo de colestase intra-hepática da gravidez. Monitoramento semanal permaneceu em análise bioquímica, testes de bem-estar fetal, tratamento sintomático e interrupção da gravidez por abdominal com 35 semanas, devido à falta de melhora clínica, aumento de doenças metabólicas e restrição de crescimento intra-uterino, após a indução da maturidade pulmonar fetal, com boa assistência obstétrica e resultados perinatais. O diagnóstico definitivo foi estabelecido com base em informações de biópsia hepática.

**Palavras-chave:** Colestase, gravidez, prurido, ácidos biliares, resultado fetal, ácido ursodeoxicholico.

**L**a colestasis intrahepática del embarazo es una hepatopatía aguda específica del embarazo, que por lo general aparece a partir del tercer trimestre. Su curso es variable, con dificultad para el diagnóstico.<sup>1</sup> Corresponde a obstrucción de las vías biliares intrahepáticas o alteración en la secreción hepatocitaria; se asocia con prurito, elevación sérica de ácidos biliares y el diagnóstico se confirma con los resultados de la biopsia hepática. Se trata de un proceso que sigue a la hepatitis viral como segunda causa de ictericia durante la gestación. Se asocia con buen pronóstico materno, pero con incremento de la morbilidad y mortalidad fetal, particularmente por insuficiencia placentaria, parto pretérmino, sufrimiento fetal y muerte intrauterina súbita no predecible.<sup>2</sup> Su prevalencia varía en todo el mundo (1/1000 a 1/10000), es alta en países como Chile (4-22%) y Bolivia (9%). En Estados Unidos prevalece entre 0.001-0.32%; en México se desconoce. En países como Finlandia, Suecia, y Portugal es más común durante el invierno.<sup>3</sup> Su causa es multifactorial, con participación de factores genéticos, ambientales, metabólicos y hormonales. Los factores de riesgo incluyen: grupo étnico, antecedentes familiares de enfermedad biliar, hepatitis C, colestasis en el embarazo previo, embarazo múltiple, edad materna mayor de 35 años y más común durante los meses del invierno.<sup>3</sup>

El prurito es el primer síntoma clínico, que puede ser leve y tolerable o muy severo e incapacitante. Tiene predilección por las palmas de las manos y plantas de los pies y es más severo por las tardes.<sup>4</sup> Aproximadamente

80% de las pacientes lo padecen después de las 30 semanas de gestación. Por lo general desaparece poco tiempo después del parto; en los embarazos subsecuentes se reporta una recurrencia de 40 a 60%.<sup>5</sup> La ictericia aparece en 10-25% de las pacientes, a veces puede ser el síntoma inicial.<sup>1</sup> La esteatorrea es un signo infrecuente que puede acompañarse de déficit de vitamina K con prolongación del tiempo de protrombina y conducir a hemorragia intra-parto y postparto.<sup>3</sup> Los síntomas como: anorexia, náuseas, malestar general y dolor abdominal no son comunes.<sup>4</sup> Se ha relacionado con preeclampsia, insuficiencia hepática aguda del embarazo, diabetes gestacional e incremento en la incidencia de hepatitis C y pielonefritis.<sup>3</sup>

Los síntomas maternos desaparecen rápidamente después del parto y su pronóstico es bueno. La morbilidad y mortalidad perinatal son altas. Se asocia con parto pretérmino, meconio del líquido amniótico, sufrimiento fetal, muerte intrauterina, que generalmente sucede después de la semana 36 de la gestación.<sup>6</sup> La elevación sérica total de ácidos biliares es la anormalidad de laboratorio más frecuente y es el marcador más sensible para diagnóstico y marcador bioquímico de monitoreo. Se acepta un rango de normalidad de ácidos biliares entre 10 y 14 µmol/L.<sup>3,5,6</sup> La aspartato aminotransferasa (AST-TGO) y alanino aminotransferasa (ALT-TGP) pueden elevarse antes o después de la elevación de los ácidos biliares. La alanino aminotransferasa es un marcador más sensible, que se incrementa 2 a 10 veces más que la aspartato aminotransferasa. La elevación de glutamato transpeptidasa (GGT) podría ser otro marcador útil.<sup>1,3,7,8</sup> La fosfatasa alcalina sérica se incrementa entre 5 y 10 veces. La bilirrubina se eleva a expensas de la forma directa, habitualmente menor a 5 mg/dL y el colesterol total, colesterol LDL, apolipoproteína B-100 y los triglicéridos también se incrementan. El diagnóstico diferencial incluye: hepatitis viral, coledocolitis, preeclampsia-eclampsia, síndrome de HELLP, insuficiencia aguda hepática del embarazo, colangitis esclerosante primaria, cirrosis biliar primaria, hepatitis por medicamentos o alcohol y enfermedades de la piel.<sup>4,9-14</sup>

La biopsia hepática en las áreas periportales no muestra cambios y la arquitectura hepatocelular está preservada. Las áreas centrolobulares evidencian canalículos biliares dilatados, algunos con tapones de bilis. Desde el punto de vista ultraestructural existen destrucción y atrofia de las microvellosidades en los canalículos biliares. Estos

<sup>1</sup> Residente de cuarto año de la especialidad de Ginecología y Obstetricia.

<sup>2</sup> Médico adscrito al servicio de Ginecología y Obstetricia.

<sup>3</sup> Jefe del servicio de Ginecología y Obstetricia.

Centro Hospitalario Nuevo Sanatorio Durango, México DF.

Correspondencia: Dr. Augusto Sanginés Martínez  
Gelati 29-10  
11850 Mexico DF  
asm2603@hotmail.com

Recibido: 23 de enero 2013  
Aceptado: 4 de abril 2013

Este artículo debe citarse como: González-Blanco R, Mortara-Gómez AS, Martínez-Uribe A, Arias-Loza R, Sanginés-Martínez A. Colestasis intrahepática del embarazo: reporte de un caso y revisión de la bibliografía. Ginecol Obstet Mex 2013;81:652-657.

[www.femecog.org.mx](http://www.femecog.org.mx)

cambios tienden a regresar en el posparto.<sup>11</sup> El tratamiento con ácido ursodesoxicólico, en dosis de 14 mg/kg/día disminuye los síntomas y normaliza los ácidos biliares en suero materno, sangre de cordón umbilical, líquido amniótico y calostro.<sup>3,9</sup> La S-adenosil metionina también ha demostrado mejoría clínica y bioquímica con la administración de 800 mg/día por vía intravenosa. Otros tratamientos utilizados son: dexametasona, colestiramina, goma guar, rifampicina y fenobarbital.<sup>3, 10,12</sup>

## CASO CLÍNICO

Paciente con antecedentes de dos embarazos, nulípara con cesárea previa, 25 años de edad, menarquia a los nueve años, fecha de la última menstruación el 8 de mayo de 2012. Durante el primer embarazo tuvo prurito en los pies y las manos e ictericia sin conclusión diagnóstica. El embarazo terminó por vía abdominal en la semana 37 por sufrimiento fetal agudo. El segundo embarazo transcurrió normal hasta la semana 29, cuando apareció el prurito de predominio en las palmas de las manos y plantas de los pies, de predominio nocturno, intenso, incapacitante, con alteración del patrón de sueño. Dos semanas después tuvo: ictericia, prurito generalizado, dolor abdominal leve en el hipogastrio, acolia, coluria, disuria, pujo y tenesmo vesical sin fiebre, náuseas o vómito.

Acudió al servicio de Urgencias cuando trascurrían las 31.2 semanas de gestación. Durante la exploración física los signos vitales se encontraron dentro de la normalidad, con moderado tinte icterico, con huellas de rascado en todo el cuerpo, abdomen globoso a expensas del útero gestante, con fondo uterino a 26 cm, feto en posición longitudinal,cefálico, con frecuencia cardiaca de 146 latidos por minuto, sin actividad uterina; Giordano positivo derecho, sin datos de irritación peritoneal ni hepato-esplenomegalia. El signo de Murphy se encontró negativo y el cuello uterino sin modificaciones. Cuando ingresó al hospital se le realizó un estudio bioquímico, perfil hepático con elevación de transaminasas AST-TGO y ALT-TGP, fosfatasa alcalina, bilirrubinemia a expensas de bilirrubina directa, y alteraciones en el recuento de lípidos (Cuadro 1). Hemoglobina glucosilada normal, serología de hepatitis virales negativas, anticuerpos antimitocondriales, antimúsculo liso, anti KLM-1, antinucleares e IgG negativos. Urocultivo positivo para *Escherichia coli*. La ecografía obstétrica reportó: embarazo de 31.3 semanas, placenta y líquido amniótico

sin alteraciones, perfil biofísico de 8 puntos por registro cardiotocográfico no reactivo, ultrasonido de hígado y vías biliares: cambios sugerentes de patrón inflamatorio difuso hepático, hiperecogenicidad perivasculares, en las vías biliares intrahepáticas se demuestra ectasia condicionada por signo en doble riel paravascular. La vesícula biliar se encontró con datos sugerentes de colesterolosis. Diagnóstico probable de colestasis intrahepática del embarazo, infección de vías urinarias, se descarta un problema viral de cirrosis biliar primaria, hepatitis autoinmune, preeclampsia o síndrome de HELLP. Se inició dieta baja en grasas y sin colescitocinéticos, tratamiento sintomático con 10 mg de loratadina por vía oral cada 24 h con disminución leve del prurito, esquema de maduración pulmonar con 12 mg de betametasona por vía intramuscular cada 24 h (24 mg dosis total) y 1 g de cefalotina por vía intravenosa cada 8 h. Fue dada de alta del hospital cuatro días después, con control prenatal semanal. En la visita a la consulta externa en la semana 33 de embarazo refirió aumento del prurito y tinte icterico, con cese de los síntomas urinarios. El tratamiento se inició con ácido ursodesoxicólico a dosis de 1 g diario dividido en cuatro tomas. En las siguientes semanas se le realizaron: estudio bioquímico (Cuadro 1), perfil biofísico y registro cardiotocográfico dos veces por semana, hasta la finalización del embarazo con resultados normales. No tuvo enfermedad hipertensiva, amenaza de parto pretérmino, alteraciones en el líquido amniótico o en las pruebas de bienestar fetal. En la semana 34 de la gestación el prurito no había disminuido y la ictericia se había incrementado, a pesar de la administración de ácido ursodesoxicólico; por esto se solicitó una interconsulta con los médicos del servicio de Medicina Interna, quienes agregaron al tratamiento 5 mg de prednisona cada 24 horas. Ante la falta de respuesta al tratamiento médico, aumento de los síntomas y alteraciones en las pruebas de funcionamiento hepático (Cuadro 1), datos de restricción del crecimiento intrauterino se decidió la terminación del embarazo por vía abdominal. En la semana 35 de gestación se practicó cesárea Kerr y se obtuvo una recién nacida de 2,090 gramos, peso percentil 10, talla de 41 cm, percentil 10, APGAR al minuto y cinco minutos de 9-9, Capurro de 36.1 semanas, talla baja para la edad gestacional, restricción del crecimiento intrauterino simétrico, crecimiento armónico. Para la confirmación del diagnóstico se efectuaron: salpingooclásia bilateral y biopsia hepática porque en este centro hospitalario no se cuenta con la determina-

**Cuadro 1.** Evolución bioquímica

Evolución	Día 1	Día 2	33 SDG	34 SDG	72 h puerperio	5 <sup>a</sup> semana de puerperio
Aspartato amino transferasa (AST-TGO) µ/L	70	70	64	105	47	29
Alanino aminotransferasa (ALT-TGP) µ/L	118	106	121	194	66	49
Gamaglutamil transpeptidasa	38	42	66	68	30	26
Fosfatasa alcalina µ/L	346	306	377	302	126	98
Bilirrubina total mg/dL	3.38	3.17	4.23	4.61	0.92	0.89
Bilirrubina directa mg/dL	2.74	2.63	2.38	3.55	0.33	0.30
Tiempo de protrombina (segundos)	10.1	10.5	9.4	9.5	10	10.3
Tiempo parcial de tromboplastina (segundos)	27.5	26.5	24.5	26.6	27	26.4
Colesterol total	376	364	488	435	241	201
Colesterol de alta densidad (HDL) mg/dL	15	12	27	32	65	62
Colesterol baja densidad (LDL) mg/dL	274	268	363	305	158	136
Triglicéridos mg/dL	434	421	492	491	89	81
Prurito	+++	+++	++	++	-	-
Ictericia	+++	+++	++	++	-	-

SDG: semanas de gestación

ción de ácidos biliares para confirmar el diagnóstico. Se enviaron para estudio histopatológico: líquido amniótico, placenta, salpinges y biopsia hepática. El reporte histopatológico del hígado fue de hepatitis crónica, con cambios moderados de actividad y de regeneración con índice de Knodell III, colestasis extracelular y peliosis difusa. Se encontraron datos compatibles con colestasis intrahepática del embarazo. El líquido amniótico se encontró con meconio, sin evidencia de pigmento biliar. La placenta era monoamniótica y monocorial con infartos recientes y antiguos en 40% de la superficie total placentaria, con calcificación distrófica multifocal. La paciente mostró mejoría clínica y de laboratorio en las primeras 72 horas postcesárea. La paciente salió del hospital al cuarto día de puerperio porque su evolución fue adecuada. Al séptimo día del egreso la paciente refirió mejoría clínica, sin prurito e ictericia, se le retiró la sutura de piel, la incisión quirúrgica había cicatrizado, sin complicaciones. A la quinta semana del puerperio la paciente permanecía asintomática y con normalización de pruebas bioquímicas.

## DISCUSIÓN

La colestasis intrahepática del embarazo es de curso variable, con dificultad para el diagnóstico.<sup>1</sup> La colestasis tiene una prevalencia mundial variable y en México se desconoce. Lee<sup>9</sup> reporta una prevalencia de 5.6% en la población latina que vive en Los Ángeles California.<sup>9</sup> Esto

podría reflejar una prevalencia similar en México, debido a la gran población mexicana que reside en ese estado. En México sólo existe un caso reportado desde el año 2000, de un embarazo de 35.4 semanas con colestasis intrahepática del embarazo recurrente, con evolución clínica, vigilancia fetal y ecográfica normales, excepto de la restricción del crecimiento intrauterino simétrico, que ocasionó la muerte intrauterina ocho horas después de una prueba sin estrés.<sup>13</sup> La elevación sérica total de ácidos biliares es la anomalía de laboratorio más frecuente y es el marcador más sensible para su diagnóstico y monitoreo bioquímico.<sup>3</sup> Se reporta que las cifras de ácidos biliares mayores de 40 mmol/L se asocian con mayores complicaciones fetales. Michelle R<sup>6</sup> y colaboradores reportaron mayores complicaciones, sobre todo en el síndrome de distrés respiratorio con cifras mayores de ácidos biliares de 100 mmol/L.<sup>6</sup>

El pronóstico materno es bueno y los síntomas desaparecen rápidamente después del parto, acompañado de normalización de las pruebas serológicas hepáticas. La persistencia de las anomalías lleva a reconsiderar el daño hepático crónico: cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria, hepatitis C crónica.<sup>4</sup> La patogénesis relacionada con los pobres resultados perinatales es aún poco conocida. Podrían guardar relación con las altas concentraciones de ácidos biliares maternos porque se considera un aumento del flujo de ácidos biliares de la madre al feto que pueden afectar el transporte placentario, la producción de hormonas placentarias y la constrictión

de los vasos coriónicos.<sup>14</sup> Otro posible mecanismo es el aumento de la respuesta miometrial a los oxitócicos y el riesgo de vasoconstricción de la vena umbilical.<sup>8</sup> La disminución del surfactante alveolar al revertir la acción de la fosforilasa A<sub>2</sub> causada por los ácidos biliares podría ser la causa del distres fetal.<sup>15</sup> Reid y colaboradores<sup>5</sup> analizaron las complicaciones en 56 embarazadas con colestasis intrahepática y reportaron un alto porcentaje de resultados adversos (mortalidad perinatal de 11%, parto pretérmino 36%, frecuencia cardiaca fetal anormal anteparto de 14%, meconio 27%).<sup>5</sup> La muerte fetal intrauterina se produce sin evidencia de hipoxia crónica y los fetos son de peso adecuado para la edad gestacional. La conducta ante esta situación es difícil; los registros cardiotocográficos no resultan predictivos de esa complicación y no es infrecuente que un registro cardiotocográfico normal preceda en días u horas a la pérdida gestacional.

Los fetos de riesgo se relacionan con concentraciones más elevadas de ácidos biliares.<sup>12</sup> Rook<sup>6</sup> y colaboradores sugieren que los antecedentes de enfermedad hepática, biliar y concentraciones de ácidos biliares mayores de 100 mmol/L pueden ser clínicamente relevantes.<sup>6</sup> Puesto que las pruebas preparto convencionales no predicen la mortalidad fetal, algunos estudios reportan buenos resultados con la inducción del parto a las 37 a 38 semanas.<sup>5</sup> El análisis racional para esta aproximación se basa en la comprobación de que la mayoría de las muertes fetales acontecen entre las 37 y 39 semanas de embarazo.<sup>12</sup> Puede anticiparse la interrupción del embarazo si existe prurito insoportable que no se alivia con el tratamiento médico, restricción del crecimiento intrauterino, datos de sufrimiento fetal, antecedentes de muerte fetal por colestasis intrahepática del embarazo.<sup>5</sup> El tratamiento expectante o médico, junto con las pruebas prenatales, se realizan hasta la terminación del embarazo, aunque esto no reduce el riesgo de muerte fetal.<sup>16</sup> Morgan<sup>17</sup> y colaboradores concluyen que no hay evidencia suficiente para plantear que el tratamiento con ácido ursodesoxicólico mejora, efectivamente, los resultados perinatales.<sup>17</sup> No hay pruebas suficientes de las ventajas de los de tratamientos de goma de guar, carbón activado, S-adenosil metionina y ácido ursodesoxicólico solos, o en combinación, para recomendarlos en el tratamiento de mujeres con colestasis del embarazo.<sup>18</sup>

En este caso, al igual que lo reportado en la bibliografía mundial, al parecer existió antecedente de este padecimiento en la gestación previa, que se manifestó

durante el invierno. Se sospecha por clínica y los resultados de laboratorio y se descartan otros diagnósticos. El monitoreo materno y fetal se efectuó a través de las cifras semanales de transaminasas, bilirrubinas, tiempos de coagulación y lípidos así como perfiles biofísicos, registros cardiotocográficos dos veces por semana. Nunca hubo datos de sufrimiento fetal, amenaza de parto pretérmino, pero si los datos de restricción del crecimiento intrauterino coinciden con lo reportado en la bibliografía, debido a esto y falta de mejoría clínica, empeoramiento de las pruebas de funcionamiento hepático y perfil de lípidos, se interrumpió el embarazo por vía abdominal a las 35 semanas. El diagnóstico definitivo se efectuó mediante biopsia hepática, con buen resultado materno y del recién nacido.

## CONCLUSIÓN

La colestasis intrahepática del embarazo es un padecimiento relacionado con un buen pronóstico materno y altos índices de resultados perinatales adversos; por eso se requiere un diagnóstico temprano. Puesto que no se dispone de pruebas o estudios específicos que aseguren el bienestar o disminución de la mortalidad fetal in útero, debe efectuarse vigilancia bioquímica y biofísica fetal periódica, y terminar el embarazo lo más cercano al término, o al alcanzar la madurez pulmonar.

## REFERENCIAS

1. Silvia D, John F. Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease. 9<sup>th</sup> ed. Elsevier 2010;625-638.
2. Marco A, Humberto R. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a past and present riddle. Annals of Hepatology 2006;5:202-205.
3. Victoria G, Catherine W. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. World Journal of Gastroenterology 2009;15:2049-2066.
4. Thomas P, Ulrich B. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. Orphanet Journal of Rare Diseases 2007;2:1-6.
5. Bhuvan P, Lili S, et al. Cholestasis of Pregnancy. Obstet Gynecol Clin N Am 2010;7:269-282.
6. Rook M, Juan V, et al. Fetal Outcomes in Pregnancies Complicated by Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy in a Northern California Cohort. Plos one 2012;7:1-6.
7. Lee NM, Carla W. Liver disease in pregnancy. World Journal of Gastroenterology 2009;15:897-906.

8. Tejerizo-López LC, Sánchez-Sánchez MM, et al. Colestasis intrahepática del embarazo. Tratamiento con ácido ursodesoxicólico. *Clin Invest Gin Obst* 2001;8:344-352.
9. Lee RH, Goodwin TM, et al. The prevalence of intrahepatic cholestasis of pregnancy in a primarily Latina Los Angeles population. *Journal of Perinatology* 2006;26:527-532.
10. Kenyon AP, Shennan A. Obstetric cholestasis. Fetal and maternal medicine review 2004;15:247-272.
11. Cappell MS. Hepatic Disorders Severely affected by pregnancy: medical and obstetric management. *The Medical Clinics of North America* 2008;92:739-760.
12. Casellas M, Fontalba M, et al. Colestasis intrahepática Gestacional: revisión de conjunto. *Folia Clín Obstet Ginecol* 2009;78:7-23.
13. Medina L, Medina C. Colestasis intrahepática del embarazo, un riesgo fetal impredecible: reporte de caso y revisión de la bibliografía. *Ginecol Obstet Mex* 2000;68:486-488.
14. Jurate K, Lima K. Intrahepatic Cholestasis of pregnancy-current achievements and unsolved problems. *World Journal of Gastroenterology* 2008;14:5781-5788.
15. Zecca E, De Luca D, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and neonatal respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 2006;117:1669-1672.
16. Caughey AB. Cholestasis of pregnancy: in need of a more rapid diagnosis. *Journal of Perinatology* 2006;26:525-526.
17. Morgan G, Valentina V, et al. ¿Mejora el uso del ácido ursodeoxicólico el pronóstico perinatal en mujeres embarazadas con colestasia intrahepática del embarazo? *Revista Chilena de Obstetricia Ginecología* 2007;72:292-297.
18. Burrows RF, Clavisi O, et al. Intervenciones para el tratamiento de la colestasis durante el embarazo, *Biblioteca Cochrane Plus* 2008;2:1-21.