



Revista Peruana de Investigación en Salud
ISSN: 2616-6097
ISSN: 2616-6097
repisunheval@gmail.com
Universidad Nacional Hermilio Valdizán
Perú

Yanque-Robles, Omar F.
Colestasis Intrahepática gestacional
Revista Peruana de Investigación en Salud, vol. 4, núm. 1, 2020, -Marzo, pp. 37-42
Universidad Nacional Hermilio Valdizán
Perú

DOI: <https://doi.org/10.35839/repis.4.1.608>

- ▶ Número completo
- ▶ Más información del artículo
- ▶ Página de la revista en redalyc.org



Colestasis Intrahepática gestacional

Gestational Intrahepatic Cholestasis

Omar F. Yanque Robles^{1,a,*}

Abstract

La colestasis intrahepática gestacional (CIG) se caracteriza por prurito en la gestante y niveles elevados de ácidos biliares en suero, además está asociada a incremento de eventos obstétricos como parto prematuro, líquido amniótico teñido de meconio y muerte fetal intrauterina. Su incidencia es variable, siendo los países sudamericanos y asiáticos, donde se reportan las mayores tasas. No existe causa conocida, pero sí factores de riesgo así como defectos genéticos bien estudiados. El diagnóstico debe ayudar a su clasificación, un inicio temprano de ácido ursodeoxicólico (AUDC) y una consejería respecto a las complicaciones y término del embarazo.

Keywords: colestasis gestacional, colestasis intrahepática gestacional, colestasis obstétrica.

Resumen

Gestational intrahepatic cholestasis (IGC) is characterized by pruritus in the pregnant woman and elevated levels of serum bile acids, in addition it is associated with increased obstetric events such as premature delivery, meconium stained amniotic fluid and intrauterine fetal death. Its incidence is variable, being the South American and Asian countries, where the highest rates are reported. There is no known cause, but there are risk factors as well as well-studied genetic defects. The diagnosis should help its classification, an early onset of ursodeoxycholic acid (AUDC) and counseling regarding complications and termination of pregnancy.

Palabras clave: gestational cholestasis, gestational intrahepatic cholestasis, obstetric cholestasis.

¹Unidad de Investigación de Ginecología Especializada, Departamento de Obstetricia y Ginecología, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud, Perú.

^aFellow of the American College of Obstetricians and Gynecologists

ORCID:

<https://orcid.org/0000-0002-3431-2016>

Correspondencia a:

Omar Fernando Yanque Robles
Dirección Postal: Av. Edgardo Rebagliati 490, Jesus María, Lima, Perú, Teléfono: +51 991215280.

Email: omaryanque@gmail.com

Fecha de recepción: 14 de enero de 2020

Fecha de aprobación: 24 de enero de 2020

Citar como: Yanque-Robles O. Colestasis Intrahepática gestacional. Rev Peru Investig Salud [Internet]. ;4(1). Available from: <http://revistas.unheval.edu.pe/index.php/repis/article/view/608,37-42>

2616-6097/©2020. Revista Peruana de Investigación en Salud. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC-BY (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0>). Permite copiar y redistribuir el material en cualquier medio o formato. Usted debe dar crédito de manera



Introducción

La colestasis intrahepática gestacional (CIG) es una enfermedad del hígado que es exclusiva del embarazo. Se caracteriza clínicamente por prurito materno sin causa aparente, con cifras elevadas de ácidos biliares en sangre y/o transaminasas al final del segundo trimestre y tercer trimestre del embarazo. Luego del parto, el prurito y la alterada función hepática se resuelven, siendo más rápida la resolución clínica (1, 2, 3, 4).

A diferencia de otras dermatosis que se acompañan de prurito en el embarazo, la CIG es de particular interés por el riesgo incrementado de eventos fetales adversos. Los estudios observacionales iniciales, con un número limitado de pacientes, hallaron consistentemente una asociación entre la CIG y resultados fetales adversos, tales como parto prematuro espontáneo, líquido amniótico teñido de meconio, distress fetal y muerte fetal intrauterina (óbito fetal). Un estudio en el país de Suecia entre 1999-2002 demostró que

estos eventos adversos estaban más relacionados con valores de ácidos biliares séricos por encima de 40 µmol/l (2, 4).

Estudios más antiguos sobre CIG reportaron un porcentaje de óbito fetal de hasta 15%, disminuyendo este valor hasta 3.5% o menos, en estudios más recientes (1, 2, 3, 4). La evolución del diagnóstico y manejo de esta entidad es un perfecto ejemplo del motivo de la inconsistencia de los datos sobre el riesgo fetal, respecto a los estudios más antiguos.

Epidemiología

La incidencia de CIG muestra variación entre diferentes países y poblaciones. En América del Sur, Chile reportó una incidencia del 14% (4), aunque luego sus reportes disminuyeron a 1.5 - 4% (5). En el Norte de Europa, la incidencia es de 1 - 1.5% aproximadamente de los embarazos (7, 8). En Francia e Italia, el porcentaje oscila entre 0.4 - 1% (9, 10). En el Reino Unido, la CIG afecta a sólo 0.6% de las mujeres embarazadas caucásicas, mientras que el 1.4% de las mujeres embarazadas con origen asiático presentan la enfermedad (11).

En China, la CIG es considerada común, con una incidencia de 2,3 a 6% (12). Las incidencias variables pueden ser explicadas por diferencias en cuanto al criterio diagnóstico usado, así como factores ambientales y genéticos propios de cada población.

Los factores de riesgo para desarrollar CIG, que han sido descritos en la literatura, están distribuidos en la Tabla 1. Los defectos genéticos de los transportadores canaliculares, que han sido asociados a CIG, se encuentran en la Tabla 2.

Tabla 1. Factores de riesgo relacionados a la CIG

Infección por Virus Hepatitis C ^{13, 14, 15, 16}
Inicio estacional (invierno) ^{17, 18, 19}
Niveles bajos de selenio ²⁰
Concentraciones bajas de vitamina D ²¹
Embarazo múltiple ^{22, 23, 24}
Edad avanzada (> 35 años) ²⁵

Tabla 2. Defectos genéticos asociados a CIG

Transportador canalicular	Locus del cromosoma	Características bioquímicas / histológicas	Espectro clínico
ATP8B1 (FIC1)	18q21-22	Sales biliares séricas elevadas; gamma-glutamil transferasa disminuida / colestasis 'blanda' con bilis gruesa y granular	CIG, Colestasis intrahepática familiar tipo 1, Colestasis recurrente benigna tipo 1, enfermedad de Byler
ABCB11 (BSEP)	2q24	Sales biliares séricas elevadas; gamma-glutamil transferasa disminuida / fibrosis del tracto portal; proliferación de conductos biliares	CIG, síndrome de Byler, Colestasis intrahepática familiar tipo 2, Colestasis recurrente benigna tipo 2, colestasis inducida por drogas, colestasis neonatal transitoria
ABCB4 (MDR3)	7q21	Sales biliares séricas elevadas; gamma-glutamil transferasa incrementada / fibrosis, síndrome de desaparición del conducto biliar (ductopenia); bajos fosfolípidos en bilis	CIG, Colestasis intrahepática familiar tipo 3, colestasis con fosfolípidos bajos, colestasis neonatal, colestasis inducida por drogas
ABCC2 (MRP2)	10q24	Bilirrubina conjunta sérica elevada / pigmentación hepática oscura	CIG, síndrome de Dubin-Johnson
NR1H4 (FXR)	12q23.1	Sales biliares séricas elevadas	CIG, colelitiasis familiar, colestasis infantil idiopática
FGF19	11q13.3	Sales biliares séricas elevadas	CIG, malabsorción de ácidos biliares

Modificada de²⁶

Presentación clínica

La CIG usualmente se manifiesta durante finales del segundo trimestre o tercer trimestre del embarazo, y su característica principal es el prurito. Cerca del 80% de casos han sido

descritos luego de las 30 semanas de gestación; sin embargo, se han reportado casos tan tempranos como 8 semanas de embarazo (6).

Las características del prurito clásicamente se describen como: generalizado, a predominio de palmas (manos) y plantas (pies), que se incrementa por la noche y típicamente se vuelve más severo progresivamente a medida que el embarazo avanza. Al mismo tiempo que la enfermedad progresa y se generaliza, pueden ocurrir cambios secundarios en la piel debido al rascado, que pueden ir desde excoriaciones menores a nódulos pruriginosos severos. Generalmente las lesiones tienden a concentrarse en las extremidades, aunque pueden involucrar sitios como las nalgas y el abdomen (6, 26).

Exámenes auxiliares

La anormalidad de laboratorio más frecuentemente encontrada en pacientes con CIG es la elevación sérica de la concentración de ácidos biliares totales. Sin embargo, se debe conocer la gran variabilidad de lo que se consideran valores anormales de ácidos biliares totales, los cuáles dependerán del método de cuantificación por el laboratorio, el estado de ayuno de la paciente, la población estudiada y la edad gestacional al momento del diagnóstico (6). El valor diagnóstico sugerido para la CIG oscila entre 10 a 14 $\mu\text{mol/l}$ (6, 26). El nivel de ácidos biliares en sangre es el marcador más sensible y específico para el diagnóstico de CIG, luego de excluir otras causas de colestasis (27).

El intento de buscar otros marcadores para la CIG ha conllevado al estudio de la autotaxina (ATX). La ATX es una lisofosfolipasa-D esencial para la angiogénesis y desarrollo neuronal durante la embriogénesis. Los efectos de la ATX son mediados en gran medida por la formación enzimática del ácido lisofosfatídico (ALF). Los niveles de ALF y ATX están significativamente incrementados en mujeres con CIG, respecto de sus controles sin enfermedad. Así mismo, se ha demostrado que la actividad elevada de la ATX es un biomarcador altamente sensible y específico para diferenciar CIG de otros trastornos hepáticos relacionados con el embarazo o dermatosis acompañadas de prurito. A diferencia de los ácidos biliares totales, la ATX no es influenciada ni por la ingesta de alimentos ni por el ritmo circadiano (28).

En caso no se tenga disponibilidad de dosar ácidos biliares totales, se debe tener en cuenta que en la mayoría de casos de CIG, las transaminasas hepáticas estarán también elevadas. La alanina transaminasa (ALT) o transaminasa glutámica pirúvica (TGP) es más sensible que la aspartato transaminasa (AST) o transaminasa glutámico oxalacética (TGO) en el diagnóstico de CIG, pudiendo estar elevada de 2 hasta 30 veces su valor usual (29).

Tratamiento

El ácido ursodeoxicólico (AUDC) es el medicamento que ha demostrado ser efectivo para reducir el prurito, mejorar los resultados de las pruebas hepáticas y mejorar los resultados perinatales. La dosis de AUDC puede ser evaluada de acuerdo a los síntomas, usualmente se recomienda entre 500mg a 2g al día. Los efectos secundarios del medicamento más comúnmente descritos son: náuseas, vómitos o deposiciones líquidas; sin embargo estos efectos son descritos en un grupo reducido de gestantes. (29, 30, 31, 32).

Los mecanismos de acción atribuidos al AUDC son:

- sus propiedades hidrofílicas per se (33)
- la mejora de tanto el transporte como secreción de los ácidos biliares por el hígado mediante el aumento de la actividad de los transportadores canaliculares (33)
- la mejora del transporte de ácidos biliares a través de la placenta, disminuyendo la exposición de los ácidos biliares hacia el feto (33)
- la reducción parcial de la acumulación de ácidos biliares en la madre, placenta y feto; mostrando una regulación ascendente de la ABCG2 en las células del trofoblasto (34)

Existen estudios con rifampicina, S-adenosilmetionina, goma guar (guaran), carbón activado, dexametasona, colestiramina, salvia y agentes procedentes de la China, pero no hay evidencia suficiente para indicar su efectividad por sí solos en CIG (26, 29, 35).

Complicaciones

La CIG trae como complicaciones el incremento en la incidencia de parto prematuro espontáneo, estados fetales no-tranquilizadores, líquido amniótico teñido de meconio y muerte fetal intrauterina (óbito fetal). Los estudios hasta la fecha han demostrado una relación lineal de los niveles

de ácidos biliares totales con dichas complicaciones (29). Un reciente meta-análisis de datos individuales de pacientes, aún con las limitaciones propias de este tipo de revisiones, ha determinado que el riesgo de muerte fetal intrauterina está incrementado en pacientes con CIG cuando las concentraciones de ácidos biliares totales son de 100 $\mu\text{mol/l}$ o más (36). Con todos los datos proporcionados y revisados los estudios, es prudente clasificar a la CIG de acuerdo a los niveles de ácidos biliares totales en: leve (10 - 39 $\mu\text{mol/l}$), moderada (40 - 99 $\mu\text{mol/l}$) y severa ($\geq 100 \mu\text{mol/l}$). Siendo el último grupo el más relacionado a complicaciones severas y por ende en el que se justificaría manejos más agresivos (36, 37).

Muerte fetal intrauterina

La patogénesis de la muerte fetal, relacionada a la CIG, es un evento súbito e impredecible no muy bien comprendido aún. Los estudios hasta el momento sugieren que está asociado a un evento cardíaco fetal, más que a una insuficiencia placentaria crónica. Los estudios in vitro en cardiomiocitos de rata, han demostrado que los ácidos biliares elevados pueden disminuir la frecuencia de la contracción, reducir la amplitud de la contracción, evitar la sincronización del cardiomiocito, favorecer la pérdida de la integridad celular y reducir la duración de los potenciales de acción (38, 39, 40, 41). En fetos humanos de pacientes con CIG se han observado, eventos de bradicardia-taquicardia, incremento del intervalo PR y diferencia en la deformación miocárdica fetal (42, 43, 44, 45, 46).

Término del embarazo

El punto más importante en cuanto al manejo de la CIG es evaluar la edad gestacional óptima para minimizar el riesgo de mortalidad perinatal. Las estrategias de monitoreo fetal prenatal no han demostrado ser efectivas, resultando en una variación notable del mejor momento para la decisión del término del embarazo, debido a los intentos en balancear los riesgos de la muerte fetal intrauterina contra las complicaciones neonatales y de la niñez, producto de partos prematuros. A la fecha, existen dos estudios que analizaron cohortes de manera retrospectiva y determinaron que la estrategia de término de embarazo óptima (donde el riesgo de mortalidad fetal es minimizado) se da a las 36 semanas de gestación (47, 48). Es necesario individualizar el caso de cada paciente para la

decisión final, evaluar las características clínicas, los exámenes auxiliares, las comorbilidades y finalmente, las expectativas de los padres.

Conclusión

El prurito en el embarazo, particularmente en el último trimestre, nunca debe de ser dejado de lado. La aproximación diagnóstica, para excluir o confirmar CIG, debe incluir en el plan de trabajo el dosaje sérico de los niveles de ácidos biliares totales, así como los exámenes pertinentes para descartar otras patologías hepáticas. La CIG debe ser clasificada en leve, moderada o severa, de acuerdo a los niveles de ácidos biliares totales. Debido a la asociación con riesgos fetales severos, esta enfermedad debe ser diagnosticada de manera temprana, iniciar tratamiento con AUDC y tener una vigilancia obstétrica estricta. La consejería sobre las complicaciones y el término del embarazo deben primar en la atención pre-natal, de la misma manera que una referencia oportuna a niveles de atención que tengan experiencia en el manejo de esta patología.

Bibliografía

- Wikström Shemer E, Marschall H, Ludvigsson J, Stephansson O. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and associated adverse pregnancy and fetal outcomes: a 12-year population-based cohort study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2013;120(6):717-723.
- Glantz A, Marschall HU, Mattsson LA. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: relationships between bile acid levels and fetal complication rates. *Hepatology* 2004;40:467-74.
- Geenes V, Chappell L, Seed P, Steer P, Knight M, Williamson C. Association of severe intrahepatic cholestasis of pregnancy with adverse pregnancy outcomes: A prospective population-based case-control study. *Hepatology*. 2014;59(4):1482-1491.
- Reyes H. Review: intrahepatic cholestasis. A puzzling disorder of pregnancy. *J Gastroenterol Hepatol* 1997;12:211-6.
- Reyes H, Zapata R, Hernandez I, Gotteland M, Sandoval L, Jirón MI, Palma J, Almuna R, Silva JJ. Is a leaky gut involved in the pathogenesis of intrahepatic cholestasis of pregnancy? *Hepatology* 2006;43:715-22.
- Diken Z, Usta I, Nassar A. A Clinical Approach to Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. *American Journal of Perinatology*. 2013;31(01):001-008.
- Laatikainen T, Tulenheimo A. Maternal serum bile acid levels and fetal distress in cholestasis of pregnancy. *Int J Gynaecol Obst* 1984;22:91-4.
- Berg B, Helm G, Petersohn L, Tryding N. Cholestasis of pregnancy. Clinical and laboratory studies. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1986;65:107-13.
- Locatelli A, Roncaglia N, Arreghini A, Bellini P, Vergani P, Ghidini A. Hepatitis C virus infection is associated with a higher incidence of cholestasis of pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1999;106:498-500.
- Roncaglia N, Arreghini A, Locatelli A, Bellini P, Andreotti C, Ghidini A. Obstetric cholestasis: outcome with active management. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002;100:167-70.
- Abedin P, Weaver JB, Egginton E. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: prevalence and ethnic distribution. *Ethn Health* 1999;4:35-7.
- Qi HB, Shao Y, Wu WX, et al. Grading of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2004;39:14-7.
- Locatelli A, Roncaglia N, Arreghini A, et al. Hepatitis C virus infection is associated with a higher incidence of cholestasis of pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1999;106:498-500.
- Paternoster DM, Fabris F, Palu` G, et al. Intra-hepatic cholestasis of pregnancy in hepatitis C virus infection. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002;81:99-103.
- Ropponen A, Sund R, Riikonen S, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy as an indicator of liver and biliary diseases: a population-based study. *Hepatology* 2006;43:723-8.
- Marschall H-U, Shemer EW, Ludvigsson JF, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and associated hepatobiliary disease: a population based cohort study. *Hepatology* 2013;58:1385-91.
- Berg B, Helm G, Petersohn L, et al. Cholestasis of pregnancy. Clinical and laboratory studies. *Acta Obstet Gynecol* 1996;175:957-60.
- Laatikainen T, Ikonen E. Fetal prognosis in obstetric hepatitis. *Ann Chir Gynaecol Fenn* 1975;64:155-64.
- Reis H, Baez ME, Gonzalez MC, et al.

- Selenium, zinc and copper plasma levels in intrahepatic cholestasis of pregnancy, in normal pregnancies and in healthy individuals in Chile. *J Hepatol* 2000;32:542–9.
20. Reis H, Kauppila A, Korpela H, et al. Low serum selenium concentration and glutathione peroxidase activity in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Br Med J* 1987;294:150–2.
 21. Wilkstrom Shemer E, Marshall HU. Decreased 1,25 dihydroxy vitamin D levels in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2010;89:1420–3.
 22. Gonzales M, Reyes H, Arrese M, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy in twin pregnancies. *J Hepatol* 1989;9:84–90.
 23. Rioseco A, Ivankovic M, Manzur A, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a retrospective case-control study of perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:890–5.
 24. Savander M, Ropponen A, Avela K, et al. Genetic evidence of heterogeneity in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Gut* 2003;52:1025–9.
 25. Heinonen S, Kirkinen P. Pregnancy outcome with intrahepatic cholestasis. *Obstet Gynecol* 1999;94:189–93.
 26. Floreani A, Gervasi M. New Insights on Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. *Clinics in Liver Disease*. 2016;20(1):177-189.
 27. Walker IA, Nelson-Piercy C, Williamson C. Role of bile acid measurement in pregnancy. *Ann Clin Biochem* 2002;39:105–13.
 28. Kremer AE, Bolier R, Dixon PH, et al. Autotaxin activity has a high accuracy to diagnose intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Hepatol* 2015;62:897–904.
 29. Williamson C, Geenes V. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*. 2014;124(1):120-133.
 30. Bacq Y, Sentilhes L, Reyes HB, et al. Efficacy of ursodeoxycholic acid in treating intrahepatic cholestasis of pregnancy: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2012; 143:1492–501.
 31. Grand'Maison S, Durand M, Mahone M. The effect of ursodeoxycholic acid treatment for intrahepatic cholestasis of pregnancy on maternal and fetal outcomes: a meta-analysis including non-randomized studies. *J Obstet Gynaecol Can* 2014; 36:632–41.
 32. Kong X, Kong Y, Zhang F, Wang T, Yan J. Evaluating the effectiveness and safety of ursodeoxycholic acid in treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Medicine*. 2016;95(40):e4949.
 33. Erlinger S. Ursodeoxycholic acid in intrahepatic cholestasis of pregnancy: good, but can do better. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2013;37:117–8.
 34. Estiu` MC, Monte MJ, Rivas L, et al. Effects of ursodeoxycholic acid treatment on the altered progesterone and bile acid homeostasis in the mother-placentafoetus trio during cholestasis of pregnancy. *Br J Clin Pharmacol* 2014;79:316–29.
 35. Gurung V, Stokes M, Middleton P, et al. Interventions for treating cholestasis in pregnancy [review]. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(6):CD000493.
 36. Ovadia C, Seed P, Sklavounos A, Geenes V, Di Ilio C, Chambers J et al. Association of adverse perinatal outcomes of intrahepatic cholestasis of pregnancy with biochemical markers: results of aggregate and individual patient data meta-analyses. *The Lancet*. 2019;393(10174):899-909.
 37. Brouwers L, Koster M, Page-Christiaens G, Kemperman H, Boon J, Evers I et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: maternal and fetal outcomes associated with elevated bile acid levels. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2015;212(1):100.e1-100.e7.
 38. Sheikh Abdul Kadir SH, Miragoli M, Abu-Hayyeh S, et al. Bile acid-induced arrhythmia is mediated by muscarinic M2 receptors in neonatal rat cardiomyocytes. *PLoS One* 2010; 5:e9689.
 39. Williamson C, Gorelik J, Eaton BM, Lab M, de Swiet M, Korchev Y. The bile acid taurocholate impairs rat cardiomyocyte function: a proposed mechanism for intra-uterine fetal death in obstetric cholestasis. *Clin Sci (Lond)* 2001; 100:363–369.
 40. Gorelik J, Harding SE, Shevchuk AI, et al. Taurocholate induces changes in rat cardiomyocyte contraction and calcium dynamics. *Clin Sci (Lond)* 2002; 103:191–200.
 41. Binah O, Rubinstein I, Bomzon A, Better OS. Effects of bile acids on ventricular muscle contraction and electrophysiological properties: studies in rat papillary muscle and isolated ventricular myocytes. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1987; 335:160–165.
 42. Mays JK. The active management of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2010; 22:100–103.
 43. Al Inizi S, Gupta R, Gale A. Fetal tachyarrhythmia with atrial flutter in obstetric

- cholestasis. *Int J Gynaecol Obstet* 2006; 93:53–54.
44. Shand AW, Dickinson JE, D'Orsogna L. Refractory fetal supraventricular tachycardia and obstetric cholestasis. *Fetal Diagn Ther* 2008; 24:277–281.
45. Strehlow SL, Pathak B, Goodwin TM, Perez BM, Ebrahimi M, Lee RH. The mechanical PR interval in fetuses of women with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 203:455.e1–455.e5.
46. Fan X, Zhou Q, Zeng S, Zhou J, Peng Q, Zhang M et al. Impaired Fetal Myocardial Deformation in Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. *Journal of Ultrasound in Medicine*. 2014;33(7):1171-1177.
47. Puljic A, Kim E, Page J, et al. The risk of infant and fetal death by each additional week of expectant management in intrahepatic cholestasis of pregnancy by gestational age. *Am J Obstet Gynecol* 2015;212:667.e1–5.
48. Lo JO, Shaffer BL, Allen AJ, Little SE, Cheng YW, Caughey AB. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and timing of delivery. *J Matern Neonatal Med* 2015;28: 2254–58.