

## **Colestasis intrahepática del embarazo. Expresividad clínica, bioquímica y resultados perinatales**

### **Intrahepatic cholestasis of pregnancy. Clinical and biochemical expressions, and perinatal outcome**

**Margarita Rodríguez Diéguez<sup>1</sup>, Agustín Mulet Pérez<sup>2</sup>, Évora Arencibia Vidal<sup>3</sup>, Darío Estuardo Mencos Ariza<sup>4</sup>, Zulma Miranda Moles<sup>5</sup>, Ariana González Balmaseda<sup>6</sup>**

1. Especialista de Segundo Grado en Gastroenterología. Profesora Auxiliar. Hospital Provincial Universitario Vladimir Ilich Lenin. Holguín. Cuba.

2. Doctor en Ciencias Médicas. Especialista de Segundo Grado en Gastroenterología y en Medicina Interna. Profesor Titular de Propepéutica Clínica y Medicina Interna. Hospital Universitario Vladimir Ilich Lenin. Holguín. Cuba.

3. Especialista de Primer Grado en Gastroenterología. Profesor Asistente. Hospital Provincial Universitario Vladimir Ilich Lenin. Holguín. Cuba.

4. Especialista de Primer Grado en Gastroenterología. Hospital Provincial Universitario Vladimir Ilich Lenin. Holguín. Cuba.

5. Especialista de Segundo Grado en Gastroenterología. Profesor Asistente. Hospital Provincial Universitario Vladimir Ilich Lenin. Holguín. Cuba.

6. Especialista de Segundo Grado en Ginecoobstetricia. Profesora Asistente. Hospital Provincial Universitario Vladimir Ilich Lenin. Holguín. Cuba.

---

#### **RESUMEN**

**Introducción:** la colestasis intrahepática del embarazo es una afección de espectro clínico-analítico variable de alto riesgo para el feto.

**Objetivo:** identificar la expresividad clínica, bioquímica y los resultados perinatales en pacientes con colestasis intrahepática del embarazo.

**Método:** estudio observacional descriptivo prospectivo, de marzo de 2012 a febrero de 2014 en el Hospital Vladimir Ilich Lenin, de Holguín, Cuba. De 68 pacientes ingresadas con sospecha de afección hepatobiliar, 43 con colestasis del embarazo clasificaron bajo criterios de selección muestral. Los datos procedieron del interrogatorio, examen físico e historias clínicas. Se emplearon los estadígrafos U de *Mann-Whitney* y Test de *Fisher*. La clínica se especificó como de mayor o menor severidad y el desenlace perinatal, favorable o desfavorable.

**Resultados:** 58,1% fueron recién nacidos pretérmino; 25,6% con bajo peso al nacer y 23,3% con bajo *Apgar*. La alaninoaminotransferasa y aspartatoaminotransferasa fueron los analitos con mayor aumento promedio, con 3,2 y 2,2 veces por encima del límite superior normal, respectivamente. Las cifras de alaninoaminotransferasa, aspartatoaminotransferasa, la bilirrubina y el tiempo de protrombina fueron significativamente mayores en el grupo con mayor severidad del cuadro clínico para un 37,2% de la muestra de bilirrubina y triglicéridos, en el grupo con desenlace perinatal desfavorable en un 74,4%. Se produjo una asociación significativa ( $p = 0,003$ ) entre la severidad de cuadro clínico y el desenlace perinatal.

**Conclusiones:** los resultados de este estudio abren las puertas a futuras investigaciones de diseño más riguroso, con vistas a identificar predictores clínicos y bioquímicos, de peor pronóstico fetal en nuestro medio.

**Palabras clave:** colestasis intrahepática del embarazo, desenlace perinatal, pruebas funcionales hepáticas.

---

## ABSTRACT

**Introduction:** intrahepatic cholestasis of pregnancy, a condition with variable clinical and analytic expressions, involves risk for the fetus.

**Objective:** to identify the clinical, biochemical expression and perinatal outcome in patients with cholestasis intrahepatic of pregnancy.

**Method:** descriptive observational prospective investigation from March 2012 to February 2014, at Vladimir Ilich Lenin Hospital, in Holguín. A group of 43 patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy, out of 68 admitted patients with hepatobiliary conditions with selection criteria, were included. Interrogatory, physical examination and clinical records were data sources. Mann-Whitney U and Fisher statistical tests were applied. Clinical manifestations were classified into mild or severe, and perinatal outcome in favorable or unfavorable.

**Results:** the 58.1% were preterm newborns; 25.6% had low birth weight and 23.3% had a low *Apgar* score. Alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase were the most increased

laboratory tests with 3.2 y 2.2 times over the upper limit of normal, each. Alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, bilirubin and prothrombin time values were significantly higher in the most symptomatic group with 37.2%. Bilirubin and triglycerides were significantly higher in the group with unfavorable perinatal outcome with 74.4%. There was a significant association ( $p = 0.003$ ) between the severity of clinical manifestations and perinatal outcome.

**Conclusions:** present study results favor future research development and rigorous clinical and biochemical predictors designs for worst fetal prognosis, in our clinical settings.

**Keywords:** intrahepatic cholestasis of pregnancy, perinatal outcome, liver function tests.

---

## INTRODUCCION

La colestasis intrahepática del embarazo (CIE) es una afección del hígado que ocurre, generalmente, en el 2<sup>do</sup> o 3<sup>er</sup> trimestre de la gestación,<sup>1,2</sup> y se resuelve espontáneamente después del parto.<sup>1,3</sup>

Esta afección se considera la hepatopatía específica del embarazo más frecuente. Se caracteriza por prurito generalizado y pruebas bioquímicas hepáticas alteradas.<sup>2</sup> El síntoma cardinal prurito tiene un espectro variable, desde el prurito leve hasta muy severo, que cede pocas horas después del parto.<sup>4, 5</sup>

La CIE fue descrita inicialmente por *Ahlfeld*, en 1983, y presenta variaciones geográficas, además de cierta susceptibilidad entre algunos países y grupos étnicos. La mayor incidencia a nivel mundial se da en Bolivia, en Escandinavia,<sup>7</sup> y en los indígenas araucanos de Chile,<sup>5,6</sup> con una prevalencia de 1 a 2,4%.

Esta afección cursa con aumento de las enzimas hepáticas aminotransferasas y fosfatasa alcalina (FAL), además de la bilirrubina. El pronóstico materno es bueno en general. Sin embargo, para el feto conlleva un riesgo significativo, con morbilidad y mortalidad perinatales incrementadas.<sup>2, 8</sup>

En nuestra práctica asistencial hemos observado que hay pacientes con sintomatología más florida que otras, pero aún desconocemos el comportamiento de las alteraciones bioquímicas, como

característica de grupo y subgrupos de diferente expresión sintomática o desenlace perinatal. El hecho de tener una clínica más o menos marcada se asocia a un mayor daño para el producto de la gestación. Por eso en el presente estudio está dirigido a la expresividad clínica, bioquímica y los resultados perinatales en pacientes con CIE.

## MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo-prospectivo, de una serie de casos en gestantes con diagnóstico de CIE, ingresadas en la maternidad del Hospital Vladimir Ilich Lenin, desde marzo del 2012 a febrero del 2014.

El universo de estudio estuvo constituido por 68 gestantes ingresadas en la maternidad del Hospital Vladimir Ilich Lenin, con sospecha clínica y/o analítica de enfermedad hepática durante el período de estudio. Para la selección de la muestra se tuvieron en cuenta los siguientes criterios de selección:

Criterios de inclusión:

- Gestantes con diagnóstico de CIE, mediante una clínica de prurito, que toma palmas y plantas, de predominio nocturno, sin que exista rash. Aumento de más de una vez por encima del límite superior normal (LSN) para la alaninoaminotransferasa (ALAT).
- Gestantes con voluntariedad y conformidad en formar parte de la investigación.

Criterios de exclusión:

- Gestantes con posible diagnóstico de colestasis intrahepática, pero con afecciones hepatobiliares previas o concurrentes; conocidas o documentadas mediante resultados ultrasonográficos, marcadores virales u otros estudios pertinentes.
- Gestantes con evidencias de dermatosis potencialmente causantes de prurito.
- Gestantes con colestasis intrahepática, en las que se evidenciaron otras condiciones potencialmente causantes de sufrimiento fetal agudo (SFA), puntaje de *Apgar* bajo, peso bajo al nacer (PBN) y/o prematuridad como: rotura prematura de membrana (RPM), y recién nacido (RN) con circulares apretadas al cuello.

## Técnicas y procedimientos

Recolección de la información: procedió del interrogatorio, examen físico e historia clínica. Luego fue vertida en un modelo de recolección de datos elaborado con este fin.

Procesamiento y análisis: a través del programa SPSS, versión 15,0. Los datos se resumieron en medidas descriptivas, como frecuencias absolutas y porcentajes como la media, Desviación Standard (DS), Mediana (Md) y Rango Intercuartílico (RIQ). Se empleó la prueba de rangos U de *Mann-Whitney* como alternativa no paramétrica a la t de *Student* para variables cuantitativas continuas, distribuidas de forma anormal y el *Test de Fisher* para la asociación entre variables nominales y la significación asociada ( $p$ ). Se estableció el nivel de significación  $\alpha$  en 0,05; lo que se consideró significativo si  $p < 0,05$ , y muy significativo,  $p < 0,01$ .

## Operacionalización de las variables

- Desenlaces perinatales: variable cualitativa nominal politómica. Prematuridad (se catalogó como tal cuando el parto se produjo antes de la semana 37 de la gestación, independientemente de si fue espontáneo o inducido), PBN (peso del recién nacido menor de 2500 gramos), *Apgar* bajo (menor de 7 al nacer), SFA (presencia de líquido amniótico meconial, indicativo de hipoxia fetal aguda), crecimiento intrauterino retardado (CIUR) en relación con el tiempo de gestación y muerte fetal intra-útero. Se crearon dos grupos según desenlaces perinatales:
  - Desfavorable: cuando el producto presenta al menos uno de los desenlaces mencionados anteriormente.
  - Favorable: sin desenlaces perinatales.

## Cuadro clínico

- Mayor severidad: en presencia de prurito generalizado, muy intenso, con pocos o ningún período de calma; que afectaba el sueño y causaba irritabilidad y/o lesiones de rascado.
- Menor severidad: prurito no generalizado, tolerable, sin insomnio, con escasas o no evidenciables lesiones de rascado.

Estudios analíticos: variables cuantitativas continuas. Se consideraron los valores de referencia en nuestro medio: ALAT (alaninoaminotransferasa), límite LSN en 46 UI/I, aspartatoaminotransferasa (ASAT); normal hasta 49 UI/I, FAL hasta 290 UI/I. Bilirrubina total: 17  $\mu\text{mol/l}$ , tiempo de protrombina (TP) hasta 3 segundos por encima del control, colesterol de 3,87 a 6,71  $\text{mmol/l}$  y triglicéridos en mujeres: 0,46 a 1,60  $\text{mmol/l}$ . Para expresar la magnitud se calculó el cociente entre el valor observado y el LSN para cada analito.

Consideraciones éticas

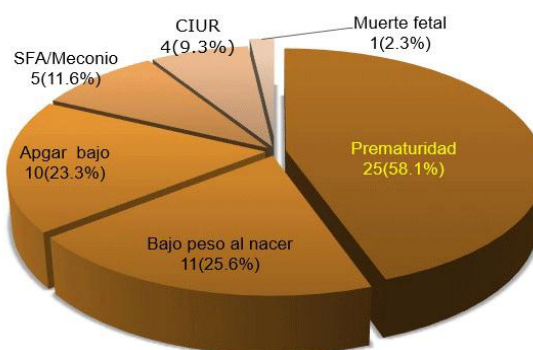
Se obtuvo la participación y cooperación de las pacientes. Se les proporcionó información y participación en el proceso investigativo, a través del consentimiento informado. Esta investigación se aprobó por el Comité de Etica de la institución.

Conflictos de intereses: los autores no refieren conflictos de intereses.

## RESULTADOS

Caracterización de la muestra: se incluyeron 43 gestantes con diagnóstico de CIE. Las edades estaban en un rango de 15 a 45. El promedio (desviación estándar) de edad fue de 27,7 (6,4) años. El rango de TG al diagnóstico fue de 22,5 a 40,1 semanas, y el promedio (desviación estándar) de tiempo gestacional (TG), de 35,3(3,3) semanas.

En cuanto a los desenlaces perinatales, predominó más la prematuridad 25/43 (58,1%), seguida del bajo peso al nacer 11/43 (25,6%) y Apgar bajo 10/43 (23,3%). La muerte fetal se produjo en un solo caso ([Fig. 1](#)).



**Fig.1** Resultados perinatales en la colestasis intrahepática del embarazo.  
Hospital Vladimir Ilich Lenin. Marzo de 2012 a febrero de 2014.  
Fuente: Modelo de recolección de datos, n=43.

En la [Tabla I](#) se muestran incrementos mayores en las aminotransferasas, sobre todo la ALAT; la cual se elevó más de 3 veces por encima del LSN. La FAL, en cambio, no alcanzó a duplicar el LSN de su valor como promedio de grupo.

**Tabla I.** Resultados de estudios analíticos en la colestasis intrahepática del embarazo.

Analito (veces sobre el límite superior normal)	Mediana (rango intercuartílico)	Media (desviación estándar)
ALAT	2,3 (1,3-4,7)	3,2 (3,0)
ASAT	1,6 (1,0-2,8)	2,2 (2,2)
Fosfatasa alcalina	1,8 (1,4-2,1)	1,8 (0,6)
Bilirrubina	1,2 (1,0-1,5)	1,3 (0,5)
Tiempo de protrombina	0,3 (0,0-1,0)	0,8 (1,1)
Colesterol	1,4 (1,1-1,8)	1,5 (0,7)
Triglicéridos	1,7 (1,3-2,5)	1,8 (0,7)

ALAT: alaninoaminotransferasa; ASAT: aspartatoaminotransferasa.

Fuente: modelo de recolección de datos.

El 37,2% de las pacientes (16/43) pertenecían al grupo con mayor expresión sintomática. En la [Tabla II](#) se advierten diferencias significativas entre los grupos comparados de la ALAT, ASAT, bilirrubina y tiempo de protrombina; con cifras más elevadas en el grupo con mayor severidad del cuadro clínico. Llama nuevamente la atención el comportamiento indiferente de la FAL en este análisis.

**Tabla II.** Resultados de estudios analíticos en gestantes con colestasis intrahepática, según mayor o menor severidad del cuadro clínico.

Severidad de los cuadros clínicos					
Analitos (veces sobre el límite superior normal)	Mayor (n=16)		Menor (n=27)		p*
	Mediana (rango intercuartílico)	Media (desviación estándar)	Mediana (rango intercuartílico)	Media (desviación estándar)	
ALAT	4,2 (2,3-7,4)	5,1 (3,7)	1,7 (0,6-2,9)	2,0 (1,5)	<0,05
ASAT	2,8 (1,3-4,6)	3,5 (3,0)	1,3 (0,5- 2,1)	1,4 (1,0)	<0,05
Fosfatasa alcalina	1,9 (1,5-2,1)	1,9 (0,6)	1,8 (1,3-2,1)	1,8 (0,6)	NS
Bilirrubina	1,4 (1,2-2,0)	1,5 (0,6)	1,1 (0,8-1,3)	1,1 (0,4)	<0,01
Tiempo de Protrombina	1,0 (0,1-2,3)	1,3 (1,1)	0,0 (0,0-1,0)	0,5 (1,0)	<0,01
Colesterol	1,4 (1,2-1,9)	1,7 (0,9)	1,2 (1,0-1,8)	1,3 (0,4)	NS
Triglicéridos	1,8 (1,5-2,3)	1,8 (0,6)	1,5 (1,2-2,6)	1,8 (0,8)	NS

Fuente: modelo de recolección de datos.

ALAT: alaninoaminotransferasa; ASAT: aspartatoaminotransferasa

U de Mann-Whitney; NS: no significativo.

En el 74%, 32/43 pacientes se produjo un desenlace perinatal desfavorable. En la [Tabla III](#) se aprecian diferencias significativas entre los grupos comparados, en cuanto a los valores de bilirrubina y triglicéridos, expresados en veces sobre el LSN. Las cifras más elevadas el grupo se exhiben con desenlace perinatal desfavorable.

**Tabla III.** Resultados de estudios analíticos en gestantes con colestasis intrahepática según desenlace perinatal.

Analitos (veces sobre el límite superior normal)	Desenlace perinatal				p*
	Desfavorable (n=32)		Favorable (n=11)		
	Mediana (rango intercuartílico)	Media (desviación estándar)	Mediana (rango intercuartílico)	Media (desviación estándar)	
ALAT	2,6 (1,3-4,8)	3,5 (3,3)	1,9 (0,4-3,9)	2,3 (1,8)	NS
ASAT	1,6 (1,1-2,9)	2,4 (2,5)	1,5 (0,7-2,4)	1,7 (1,2)	NS
Fosfatasa alcalina	1,9 (1,4-2,1)	1,8 (0,7)	1,8 (1,3-2,1)	1,8 (0,5)	NS
Bilirrubina	1,3 (1,0-1,6)	1,4 (0,6)	1,1 (0,7-1,2)	0,9 (0,3)	<0,05
Tiempo de protrombina	0,3 (0,0-1,3)	0,9 (1,1)	0,0 (0,0-1,0)	0,5 (0,8)	NS
Colesterol	1,4 (1,1-1,8)	1,6 (0,8)	1,1 (1,0-1,8)	1,3 (0,5)	NS
Triglicéridos	1,8 (1,4-2,6)	2,0 (0,7)	1,3 (1,0-1,9)	1,4 (0,6)	<0,05

ALAT: alaninoaminotransferasa; ASAT: aspartatoaminotransferasa.

\* U de Mann-Whitney; NS: no significativo.

Fuente: Modelo de recolección de datos.

En la [Tabla IV](#) se advierte cómo la mitad (50%) de las pacientes con desenlace perinatal desfavorable correspondientes a gestantes con cuadro clínico de mayor severidad; y en todas las que tuvieron desenlace favorable los cuadros clínicos eran de menor severidad; con lo que se obtuvo una asociación significativa ( $p < 0,05$ ) entre ambas características.

**Tabla IV.** Desenlace perinatal, según severidad del cuadro clínico.

Severidad del cuadro clínico	Desenlace perinatal					
	Desfavorable		Favorable		Total	
	n	%	n	%	n	%
Mayor	16	50,0	0	0,0	16	37,2
Menor	16	50,0	11	100,0	27	62,8
Total	32	100,0	11	100,0	43	100,0

Fuente: modelo de recolección de datos. Test de Fisher;  $p=0,003$ .



## DISCUSIÓN

La bibliografía revisada nos confirma que, la morbilidad materna en la CIE no es relevante; sin embargo, sí existen riesgos como: prematuridad, bajo peso al nacer, líquido meconial, distrés y muerte fetal.<sup>5</sup> La principal complicación es la prematuridad; <sup>1</sup> lo cual coincide con el presente estudio, el que recogió como componentes del parto pretérmino tanto el espontáneo como el inducido; por considerarse este último consecuencia de la afección, como parte de su manejo.

Una insuficiencia útero-placentaria crónica secundaria al aumento de ácidos biliares, sería la causa directa del daño sobre el producto. Un metanálisis reciente concluyó que, el peso de los neonatos de madres con CIE era inferior que los procedentes de gestaciones normales; sobre todo cuando el debut era más temprano, antes de la semana 32.<sup>6</sup> Además de la vasoconstricción en las venas coriónicas se ha demostrado que, en animales de experimentación, la contracción de los cardiomiocitos se afecta; lo que sugiere que esto puede dar lugar a arritmias y muerte súbita intrauterina.<sup>5,7</sup>

En la investigación conducida por *Kowalska* se reporta el 45,5% de partos pre- términos; 9,8% de hipoxia fetal y 36,6% de los RN tenían BPN, así como el 21,9% con bajos puntajes de *Apgar* al nacer en el grupo con CIE; y concluye que, el resultado adverso para la salud del producto, más común es la prematuridad.<sup>8</sup> El seguimiento de una cohorte de gestantes con CIE demostró que, el riesgo de desenlaces perinatales adversos aumenta considerablemente.<sup>9</sup> Un estudio argentino, con una amplia muestra, demostró que, el líquido amniótico meconial estuvo presente en el 12,6% de los nacimientos en gestantes con CIE.<sup>3</sup>

*Kowalska* encuentra una elevación de aminotransferasas, de 9 a 17 veces sobre el LSN para la ALAT y ASAT respectivamente; pero en cambio, obtuvo una cifra promedio de bilirrubina dentro de los límites normales.<sup>8</sup>

Llama la atención la poca actividad mostrada por la FAL, con una modesta elevación de 1,8 veces como promedio; en presencia de una mayor elevación de las aminotransferasas. Cuando la colestasis se prolonga o las pacientes reciben colestiramina durante algún tiempo, se altera el TP.<sup>1</sup>

Las pruebas bioquímicas hepáticas se modifican en el embarazo, debido a su amplio espectro de cambios fisiológicos.<sup>10</sup> Normalmente en la gestación, los valores de bilirrubina tienden a disminuir en el 33% aproximadamente en el 3<sup>er</sup> trimestre, y los valores de FAL, a aumentar hasta tres veces su valor normal<sup>11</sup> como mínimo hasta más de 50 % en el 3<sup>er</sup> trimestre.<sup>12</sup> El origen de la FAL es placentario y discretamente óseo. El TP puede prolongarse por la esteatorrea subclínica, <sup>13, 14</sup>

pero *Kowalska* llama la atención sobre la mayoría de autores que han investigado sobre el tema, no han encontrado valores alterados del TP.<sup>8</sup>

Durante la gestación, los estrógenos aumentan la biosíntesis hepática de los triglicéridos, y en el 3<sup>er</sup> trimestre el colesterol puede elevarse al doble del LSN.<sup>12, 15</sup>

Durante la atención a estas pacientes el prurito puede llegar a ser un síntoma muy molesto y constante. Puede acompañarse de insomnio,<sup>5</sup> debido a su carácter nocturno. La presencia de ictericia no es muy común; pues aparece únicamente del 10 al 15% de los casos.<sup>16</sup>

*Martinefski* y colaboradores, encontraron valores promedios mayores de bilirrubina, ALAT, ASAT y FAL en gestantes con mayor puntaje del síntoma prurito hasta el 71,9%.<sup>2</sup>

*Chen* solo identificó a los ácidos biliares como predictores bioquímicos de resultado adverso perinatal;<sup>17</sup> así como el ya citado estudio argentino, el mayor realizado en América Latina hasta el presente.<sup>3</sup> Mientras, *Zhao P* y colaboradores encontraron una actividad contráctil uterina aumentada en el tercer trimestre y una correlación positiva significativa de las cifras de ASAT, con la frecuencia de contracciones.<sup>18</sup> El mecanismo es poco claro. Se asocia con el aumento en la respuesta de las células miometriales a la oxitocina.<sup>5</sup>

En teoría, la elevación de las cifras de bilirrubina pudiera correr paralela a la de los ácidos biliares; con lo que quedaría explicada la mayor elevación de la bilirrubina en el subgrupo de pacientes con desenlace perinatal desfavorable aquí observado. A este respecto *Kawakita* y colaboradores, en una investigación donde dividieron la muestra de pacientes con esta afección según 3 niveles de corte de hipercolanemia, obtuvieron una diferencia de valores medios de bilirrubina y aminotransferasas significativamente superior en los grupos con mayor cuantía de ácidos biliares en sangre.<sup>19</sup> En un estudio turco, se obtuvieron mayores valores medios de bilirrubina y transaminasas, en el grupo de pacientes con desenlaces perinatales adversos.<sup>20</sup>

El cuadro clínico más acentuado se asocia a la evolución obstétrica desfavorable, como muestra un estudio finlandés en pacientes con CIE, en el grupo de cuadro más severo, donde existieron mayores proporciones de prematuridad.<sup>21</sup> Sin embargo, en la literatura actual se le concede mayor importancia a un debut temprano del síntoma cardinal. De este modo, un amplio estudio realizado en China señala que, el inicio de síntomas en etapas tempranas del embarazo, implica peores desenlaces, en detrimento del producto de la concepción. Se ha reportado que, el inicio de la afección está asociado a mayores niveles de ácidos biliares y enzimas hepáticas.<sup>22</sup>

Una debilidad de este estudio consiste en la no disponibilidad de dosificación de ácidos biliares. Se ha demostrado que, las altas concentraciones séricas de estos se corresponden con mayor riesgo de complicaciones para el producto,<sup>8, 23</sup> Debido a que los ácidos biliares son una sustancia con potencial pruritogénico reconocido,<sup>24</sup> cabe la posibilidad de que las pacientes en estudio con expresión clínica más severa y peor desenlace perinatal, hayan tenido altas cifras de ácidos biliares en sangre y quizás, la asociación observada entre la clínica y la evolución perinatal.

## CONCLUSIONES

Los resultados de este estudio abren la puerta a futuras investigaciones, con un diseño más riguroso, para identificar predictores clínicos y bioquímicos de peor pronóstico fetal, en nuestro medio.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Schiff ER, Maddrey WC, Sorrel MF. Schiff's Diseases of the Liver. 12<sup>th</sup>.ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2017.
2. Martinefski M, Contin M, Lucangioli S, Di Carlo M B, Tripodi V. In Search of an Accurate Evaluation of Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. Scientifica(Cairo). 2012 [citado 2 feb 2018]; 2012: 496489 .Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3820586>
3. Estiú MC, Frailuna MA, Otero C, Dericco M, Williamson C, Marin J JG, *et al*. Relationship between early onset severe intrahepatic cholestasis of pregnancy and higher risk of meconium-stained fluid. PLoS One. 2017 [citado 2 feb 2018];12(4).Disponible en: <http://https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5402936>
4. 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 Mexico. 2013 [citado 2 feb 2018]; 81(11):652-657. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=46413>
5. Ozkan S, Ceylan Y, Ozkan OV, Yildirim S. Review of a challenging clinical issue: Intrahepatic cholestasis of pregnancy. World J Gastroenterol. 2015 [citado 2 feb 2018];21(23): 7134-7141 Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4476874>

6. Li L, Chen YH, Yang YY, Cong L. Effect of Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy on Neonatal Birth Weight: A Meta-Analysis. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2018 [citado 25 mar 2018];10(1):38-43. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5838371>
7. Maya Quiñones JJ, Zúñiga Lara DS, Maya Quiñones JL. Diagnóstico y manejo de la colestasis intrahepática del embarazo. Reporte de un caso y revisión de la literatura. *Acta Méd* . 2013 [citado 2 feb 2018];11(1):17-22. Disponible en: [www.medigraphic.com/pdfs/actmed/am-2013/am131c.pdf](http://www.medigraphic.com/pdfs/actmed/am-2013/am131c.pdf)
8. Kowalska Kańka A, Maciejewski T, Niemiec KT. The concentrations of bile acids and erythropoietin in pregnant women with intrahepatic cholestasis and the state of the fetus and newborn. *Med Wieku Rozwoj*. 2013 [citado 2 feb 2018]; 17(3):232-245. Disponible en: <http://medwiekurozwoj.pl/articles/2013-3-7.pdf>
9. Geenes V, Chappell LC, Seed PT, Steer PJ, Knight M, Williamson C. Association of severe intrahepatic cholestasis of pregnancy with adverse pregnancy outcomes: A prospective population-based case-control study. *Hepatology*. 2014 [citado 2 feb 2018]; 59(4): 1482-1491. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4296226/pdf/hep0059-1482.pdf>
10. Hadlow N. Biochemical Changes in Pregnancy-What Should A Clinician Know? *J Gynecol Women's Health*. 2017 [citado 2 feb 2018]; 4(1). Disponible en: <https://juniperpublishers.com/jgwh/pdf/JGWH.MS.ID.555626.pdf>
11. Mishra N, Mishra VN, Thakur P. Study of Abnormal Liver Function Test during Pregnancy in a Tertiary Care Hospital in Chhattisgarh. *J Obstet Gynaecol India*. 2016 [citado 2 feb 2018]; 66(Suppl 1):129-135. Disponible en: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5016438/pdf/13224\\_2015\\_Article\\_830.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5016438/pdf/13224_2015_Article_830.pdf)
12. Águila Setién S, Breto García A, Cabezas Cruz E, Delgado Calzado JJ, Santisteban Alba S. *Obstetricia y Perinatología. Diagnóstico y Tratamiento*. La Habana: Ciencias Médicas; 2013
13. Maldonado M, Alhouseini A, Awadalla M, Idler J, Welch R, Puder K, *et al*. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy Leading to Severe Vitamin K Deficiency and Coagulopathy. *Case Rep Obstet Gynecol*. 2017 [citado 2 feb 2018]; 2017. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5478816/pdf/CRIOG2017-5646247.pdf>

14. Tran TT, Ahn J, Reau NS. ACG Clinical Guideline: Liver Disease and Pregnancy. *Am J Gastroenterol.* 2016 [citado 2 feb 2018];111(2): 176-194. Disponible en: <http://www.nature.com/articles/ajg2015430.pdf>
  
15. Hashemi N, Ukomadu Ch. Hepatic Complications of Pregnancy. En: *Current Diagnosis & Treatment: Gastroenterology, Hepatology, & Endoscopy.* 3<sup>ra</sup> ed. EUA: McGraw-Hill Education; 2016[citado 2 feb 2018].Disponible en: <https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1621&sectionid=105182308>
  
16. Ahmed KT, Almashhrawi AA, Rahman RN, Hammoud GM, Ibdah JA. Liver diseases in pregnancy: Diseases unique to pregnancy. *World J Gastroenterol.* 2013 [citado 2 feb 2018]; 19(43):7630-7638. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3837262>
  
17. Chen H, Zhou Y, Deng DR, Hao HY, Dang J, Li J. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: biochemical predictors of adverse perinatal outcomes. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci.* 2013 [citado 2 feb 2018];33(3):412-417.Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11596-013-1133-8>
  
18. Zhao P, Zhang K, Yao Q, Yang X. Uterine contractility in intrahepatic cholestasis of pregnancy.*J Obstet Gynaecol.* 2014 [citado 2 feb 2018]; 34(3):221-224. Disponible en: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/01443615.2013.834878>
  
19. Kawakita T, Parikh LI, Ramsey PS, Huang CC, Zeymo A, Fernandez M, *et Al.* Predictors of adverse neonatal outcomes in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2015 [citado 2 feb 2018]; 213(4):570.Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5199141>
  
20. Ekiz A, Kaya B, Avci ME, Polat I, Dikmen S, Yildirim G. Alanine aminotransferase as a predictor of adverse perinatal outcomes in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Pak J Med Sci.* 2016 [citado 2 feb 2018]; 32(2):418-422. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4859035/pdf/PJMS-32-418.pdf>
  
21. Joutsiniemi T, Timonen S, Linden M, Suvitie P, Ekblad U. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: observational study of the treatment with low-dose ursodeoxycholic acid. *BMC Gastroenterology.* 2015 [citado 2 feb 2018];15:92.Disponible en: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4517361/pdf/12876\\_2015\\_Article\\_324.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4517361/pdf/12876_2015_Article_324.pdf)

22. Jin J, Pan SL, Huang LP, Yu YH, Zhong M, Zhang GW. Risk factors for adverse fetal outcomes among women with early- versus late-onset intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet.* 2015 [citado 2 feb 2018]; 128(3):236-240. Disponible en: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1016/j.ijgo.2014.09.013>

23. Kowalski A, Janosz-Gałydyś I, Olejek A, Bodzek P. Correlation between serum levels of bile acids in pregnant women with intrahepatic cholestasis of pregnancy and condition of their newborns. *Ginekol Pol.* 2014 [citado 2 feb 2018]; 85(2):101-104. Disponible en: [https://journals.viamedica.pl/ginekologia\\_polska/article/view/45919](https://journals.viamedica.pl/ginekologia_polska/article/view/45919)

24. Song J, Xian D, Yang L, Xiong X, Lai R, Zhong J. Pruritus: Progress toward Pathogenesis and Treatment. *Biomed Res Int.* 2018 [citado 25 abr 2018]; 2018:1-12. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5925168/pdf/BMRI2018-9625936.pdf>

Recibido: 13 de noviembre de 2017

Aprobado: 9 de julio de 2018

Dra. *Margarita Rodríguez Diéguez*. Hospital Provincial Universitario Vladimir Ilich Lenin. Holguín. Cuba.

Correo electrónico: [margaritahvil@infomed.sld.cu](mailto:margaritahvil@infomed.sld.cu)