Artículo de revisión

Colestasis intrahepática del embarazo: de la fisiopatología al tratamiento

Intrahepatic cholestasis of pregnancy: From pathophysiology to treatment

María Auxiliadora Ospino-Rodríguez[1], *Marco Antonio Luján-Ramos*[2]

Resumen

La colestasis intrahepática del embarazo es una entidad frecuente, aunque probablemente subdiagnosticada en nuestro medio debido al desconocimiento de la enfermedad y a la variabilidad de sus manifestaciones clínicas. Se caracteriza principalmente por prurito y elevación de ácidos biliares. Aunque su etiología no se encuentra completamente esclarecida, cada vez existen más teorías sobre los mecanismos implicados en su desarrollo, lo que podría ampliar futuras posibilidades terapéuticas. Su reconocimiento oportuno es fundamental debido al impacto que puede generar sobre el binomio materno-fetal. La presente revisión ofrece un resumen práctico y actualizado de esta entidad, con el propósito de favorecer el diagnóstico temprano, la identificación de los principales diagnósticos diferenciales y la aplicación de estrategias terapéuticas basadas en las guías de manejo más recientes.

Palabras clave: colestasis intrahepática del embarazo, ácidos biliares, proteínas de transporte, genes, prurito, ácido ursodesoxicólico.

Abstract

Intrahepatic cholestasis of pregnancy is a common condition, although it is likely underdiagnosed in our setting due to limited awareness of the disease and the variability of its clinical presentation. It is mainly characterized by pruritus and elevated bile acids. Although its etiology has not been fully elucidated, increasing evidence regarding the mechanisms involved in its development may broaden future therapeutic possibilities. Early recognition is essential because of its potential impact on both maternal and fetal outcomes. This review provides a practical and updated overview of the condition, aiming to promote early diagnosis, facilitate the identification of the main differential diagnoses, and support the implementation of therapeutic strategies based on the most recent management guidelines.

Keywords: intrahepatic cholestasis of pregnancy, bile acids, transport proteins, genes, pruritus, ursodeoxycholic acid.

[1] Médica, Especialista en Medicina Interna, Universidad Simón Bolívar. Barranquilla, Colombia.

[2] Médico, Especialista en Medicina Interna, Especialista en Hepatología Clínica, Clínica de la Costa. Barranquilla, Colombia.

Conflicto de intereses: los autores declaran que no tienen conflicto de intereses.
Hepatología 2026;7:196-207. https://doi.org/10.59093/27112330.178.
Asociación Colombiana de Hepatología, 2026.
Recibido el 1 de mayo de 2025; aceptado el 15 de julio de 2026.

Introducción

La colestasis intrahepática del embarazo (CIE) es una enfermedad hepática específica de la gestación asociada a la presencia de prurito palmoplantar de predominio nocturno, con elevación de los niveles de ácidos biliares (AB) y/o aminotransferasas séricas, en ausencia de otras causas que expliquen el cuadro clínico. Por lo general, se desarrolla durante el segundo o tercer trimestre de embarazo y se resuelve espontáneamente después del parto [1]; aunque la mayoría de los casos ocurre en etapas avanzadas de la gestación, se han descrito casos de presentación desde el primer trimestre [2,3].

La CIE del embarazo es reconocida como la enfermedad hepática más frecuente relacionada con la gestación [4]. Un metaanálisis reciente, que incluyó más de 42 millones de embarazadas y 302 estudios, estimó una incidencia global agrupada del 2,9 % (IC95%: 2,5-3,3) [5]; sin embargo, en algunas poblaciones suramericanas, como los indios araucanos de Chile y Bolivia, la incidencia puede alcanzar hasta el 15 % [6]. Asimismo, los países en vías de desarrollo y aquellos con menores ingresos reportan incidencias más elevadas en comparación con países desarrollados [5,7]. Las diferencias observadas entre regiones podrían explicarse por factores genéticos, ambientales, criterios diagnósticos variados y limitaciones en el acceso a los sistemas de salud y a pruebas diagnósticas especializadas [8].

No se encontraron estudios epidemiológicos amplios realizados en Latinoamérica que describan la prevalencia general de la CIE. Lo más cercano en Colombia es un estudio de cohorte retrospectivo realizado entre enero de 2010 y junio de 2016 en la Clínica Universitaria Bolivariana de Medellín, donde se incluyeron 271 pacientes, de las cuales 134 tenían CIE y 137 conformaban el grupo control. Se reportó una mediana de edad de presentación de 29 años y una mayor frecuencia en embarazos múltiples. Entre las principales complicaciones maternas y perinatales se destacó la inducción de trabajo de parto pretérmino [9].

Los principales factores de riesgo asociados de forma independiente incluyen antecedentes familiares de CIE, embarazos múltiples, índice de masa corporal (IMC) elevado en el momento del parto (25±2 - 27±2), trastornos hipertensivos del embarazo, diabetes gestacional, hiperlipidemia e infección por el virus de la hepatitis C (VHC), la cual ha mostrado una asociación significativa con el desarrollo de CIE y otras enfermedades hepatobiliares durante la gestación [10,23].

El objetivo de esta revisión es ofrecer una síntesis clara y actualizada de la patología, con el fin de promover el diagnóstico oportuno, identificar los principales diagnósticos diferenciales e instaurar tratamientos de acuerdo con las guías de manejo más recientes. La relevancia clínica de esta entidad radica en su impacto sobre la calidad de vida materna y en su asociación con desenlaces fetales adversos, incluyendo parto pretérmino, sufrimiento fetal y muerte fetal intrauterina.

Etiología

Su etiología no está del todo clara; se sabe que es multifactorial y resulta de la interacción entre factores genéticos, hormonales y ambientales.

Factores genéticos

Estos se relacionan con alteraciones en los genes que codifican las proteínas de transporte canalicular, conocidas como BSEP y MDR3 [11,12,13,14]. El gen codificador de la BSEP, responsable del transporte de

ácidos biliares, es el *ABCB11*; mientras que el gen codificador de la MDR3, encargada de transportar la fosfatidilcolina, es el *ABCB4* [15,16]. Estas alteraciones favorecen la acumulación intrahepática de ácidos biliares y el desarrollo de colestasis.

Factores hormonales

La enfermedad se presenta, por lo general, a partir del segundo trimestre del embarazo, momento en que los niveles de estrógeno y progesterona alcanzan su punto máximo, y con mayor frecuencia en embarazos gemelares, caracterizados por concentraciones séricas elevadas [17,18]; así como después de hiperestimulación ovárica [19,20,21]. Esto se explica porque estas hormonas son metabolizadas a nivel hepático, y el exceso de metabolitos de estrógeno altera la función de las proteínas de transporte canalicular, siendo el principal el estradiol-17β-D-glucurónido. Este mecanismo podría explicar por qué el embarazo es un estado potencialmente colestásico, el mayor riesgo de recurrencia en gestaciones posteriores y la mayor frecuencia de la enfermedad en embarazos múltiples [22].

Enfermedades hepáticas subyacentes

La CIE puede coexistir con enfermedades hepatobiliares previas o no diagnosticadas, entre ellas hepatitis C crónica, enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica y colestasis hereditarias. En algunos casos, la gestación actúa como desencadenante clínico de trastornos hepáticos subyacentes previamente silentes [23].

Fisiopatología

Los niveles elevados de ácidos biliares inducen daño hepático citotóxico, estrés oxidativo, daño mitocondrial y activación del inflamasoma, lo que conlleva a inflamación o fibrosis [24]. En el cuerpo humano se producen diferentes tipos de ácidos biliares: primarios, como el ácido cólico y el ácido quenodesoxicólico; secundarios, como el ácido litocólico y el ácido desoxicólico; y terciarios, como el ácido ursodesoxicólico y el ácido hiodesoxicólico.

Los primarios se sintetizan a nivel hepático por catabolismo del colesterol; aproximadamente 500 mg de colesterol al día se convierten en ácidos biliares mediante un proceso mediado por la colesterol 7 alfa-hidroxilasa, una enzima perteneciente a la familia del citocromo P450 [25]. Posteriormente, estos ácidos biliares primarios se conjugan con glicina o taurina (relación 3:1), perdiendo así la capacidad de atravesar libremente las membranas celulares.

Los ácidos biliares conjugados son transportados hacia los conductos biliares mediante un transportador dependiente de ATP denominado bomba exportadora de sales biliares (BSEP), producto del gen *ABCB11*, que solo transporta ácidos biliares conjugados. Los ácidos biliares son el componente principal de la bilis y su concentración puede ser hasta 1.000 veces mayor en la bilis que en el hepatocito.

Otro componente importante de la bilis es la fosfatidilcolina, trasportada hacia el conducto biliar mediante la proteína de resistencia a múltiples fármacos MDR3, también dependiente de energía y codificada por el gen *ABCB4* [26]. La principal función de la fosfatidilcolina es proteger el epitelio que recubre los conductos biliares contra los efectos nocivos de los ácidos biliares, permitiendo su secreción sin ocasionar daño celular.

La bilis se almacena en la vesícula biliar y, bajo el estímulo de la colecistoquinina, es liberada hacia el intestino delgado, donde emulsifica las grasas y vitaminas liposolubles. Posteriormente, bajo la influencia de

flora bacteriana anaerobia intestinal, se forman los ácidos biliares secundarios y, a nivel hepatointestinal se forman en menor proporción, los terciarios [27].

Los ácidos biliares cumplen cuatro funciones principales [25,28]: emulsificación de las grasas, absorción de vitaminas liposolubles, eliminación del exceso de colesterol, y prevención de la precipitación del colesterol en la vesícula biliar. Durante un embarazo normal hay un ligero aumento de los ácidos biliares a medida que avanza la gestación. Se ha descrito que los ácidos biliares secundarios no aumentan significativamente, mientras que los primarios, especialmente el ácido quenodesoxicólico, pueden elevarse considerablemente alrededor del momento del parto (incluso duplicarse), sin mostrar un cambio significativo del ácido cólico (proporción 2:1 o 3:1) [29].

Asimismo, se ha descrito la hipercolanemia asintomática del embarazo, caracterizada por la elevación de ácidos biliares, principalmente a expensas del ácido cólico, sin cambios en los niveles de ácido quenodesoxicólico y en ausencia de síntomas clínicos o alteraciones paraclínicas. Solo entre el 2 % a 3 % de estas pacientes desarrollan colestasis en el segundo trimestre de embarazo [30]. La figura 1 resume los principales mecanismos fisiopatológicos implicados en el desarrollo de la colestasis intrahepática del embarazo.

Manifestaciones clínicas

El cuadro clínico de la CIE se caracteriza por la presencia de prurito, que constituye el síntoma predominante y, con frecuencia, el único hallazgo clínico [31]. Este prurito suele localizarse en las palmas de las manos y las plantas de los pies, aunque también puede extenderse a la pared abdominal y la región dorsal. Generalmente, se intensifica durante la noche y aumenta en severidad a medida que progresa la gestación. En menor proporción, las pacientes pueden presentar coluria, esteatorrea o ictericia; mientras que síntomas como dolor abdominal, malestar general, fatiga o insomnio no forman parte del espectro clínico típico de esta entidad [31].

Clasificación

La clasificación de la CIE se realiza según los niveles séricos de ácidos biliares. Se considera leve cuando los valores son menores de 40 µmol/L, moderada entre 41 y 99 µmol/L, y severa cuando superan los 100 µmol/L [32]. Esta categorización tiene relevancia clínica, dado que niveles persistentemente elevados se han asociado con un mayor riesgo de desenlaces fetales adversos.

Diagnóstico

El diagnóstico de la CIE se fundamenta en la presencia de prurito en una gestante y la confirmación mediante la determinación de niveles séricos de ácidos biliares, acompañados o no de alteraciones en las pruebas de función hepática [31]. En la mayoría de los casos, el examen físico resulta completamente normal. Sin embargo, pueden observarse lesiones cutáneas secundarias al rascado, principalmente escoriaciones o, en casos más avanzados, lesiones de tipo prúrigo nodular [31]. En casos de presentación atípica o cuando la sospecha clínica es baja, es necesario considerar diagnósticos diferenciales, aunque no suele ser preciso realizar estudios de imagen de forma rutinaria.

Esquema diagnóstico

Sospecha clínica

La CIE debe sospecharse por la presencia de prurito en mujeres embarazadas durante el segundo y el tercer trimestre. Aunque las zonas clásicamente afectadas son las

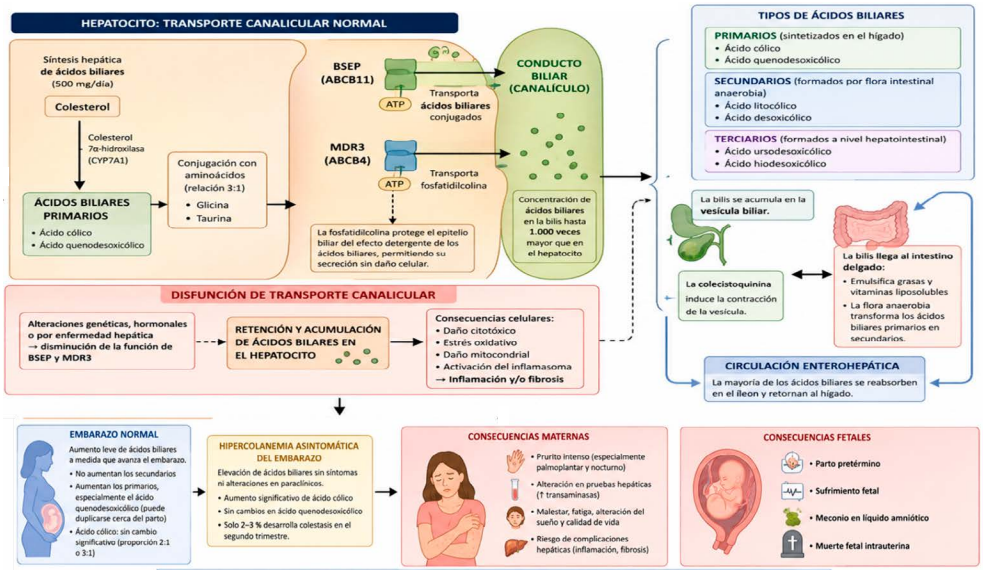


Figura 1. Fisiopatología simplificada de la colestasis intrahepática del embarazo. La interacción entre factores genéticos, hormonales y hepatobiliares favorece la disfunción del transporte canalicular hepatocitario, con acumulación de ácidos biliares y aparición de complicaciones maternas y fetales. Elaboración propia con apoyo de herramientas de inteligencia artificial.

palmas de las manos y las plantas de los pies, el prurito puede presentarse en cualquier parte del cuerpo. Inicialmente no suelen existir lesiones cutáneas primarias; sin embargo, pueden desarrollarse cambios cutáneos secundarios, tipo escoriaciones o nódulos de prúrigo por el rascado.

El prurito a menudo precede los cambios bioquímicos, por lo que, en una paciente con sospecha clínica y ácidos biliares normales, lo más recomendable es repetirlos en 1 a 2 semanas; sin embargo, cuando la sospecha diagnóstica es alta, puede ser necesario repetirlos en un intervalo menor, ya que se han reportado incrementos significativos en menos de 36 horas [33,34].

Evaluación bioquímica

El siguiente paso consiste en realizar un análisis de ácidos biliares séricos y pruebas de perfil hepático [35]. Puede observarse elevación de uno o ambos parámetros. Un valor sérico de ácidos biliares superior a 10 µmol/L es diagnóstico de CIE [36]. Se debe tener en cuenta que los ácidos biliares pueden ser discretamente más elevados en estado posprandial, por lo que se prefiere tomar muestras sin ayuno para minimizar el riesgo de falsos negativos [32,37].

Diagnóstico diferencial

No es necesario realizar un cribado a todas las pacientes con sospecha de CIE para descartar diagnósticos diferenciales si la paciente cursa con prurito y elevación de ácidos biliares. Solo es necesario en los casos de presentación clínica atípica, resistencia al tratamiento o presencia de pruebas de función hepática persistentemente alteradas en posparto [38]. Las aminotransferasas, por su parte, pueden encontrarse entre 2 y

30 veces por encima de lo normal en un subconjunto de pacientes, pero no son necesarias para el diagnóstico ni tienen valor pronóstico significativo [31,39].

En este punto, es de suma importancia descartar entre los principales diagnósticos diferenciales, según el prurito se asocie con ácidos biliares normales o elevados (**figura 2**):

- Prurito dermatológico: secundario a reacción medicamentosa, urticaria, xerosis, pénfigo, entre otras.

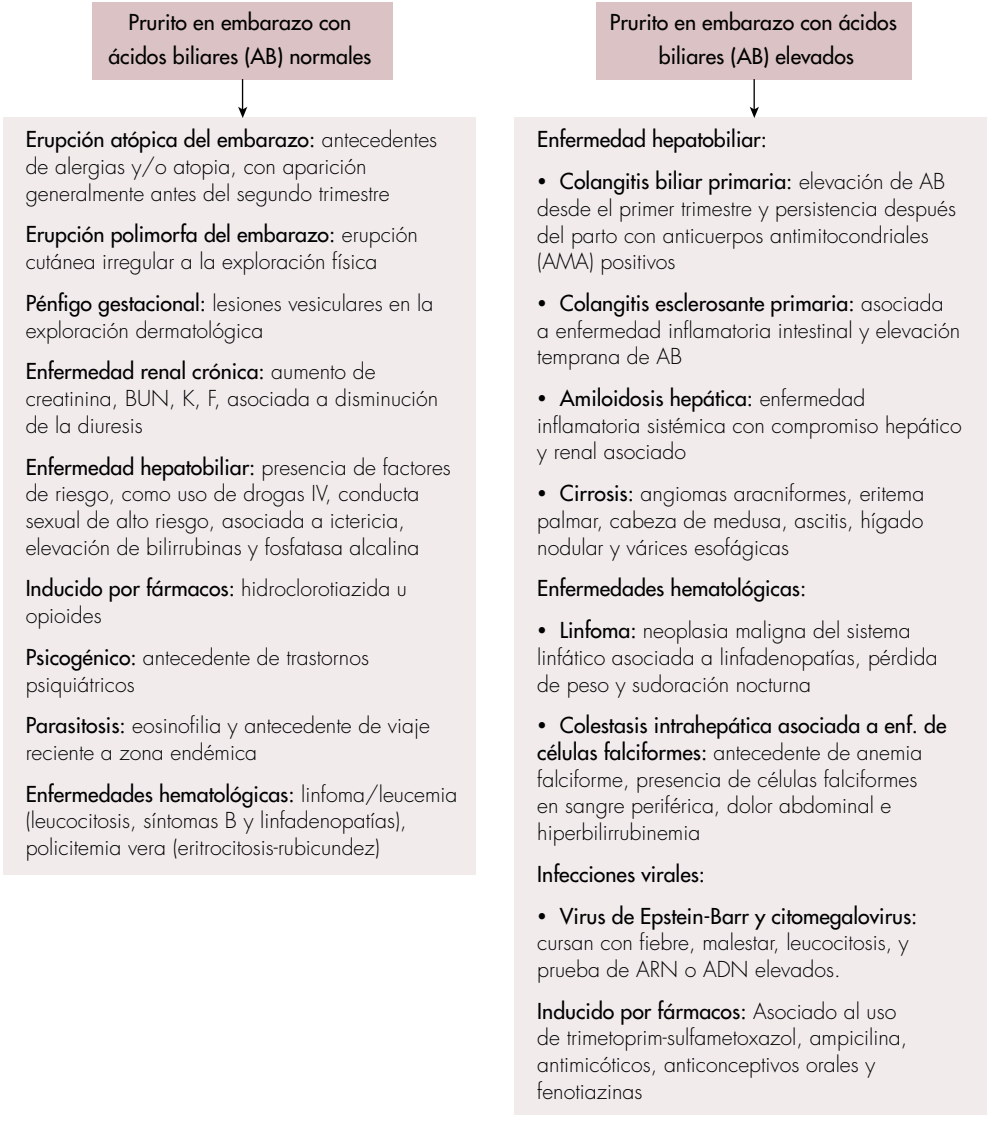


Figura 2. Diagnóstico diferencial de la colestasis intrahepática del embarazo (CIE) según la asociación del prurito con niveles normales o elevados de ácidos biliares (AB). Tomado y adaptado de [40,41,42].

- Síndrome colestásico: prurito asociado a ictericia, que amerita la realización de ecografía hepatobiliar.
- Enfermedades hepáticas infecciosas o autoinmunes: prurito con bioquímica hepática alterada, siendo importante descartar hepatitis B, hepatitis C y citomegalovirus, entre otras.
- Trastornos vasculares del embarazo: preeclampsia y síndrome de HELLP (en los cuales el prurito generalmente no está presente).

La figura 2 resume el enfoque diagnóstico recomendado para la CIE.

Tratamiento

El manejo de la CIE se fundamenta principalmente en las recomendaciones de la guía del *American College of Gastroenterology* (ACG, 2016) y de la *European Association for the Study of the Liver* (EASL, 2023). Adicionalmente, la *American Gastroenterological Association* (AGA) publicó en 2024 una actualización de práctica clínica (*Clinical Practice Update*) con recomendaciones prácticas sobre diagnóstico y manejo de las enfermedades gastrointestinales y hepáticas relacionadas con el embarazo [43-45]. En la figura 3 se resumen las principales recomendaciones terapéuticas y estrategias de seguimiento propuestas por estas sociedades científicas.

Manejo posparto

En términos generales, el pronóstico de la CIE es favorable. La lactancia materna se puede realizar a libre demanda. Se debe realizar control paraclínico dentro de las primeras 48 horas posteriores al parto. Los valores séricos de ácidos biliares empiezan a disminuir después de la primera semana posparto y pueden mantenerse alterados, al igual que las pruebas del perfil hepático, hasta seis u ocho semanas posparto [46,47,48].

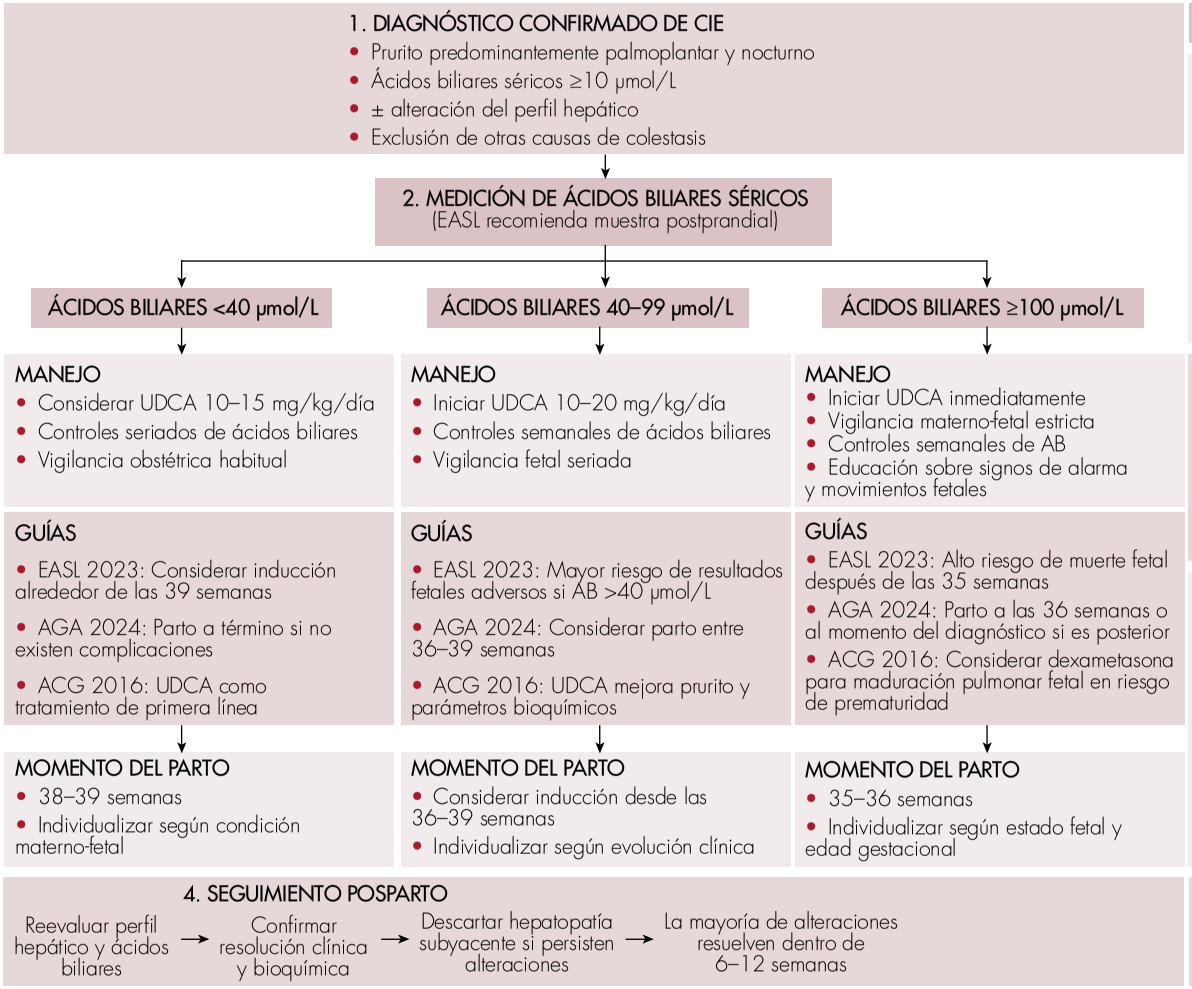
Repercusiones maternas

En pacientes con antecedente de CIE, el riesgo de desarrollar colangitis biliar primaria (CBP) es relativamente alto. Un estudio poblacional realizado en Suecia reportó que 3 de 10.067 pacientes con CIE desarrollaron CBP, en comparación con 5 de 94.863 pacientes del grupo control; sin embargo, no se tienen claros los mecanismos implicados [49].

Asimismo, se ha descrito una relación entre CIE y diversas enfermedades hepatobiliares, como hepatitis C, colecistitis y colelitiasis, aunque la causa de esta asociación permanece incierta. En algunos casos, los trastornos hepáticos crónicos podrían estar siendo diagnosticados durante el embarazo como una CIE, lo que sugiere que esta condición puede ser un indicador de enfermedades más graves, previamente no diagnosticadas, para las que ya existe un tratamiento [50]. Por esta razón, se recomienda realizar pruebas de hepatitis C a toda mujer embarazada con hallazgos sugestivos de CIE [51].

Conclusión

La colestasis intrahepática del embarazo es una patología frecuente y con importante impacto negativo sobre el binomio materno-fetal, siendo este de mayor relevancia en el feto. Su principal síntoma es prurito, pero no es patognomónico de esta enfermedad, de ahí la importancia de una buena anamnesis y examen físico. Es de suma importancia la determinación de niveles de ácidos biliares y bioquímica hepática para la confirmación diagnóstica y el inicio oportuno del tratamiento ya que, según los valores de ácidos biliares y la semana de gestación, se define la mejor conducta terapéutica para la paciente. El



3. RECOMENDACIONES GENERALES

EASL 2023

- Controles de AB semanalmente desde las 32 semanas
- No se recomienda seguimiento rutinario de bilirrubina ni transaminasas para predicción fetal
- Los trastornos bioquímicos suelen resolverse en los primeros 3 meses posparto
- Tomar muestra de AB después de comer (pueden incrementarse 2 a 3 veces después de la comida)

ACG 2016

- UDCA (10–15 mg/kg/día) es el tratamiento de primera línea
- UDCA más eficaz que colestiramina o dexametasona para el control del prurito
- Dexametasona puede utilizarse para promover la madurez pulmonar fetal ante la mayor tasa de prematuridad

AGA 2024

- Fosfatasa alcalina puede estar levemente elevada; aminotransferasas hasta 10–20 veces el valor normal; bilirrubina total <6 mg/dL
- Mayor riesgo de muerte fetal cuando AB >100 µmol/L: recomiendan parto temprano
- El prurito debe mejorar dentro de las 6 semanas posteriores al parto; si no ocurre, realizar estudios adicionales para descartar patologías crónicas asociadas

TERAPIAS NO RECOMENDADAS DE RUTINA

Se tiene poca evidencia sobre los efectos y uso de rifampicina, colestiramina o carbón activado para control del prurito

Figura 3. Algoritmo simplificado para el manejo de la colestasis intrahepática del embarazo (CIE) basado en recomendaciones de la EASL 2023, ACG 2016 y AGA *Clinical Practice Update* 2024. AB: ácidos biliares; UDCA: ácido ursodesoxicólico. Tomado y adaptado de [43,44,45].

tratamiento de elección (*gold standard*) es el ácido ursodesoxicólico, además de la planificación del parto temprano según la semana gestacional. Asimismo, una vez concluido el embarazo, se debe realizar un monitoreo clínico y paraclínico continuo tanto de la madre como del feto. Este es indispensable debido a reportes de casos con aparición posterior de colangitis biliar primaria. Por último, la implementación de algoritmos diagnósticos y terapéuticos basados en evidencia, junto con un seguimiento multidisciplinario oportuno, podría contribuir a disminuir las complicaciones maternofetales asociadas con esta entidad.

Referencias

1. **Toro LG, Correa EM, Calle LF, Ocampo A, Vélez SM.** Enfermedades hepáticas y embarazo. Rev Col Gastroenterol 2019;34:385-398. https://doi.org/10.22516/25007440.367.
2. **Salame AA, Jaffal MJ, Mouanness MA, Nasser Eddin AR, Ghulmiyyah LM.** Unexplained first trimester intrahepatic cholestasis of pregnancy: A case report and literature review. Case Rep Obstet Gynecol 2019;2019:4980610. https://doi.org/10.1155/2019/4980610.
3. **Stulic M, Culafic D, Boricic I, Stojkovic-Lalosevic M, Pejic N, Jankovic G, Milovanovic T, Culafic-Vojinovic V, Vlaisavljevic Z, Culafic M.** Intrahepatic cholestasis of pregnancy: A case study of the rare onset in the first trimester. Medicina 2019;55:454. https://doi.org/10.3390/medicina55080454.
4. **Vierling JM, Stribling RJ**. Clinical Updates in Women's Health Care Summary: Liver disease: Reproductive considerations. Obstet Gynecol 2017;129:236. https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000001858.
5. **Jamshidi-Kerachi A, Shahlaee MA, Habibi P, Dehdari-Ebrahimi N, Ala M, Sadeghi A.** Global and regional incidence of intrahepatic cholestasis of pregnancy: A systematic review and meta-analysis. BMC Med 2025;23:129. https://doi.org/10.1186/s12916-025-03935-0.
6. **Gurung V, Middleton P, Milan SJ, Hague W, Thornton JG.** Interventions for treating cholestasis in pregnancy. Cochrane Database Syst Rev 2013;2013:CD000493. https://doi.org/10.1002/14651858.CD000493.
7. **Contreras-Vidal C, Wichmann-Pérez I, Carvajal-Cabrera J**. Evaluación retrospectiva de la colestasia intrahepática del embarazo en chile: baja mortalidad y alta prematuridad. Rev Chil Obstet Ginecol 2024;89:259-264. https://doi.org/10.24875/RECHOG.23000152.
8. **Sadeghi A.** Global incidence of intrahepatic cholestasis of pregnancy: A protocol for systematic review and meta-analysis. Health Sci Rep 2024;7:e1901. https://doi.org/10.1002/hsr2.1901.
9. **Palacios-Llorente MA, Ramírez-Sierra L, Campo-Campo MN, Sanín-Blair JE, Echavarría-Restrepo LG, Parra-Rodas LM, et al.** Colestasis intrahepática del embarazo: implicaciones maternas y perinatales. Ginecol Obstet Méx 2019; 87: 567-575. https://doi.org/10.24245/gom.v87i9.3070.
10. **Li P, Jiang Y, Xie M, You Y.** Factors associated with intrahepatic cholestasis of pregnancy and its influence on maternal and infant outcomes. Medicine 2023;102:e32586. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000032586.
11. **Dixon PH, Weerasekera N, Linton KJ, Donaldson O, Chambers J, Egginton E, Weaver J, Nelson-Piercy C, de Swiet M, Warnes G, Elias E, Higgins CF, Johnston DG, McCarthy MI, Williamson C.** Heterozygous MDR3 missense mutation associated with intrahepatic cholestasis of pregnancy: evidence for a defect in protein trafficking. Hum Mol Genet 2000;9:1209-1217. https://doi.org/10.1093/hmg/9.8.1209.
12. **Floreani A, Carderi I, Paternoster D, Soardo G, Azzaroli F, Esposito W, Variola A, Tom-**

masi AM, Marchesoni D, Braghin C, Mazzella G. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: three novel MDR3 gene mutations. Aliment Pharmacol Ther. 2006;23:1649-1653. https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2006.02869.x.

13. Müllenbach R, Linton KJ, Wiltshire S, Weerasekera N, Chambers J, Elias E, Higgins CF, Johnston DG, McCarthy MI, Williamson C. ABCB4 gene sequence variation in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy. J Med Genet 2003;40:e70. https://doi.org/10.1136/jmg.40.5.e70.
14. Wasmuth HE, Glantz A, Keppeler H, Simon E, Bartz C, Rath W, Mattsson LA, Marschall HU, Lammert F. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: the severe form is associated with common variants of the hepatobiliary phospholipid transporter ABCB4 gene. Gut 2007;56:265-270. https://doi.org/10.1136/gut.2006.092742.
15. Gonzalez A, Fant C, Waks A, Le T, Steller JG. Early-onset intrahepatic cholestasis of pregnancy resulting from a genetic mutation: A case report. Case Rep Womens Health 2025;46:e00714. https://doi.org/10.1016/j.crwh.2025.e00714.
16. Dixon PH, Wadsworth CA, Chambers J, Donnelly J, Cooley S, Buckley R, et al. An expanded role for heterozygous mutations of ABCB4, ABCB11, ATP8B1, ABCC2 and TJP2 in intrahepatic cholestasis of pregnancy. Sci Rep 2017;7:11823. https://doi.org/10.1038/s41598-017-11626-x.
17. Shan D, Hu Y, Qiu P, Mathew BS, Chen Y, Li H, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy in women with twin pregnancy. Twin Res Hum Genet 2016;19:697-707. https://doi.org/10.1017/thg.2016.74.
18. Reyes H, Simon FR. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: An estrogen-related disease. Semin Liver Dis 1993;13:289-301. https://doi.org/10.1055/s-2007-1007357.
19. Mutlu MF, Aslan K, Guler I, Mutlu I, Erdem M, Bozkurt N, Erdem A. Two cases of first onset intrahepatic cholestasis of pregnancy associated with moderate ovarian hyperstimulation syndrome after IVF treatment and review of the literature. J Obstet Gynaecol 2017;37:547-549. https://doi.org/10.1080/01443615.2017.1286302.
20. Zamah AM, El-Sayed YY, Milki AA. Two cases of cholestasis in the first trimester of pregnancy after ovarian hyperstimulation. Fertil Steril 2008;90:1202.e7-1202.e10. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.08.072.
21. Marin L, Ambrosini G, Nuzzi L, Buzzaccarini G, Esposito F, Capobianco G, Chiantera V, Laganà AS, Andrisani A. Intrahepatic cholestasis of pregnancy after ovarian hyperstimulation syndrome with wild-type ABCB4 gene: A peculiar case and literature review. BMC Womens Health 2023;23:316. https://doi.org/10.1186/s12905-023-02471-4.
22. Kondrackiene J, Kupcinskas L. Intrahepatic cholestasis of pregnancy-Current achievements and unsolved problems. World J Gastroenterol 2008;14:5781-5788. https://doi.org/10.3748/wjg.14.5781.
23. Marschall HU, Wikström Shemer E, Ludvigsson JF, Stephansson O. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and associated hepatobiliary disease: A population-based cohort study. Hepatology 2013;58:1385-1391. https://doi.org/10.1002/hep.26444.
24. Elliott EI, Sutterwala FS. Initiation and perpetuation of NLRP3 inflammasome activation and assembly. Immunol Rev 2015;265:35-52. https://doi.org/10.1111/imr.12286.
25. Shulpekova Y, Zharkova M, Tkachenko P, Tikhonov I, Stepanov A, Synitsyna A, et al. The role of bile acids in the human body and in the development of diseases. Molecules 2022;27:3401. https://doi.org/10.3390/molecules27113401.
26. Boyer JL, Soroka CJ. Bile formation and secretion: An update. J Hepatol 2021;75:190-201. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.02.011.
27. Grüner N, Mattner J. Bile acids and microbiota: Multifaceted and versatile regulators of the liver–gut axis. Int J Mol Sci 2021;22:1397. https://doi.org/10.3390/ijms22031397.
28. Hylemon PB, Zhou H, Pandak WM, Ren S, Gil G, Dent P. Bile acids as regulatory molecules. J Lipid Res 2009;50:1509-1520. https://doi.org/10.1194/jlr.R900007-JLR200.
29. Heikkinen J, Maentausta O, Ylostalo P, Janne O. Changes in serum bile acid concentrations during

normal pregnancy, in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy and in pregnant women with itching. BJOG 1981;88:240-245. https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.1981.tb00975.x.

30. **He Y, Zhang X, Shao Y, Xu B, Cui Y, Chen X, Chen H, Luo C, Ding M.** Recognition of asymptomatic hypercholanemia of pregnancy: Different clinical features, fetal outcomes and bile acids metabolism from intrahepatic cholestasis of pregnancy. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis 2022;1868:166269. https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2021.166269.
31. **Gurung V, Williamson C, Chappell LC.** Interventions for treating cholestasis in pregnancy. Cochrane Database Syst Rev 2013;6:CD000493. https://doi.org/10.1002/14651858.CD000493.pub2.
32. **Girling J, Knight CL, Chappell L.** Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Green-top Guideline No. 43 June 2022. BJOG 2022;129:e95-114. https://doi.org/10.1111/1471-0528.17206.
33. **Yang JJ, Sarofim M.** Obstetric cholestasis: A case report on rapid bile acid elevation. Case Rep Womens Health 2023;38:e00519. https://doi.org/10.1016/j.crwh.2023.e00519.
34. **Yang X, Williamson NJ, Sajous J, Mitchell AL, Chambers J, Dixon PH, et al.** Characteristics associated with alterations in pruritus severity across gestation in intrahepatic cholestasis of pregnancy: A longitudinal cohort study. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2025;313:114590. https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2025.114590.
35. **Rodriguez N, Katzenstein C, Sigel K, Sperling R, Sarkar M, Kushner T.** Risk stratification in suspected intrahepatic cholestasis of pregnancy: the role of liver tests in a diverse U.S. cohort of over 4,000 patients. Gastroenterology 2025;169:S1812. https://doi.org/10.1016/S0016-5085(25)05037-1.
36. **Sarkar M, Brady, Carla W, Fleckenstein J, Forde K, Khungar V, Molleston JP.** Reproductive health and liver disease: Practice guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology 2021;73:318-365. https://doi.org/10.1002/hep.31559.
37. **Hobson SR, Cohen ER, Gandhi S, Jain V, Niles KM, Roy-Lacroix MÈ, Wo BL.** Guideline No. 452: Diagnosis and management of intrahepatic cholestasis of pregnancy. J Obstet Gynaecol Can 2024;46:102618. https://doi.org/10.1016/j.jogc.2024.102618.
38. **Donet A, Girault A, Pinton A, Lepercq J.** Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Is a screening for differential diagnoses necessary? J Gynecol Obstet Hum Reprod 2020;49:101907. https://doi.org/10.1016/j.jogoh.2020.101907.
39. **Jasak K, Gajzlerska-Majewska W, Jabiry-Zieniewicz Z, Litwińska-Korcz E, Litwińska M, Ludwin A, Szpotańska-Sikorska M.** Intrahepatic cholestasis of pregnancy: diagnosis, management, and future directions-a review of the literature. Diagnostics (Basel) 2025;15:2002. https://doi.org/10.3390/diagnostics15162002.
40. **Fusi D, Corsello FP, Piacentino R, Marchino GL, Grio R.** La colestasi gravidica [Cholestasis in pregnancy]. Minerva Ginecol 1993;45:307-314. Italian.
41. **Stefaniak AA, Pereira MP, Zeidler C, Ständer S. Pruritus in pregnancy.** Am J Clin Dermatol 2022 Mar;23:231-246. https://doi.org/10.1007/s40257-021-00668-7.
42. **Dajti E, Tripodi V, Hu Y, Estiù MC, Shan D, Mazzella G, Azzaroli F.** Intrahepatic cholestasis of pregnancy. Nat Rev Dis Primers 2025;11:51. https://doi.org/10.1038/s41572-025-00633-2.
43. **Kothari S, Afshar Y, Friedman LS, Ahn J.** AGA clinical practice update on pregnancy-related gastrointestinal and liver disease: Expert review. Gastroenterology 2024;167:1033-1045. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2024.06.014.
44. **Hamud A, Cohen MJ, Hochner-Celnikier D, Bar-Oz B, Ackerman Z.** Gradual dosing of ursodeoxycholic acid in mothers with intrahepatic cholestasis of pregnancy may improve composite neonatal outcome. Ann Hepatol 2024;29:101490. https://doi.org/10.1016/j.aohep.2024.101490.
45. **Hobson SR.** Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Contemporary management and evidence-based guidance. J Obstet Gynaecol Can 2025;103063. https://doi.org/10.1016/j.jogc.2025.103063.

46. **Rosales LA, Nayeli L, Villa RD.** Colestasis intrahepática del embarazo. In: Actualizaciones en Obstetricia. 2021. p. 20-36.
47. **Almeida J.** Protocolo: colestasis intrahepática gestacional. Hospital Clínic Barcelona. 2020. p. 1-8. Disponible en: http://www.medicinafetalbarcelona.org.
48. **García M, García A, Pérez C, Grande J, Hernández JM, de la Fuente P.** Colestasis intrahepática del embarazo: diagnóstico y manejo. Prog Obstet Ginecol 2005;73:189-191.
49. **Chahal D, Yoshida EM, Arbour L, Wallach JP.** Post-partum primary biliary cholangitis preceded by intrahepatic cholestasis of pregnancy in three first nation patients. Dig Dis Sci 2021;66:1367-1369. https://doi.org/10.1007/s10620-020-06333-z.
50. **Ropponen A, Sund R, Riikonen S, Ylikorkala O, Aittomäki K.** Intrahepatic cholestasis of pregnancy as an indicator of liver and biliary diseases: A population-based study. Hepatology 2006;43(4):723-728. https://doi.org/10.1002/hep.21111.
51. **Marschall HU, Wikström Shemer E, Ludvigsson JF, Stephansson O.** Intrahepatic cholestasis of pregnancy and associated hepatobiliary disease: A population-based cohort study. Hepatology 2013;58:1385-1391. https://doi.org/10.1002/hep.26444.