



Chile, Noviembre 2025

Título

“Guía chilenas de Diagnóstico y Manejo actualizado de Colestasia Intrahepática del Embarazo”.

“Diagnosis and Management of Intrahepatic Pregnancy Cholestasis, Updated Chilean Guidelines”

Dr. Marcelo Rodríguez Gálvez

Dr. Cristian Contreras Vidal.

Dr. Hugo Sebastián Martínez González

Dr. Pedro González Ruiz

1. Universidad de Valparaíso. Hospital Van Buren.
2. Hospital de La Florida. División de Obstetricia y Ginecología Pontificia Universidad Católica.
3. Hospital de Temuco.
4. Hospital Padre Hurtado. Clínica Alemana de Santiago.

Sin fuentes de Financiamiento.

Los autores declaran no presentar conflictos de interés.

Resumen

El diagnóstico de colestasia intrahepática del embarazo (CIE) se basa en un cuadro clínico sugerente asociado a un incremento de los ácidos biliares totales (ABT).

No se recomienda la realización rutinaria de exámenes de laboratorio o de imágenes adicionales, realizarlos en caso de cuadros atípicos o en caso de diagnóstico diferencial.

Se debe establecer la severidad de la enfermedad a través de la medición de los ABT:

entre 10 y 39 $\mu\text{mol/L}$: CIE leve, entre 40 y 99 $\mu\text{mol/L}$: CIE moderada, $> 100 \mu\text{mol/L}$: CIE severa.

Pacientes con ácidos biliares $\geq 40 \mu\text{mol/L}$ tienen un riesgo mayor de parto prematuro espontáneo (PP). Pacientes con ácidos biliares $\geq 100 \mu\text{mol/L}$ tienen un riesgo mayor de PP y óbito fetal, particularmente desde las 35-36 semanas de gestación.

En pacientes con diagnóstico de CIE el momento de interrupción está determinado por el valor de ABT y presencia de otros factores de riesgo. El uso rutinario de ultrasonido y cardiotocografía no predice ni disminuye los malos resultados perinatales.

Se recomienda el uso de ácido ursodeoxicólico con indicaciones precisas y no de rutina en todas las pacientes.

Palabras Claves:

Colestasia intrahepática, ácidos biliares, óbito fetal, ácido ursodeoxicólico.

Abstract

The diagnosis of intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP) is based on the presence of a suggestive clinical features associated with elevated total bile acids (TBA).

Routine laboratory or imaging tests are not recommended. They are suggested for atypical symptoms or as part of a differential diagnosis.

The severity of the disease should be established by measuring TBA: between 10 and 39 $\mu\text{mol/L}$: mild ICP, between 40 and 99 $\mu\text{mol/L}$: moderate ICP and $>100 \mu\text{mol/L}$: severe ICP.

Patients with bile acids $\geq 40 \mu\text{mol/L}$ have a significantly higher risk of spontaneous preterm birth.

Patients with bile acids $\geq 100 \mu\text{mol/L}$ have a significantly increased risk of PP and stillbirth, particularly from 35-36 weeks of gestation.

In patients diagnosed with ICP, the timing of delivery is determined by the ABT levels and the presence of other personal risk factors for each patient. Routine use of ultrasound and cardiotocography does not predict or reduce the occurrence of poor perinatal outcomes.

Ursodeoxycholic acid is recommended for specific, it is non-routine indicated in all patients. A potential benefit has been observed in patients with ABT levels above 40 $\mu\text{mol/L}$ and in patients with persistent pruritus for symptomatic relief.

Key words:

Pregnancy cholestasis, biliary acids, fetal demise, ursodeoxycholic acid.

a) **Resumen recomendaciones**

- El diagnóstico de colestasia intrahepática del embarazo (CIE) se basa en la presencia de un cuadro clínico sugerente asociado a un incremento de los ácidos biliares totales (ABT).
- No se recomienda la realización rutinaria de exámenes de laboratorio o de imágenes adicionales. Se sugiere realizarlos en caso de cuadros atípicos o en caso de diagnóstico diferencial.
- Se debe establecer la severidad de la enfermedad a través de la medición de los ABT:
 - ABT entre 10 y 39 $\mu\text{mol/L}$: CIE leve
 - ABT entre 40 y 99 $\mu\text{mol/L}$: CIE moderada
 - ABT ≥ 100 $\mu\text{mol/L}$: CIE severa
- Pacientes con ácidos biliares ≥ 40 $\mu\text{mol/L}$ tienen un riesgo significativamente mayor de parto prematuro espontáneo (PP).
- Pacientes con ácidos biliares ≥ 100 $\mu\text{mol/L}$ tienen un riesgo significativamente mayor de PP y óbito fetal, particularmente desde las 35-36 semanas de gestación
- En pacientes con diagnóstico de CIE el momento de interrupción está determinado por el valor de ABT y presencia de otros factores de riesgo personales para cada paciente:
 - ABT entre 10 y 39 $\mu\text{mol/L}$: considerar la interrupción del embarazo a partir de las 38 semanas y no sobrepasar las 40 semanas.
 - ABT entre 40 y 99 $\mu\text{mol/L}$: considerar interrupción entre 37 semanas y no sobrepasar las 38+6 semanas.

- ABT sobre 100 $\mu\text{mol/L}$: se debe programar la interrupción del embarazo a partir de las 34-36 semanas de gestación.
- El uso rutinario de ultrasonido y cardiotocografía no predice ni disminuye la ocurrencia de malos resultados perinatales.
- Se recomienda el uso de ácido ursodeoxicólico con indicaciones precisas y no de rutina en todas las pacientes. Se ha observado un eventual beneficio en pacientes con niveles de ABT sobre 40 $\mu\text{mol/L}$ y en pacientes con prurito persistente para alivio sintomático.

b) Cambios en últimos 5 años

- Publicación de metaanálisis que establecen que las distintas complicaciones perinatales se asocian con los niveles de ABT, y que en base a esto se puede clasificar la enfermedad en leve, moderada o severa.
- Publicación de estudios randomizados y metaanálisis que evalúan la real eficacia del ácido ursodeoxicólico en la eventual disminución de complicaciones perinatales y en el alivio sintomático del prurito.
- Actualización de guías internacionales que modifican el criterio y momento de interrupción del embarazo en pacientes con CIE, que se basan principalmente en los niveles plasmáticos de ABT.

c) Medicamentos

- Ácido Ursodeoxicólico
- Clorfenamina
- Colestiramina
- Rifampicina

d) Intervenciones

Una vez diagnosticada la patología, se sugiere un manejo activo que considere el uso de estrategias combinadas de seguimiento materno, vigilancia fetal y la interrupción oportuna dependiendo de la severidad de la colestasia intrahepática del embarazo determinada por los niveles plasmáticos de ABT

Introducción

- a) Definición actualizada
- b) Terminología
- c) Criterios diagnósticos (Box-tabla con 1 cuadro)
- d) Incidencia: Global y nacional
- e) Factores de riesgo**
- f) Complicaciones maternas y fetales: mortalidad materna y/o perinatal

Definición actualizada

La colestasia intrahepática del embarazo (CIE) es el trastorno hepático más frecuente asociado a la gestación. Es una patología de etiología no claramente establecida y que es transitoria, iniciándose preferentemente en el tercer trimestre, con una mediana de 33-34 semanas de edad gestacional al inicio del cuadro clínico (1-3). Aunque se ha observado que hasta un 25% de los casos inician en el segundo trimestre (4). El tiempo entre el inicio del prurito y el diagnóstico es de 3 semanas en promedio (5). La CIE resuelve prontamente luego de la interrupción del embarazo (1), no prolongando el prurito más allá de 48 horas desde el parto (4,6).

Terminología

CIE: colestasia intrahepática del embarazo

CIE leve: colestasia intrahepática del embarazo con nivel de ácidos biliares $> 10 \text{ umol/L}$
 $< 40 \text{ umol/L}$.

CIE moderada: colestasia intrahepática del embarazo con nivel de ácidos biliares $> 40 \text{ umol/L}$
 $< 100 \text{ umol/L}$.

CIE severa: colestasia intrahepática del embarazo con nivel de ácidos biliares $> 100 \text{ umol/L}$. (2)

AUDC: ácido ursodeoxicólico

AB: ácidos biliares

Criterios diagnósticos:

Hasta hace algunos años, el diagnóstico en nuestro medio era evidentemente clínico, sin embargo, la evidencia acumulada en los últimos 20 años ha permitido establecer un criterio diagnóstico clínico y de laboratorio. Así como lo establecen guías clínicas de sociedades internacionales como el Colegio Americano de Gastroenterología (ACG), la Asociación Europea para el estudio del Hígado (EASL), Sociedad por la Medicina Materno Fetal (SMFM) y la Comunidad de Práctica Materna y neonatal de Australia del Sur (SAMNCP) (1-2).

- **Criterio Clínico:** cuadro de más de 48 horas de prurito palmo-plantar de predominio nocturno y de intensidad variable, que puede o no generalizarse.
- **Criterio de Laboratorio:** ante clínica compatible, se debe realizar medición de ácidos biliares en cualquier momento del día y sin necesidad de ayuno. Se establece diagnóstico

de CIE con valores sobre 10 $\mu\text{mol/L}$. Si bien, dicho punto de corte es el más utilizado, se recomienda considerar el punto de corte asociado validado por su laboratorio

- **Diagnósticos diferenciales:** En ocasiones, es importante descartar diagnósticos diferenciales de origen hepático o dermatológico, como parte de la evaluación. Se deben estudiar diagnósticos diferenciales sobre todo en pacientes de inicio muy precoz, con síntomas o cambios de laboratorio fuera de lo esperable para CIE y en casos que persisten más allá de las 48 horas posteriores al parto. En estos casos puede ser necesario buscar diferenciales como: hepatitis virales, hepatitis de origen autoinmune, patología biliar, preeclampsia con compromiso hepático, entre otros.

Respecto al criterio clínico, el prurito en CIE puede ser intenso, producir trastornos del sueño y alterar la calidad de vida. El prurito nocturno, que afecta especialmente palmas y plantas, es característico de CIE y permite generalmente hacer el diagnóstico diferencial con otras causas de prurito. Cuadros de prurito de origen no colestásico ocurridos en el embarazo afectan predominantemente el abdomen, mientras que el prurito asociado a otras patologías hepáticas rara vez afectan las áreas palmares y plantares (7). Si se considera la CIE como un trastorno dermatológico, esta corresponde al 6% de los casos de dermatosis relacionadas al embarazo (8), y se presenta típicamente sin lesiones dérmicas, aunque en ocasiones podemos encontrar lesiones secundarias a grataje.

La ictericia solía ser un importante síntoma y marcador de severidad de CIE en hasta un 10-15 % de los casos (9). Sin embargo, hoy en día la ictericia asociada a CIE es excepcional, descrita en solo un 3% de los casos, según un estudio reciente (10).

En cuanto a las alteraciones de laboratorio, en la actualidad una pequeña proporción de las pacientes pueden presentar elevación de bilirrubina total superior a 1.2 mg/dL. La elevación de transaminasas (GOT y GPT) no es infrecuente, observándose en hasta 60% de los casos. La mayoría de las veces no superan elevaciones de 2 a 3 veces el valor límite normal superior, sin embargo, en ocasiones pueden superar valores de 300 U/dL (1). Diversos estudios han concluido que la medición de transaminasas hepáticas tiene una correlación pobre con el nivel de ácidos biliares y con resultados perinatales (11-13).

Epidemiología

Actualmente se describe que la CIE tiene una incidencia variable geográficamente, afectando entre un 0.3 a 5.6 % de los embarazos (1). La variabilidad geográfica puede darnos pistas respecto a los factores etiopatogénicos asociados a CIE.

En la mayoría de los países anglosajones, menos del 1% de los embarazos son afectados por CIE (6,14,15), pero la incidencia parece ser mayor en Suecia (1.5%) (11). En Norteamérica, la incidencia de CIE es baja (0.3%), excepto en California (5.6%), donde existe mayor población latina (16)

En países latinoamericanos se han registrado las incidencias históricas más altas. Chile ha destacado por una histórica alta incidencia de CIE, descrita en hasta un 15% en las décadas de 1970 y 1980 (17,18). Desde entonces, la prevalencia de CIE en Chile descendió dramáticamente. De hecho, en 2002, estudios epidemiológicos reportaron un 1.5-4% de prevalencia de CIE en Chile (19).

Un estudio retrospectivo reciente realizado en la Región Metropolitana, que incluyó a un hospital público y a uno privado, reportó una incidencia de CIE de 1.44% entre los años 2016 y 2020 esto es, basado en diagnóstico clínico, pues no se contaba aún con la medición de ácidos biliares. En dicho estudio, la incidencia fue significativamente mayor para el centro público (1.5 vs 1%) (10).

Complicaciones Perinatales

La importancia clínica de la CIE radica en su asociación a riesgos perinatales adversos, como lo son una mayor probabilidad de muerte fetal in útero y de parto prematuro, tanto espontáneo como iatrogénico (11-13). También se ha descrito un mayor riesgo de presencia de meconio en el líquido amniótico, distrés respiratorio neonatal, puntaje de Apgar bajo y una mayor necesidad de hospitalización en unidad de cuidados intensivos neonatales. El riesgo de resultados perinatales adversos es proporcional a la severidad de la colestasia, establecida en base al nivel plasmático de ácidos biliares (11-13,20). Un nivel superior a 100 $\mu\text{mol/L}$ se asocia significativamente a una mayor probabilidad de óbito fetal y parto prematuro (13).

Óbito Fetal:

El aumento del riesgo es de aproximadamente 2-3 veces el riesgo basal de óbito en población general. Desafortunadamente, no existen pruebas de bienestar fetal que permitan predecir la muerte fetal. Actualmente sabemos que la medición de ácidos biliares permitiría establecer el riesgo de una paciente con CIE, de presentar esta complicación (12, 13, 16, 21, 22).

Parto Prematuro (PP):

El riesgo del PP en pacientes con CIE se ha descrito entre un 11-60% y se estableció en un 21% en un estudio local reciente (10). Si bien esto incluye aumento del parto prematuro espontáneo, existe un gran componente de partos prematuros tardíos de tipo iatrogénico (aproximadamente el 70%). La mediana de los partos prematuros fluctúa entre las 32-36 semanas. Se ha asociado a menor EG de presentación y embarazo gemelar, pero son los niveles altos de ácidos biliares los que se han asociado a un significativo mayor riesgo del PP. (13, 21-23).

Tinción meconial del líquido amniótico:

Se ha observado en el 24-45% de los casos de CIE. No es claro si la presencia de meconio permite predecir un mayor riesgo perinatal y si es indicación de interrupción más temprana (24).

Desde el punto de vista materno, hay datos que sugieren que las pacientes con antecedentes de CIE tienen un mayor riesgo de desarrollar posteriormente enfermedades hepatobiliares, incluidas hepatitis autoinmune, fibrosis hepática o cirrosis, colangitis y cáncer de origen hepatobiliar. También se ha asociado a un mayor riesgo de patologías inmunomediadas y de enfermedad cardiovascular. Se sugiere que las pacientes que presenten alteraciones de laboratorio tengan un seguimiento posterior al parto para verificar la normalización del perfil hepático. De persistir las alteraciones o persistir la clínica posterior al parto, debe realizarse un seguimiento por un especialista en Gastroenterología y/o Hepatología (4, 25, 26)

Etiología y Factores de riesgo

Desde el punto de vista etiopatogénico, la CIE corresponde a una condición multifactorial en la que participan factores genéticos, endocrinos y medioambientales que determinan finalmente que ocurra una alteración en el metabolismo de los ácidos biliares, principalmente en su excreción (27). A nivel del hepatocito ocurriría una alteración en la síntesis y funcionamiento de distintas proteínas transportadoras (BSEP, MDR3) que excretan los ácidos biliares hacia el canalículo biliar (28,29). Esto produciría una acumulación de ácidos biliares en el hepatocito, el cual los exporta hacia el torrente sanguíneo materno, traducándose finalmente en un aumento en los niveles plasmáticos de ácidos biliares, principalmente ácidos biliares primarios (ácido cólico y quenodesoxicólico) (30). Esto a su vez determina que parte de estos ácidos biliares atraviesen el trofoblasto placentario hacia el feto, produciendo de esta manera un incremento de los ácidos biliares plasmáticos en el feto (31).

Se han descrito diferentes factores de riesgo, tales como déficits nutricionales, embarazo múltiple, aumento de IMC, uso de anticonceptivos, dieta grasa, edad materna mayor de 35 años y enfermedades hepatobiliares previas, especialmente colelitiasis e infección por VHC (14). También la presencia de patologías del embarazo, tales como diabetes gestacional y preeclampsia están asociadas a una mayor frecuencia de CIE, y viceversa (32,33). El factor de riesgo más importante para desarrollar esta patología es el antecedente de CIE en el embarazo previo, estimándose el riesgo de recurrencia entre 50-70% (34,35)

Fisiopatología de las complicaciones maternas y fetales en CIE

Como se mencionó anteriormente, la CIE se asocia a distintas complicaciones del embarazo tanto maternas como fetales (27). En el caso materno, la complicación principal está relacionada con las molestias asociadas con el prurito, aunque también se ha observado asociación con Preeclampsia y Diabetes Gestacional (10% y 13% respectivamente) (10). En el caso fetal, por otra parte, las complicaciones son mucho más severas, observándose mayor riesgo de parto prematuro, distress fetal, tinción del líquido amniótico con meconio y muerte fetal (36).

Se ha observado que estas complicaciones perinatales están directamente relacionadas con los niveles plasmáticos de ácidos biliares maternos (11). En un metaanálisis reciente se clasificó a las pacientes con CIE en 3 grupos, según niveles pl de ácidos biliares, en pacientes con CIE leve (AB 10-39 $\mu\text{mol/L}$), moderada (AB 40-99 $\mu\text{mol/L}$) y severa ($\geq 100 \mu\text{mol/L}$). En este estudio se encontró que el riesgo de parto prematuro y muerte fetal aumentan a medida que se incrementa la concentración plasmática de ácidos biliares, siendo este riesgo más elevado en las pacientes con CIE severa, en las cuales el riesgo de óbito fetal fue 3,44% (13).

El mecanismo por el cual los ácidos biliares participan en el desarrollo de las distintas complicaciones fetales no está del todo dilucidado. Se ha observado que las pacientes con CIE presentan una mayor sensibilidad miometrial a la oxitocina, lo cual podría explicar el mayor riesgo de parto prematuro espontáneo en estas pacientes (23). En distintas revisiones se ha reportado una incidencia de prematuridad entre 23 y 44%, que incluye partos prematuros espontáneos y también por indicación médica, siendo este último el más prevalente en la actualidad (37). En el caso del óbito fetal, no se han logrado identificar la causa de esta complicación, pero sí se ha logrado

determinar que se trata de un evento que ocurre la mayoría de las veces en gestaciones avanzadas (a partir de las 36-38 semanas), sin asociación con deterioro de la UFP, y existen referencias de MFE normal horas antes de la muerte fetal (38). Por este motivo se piensa que podría tratarse de un evento agudo (hipoxia aguda), en el que podrían participar distintos mecanismos (39,40). En los últimos años ha surgido evidencia acerca de la alteración en el corazón fetal por parte de los ácidos biliares. Distintos estudios han demostrado que en las pacientes con CIE existiría un compromiso del corazón fetal, tanto en su función eléctrica como en su función mecánica, el cual va en directa relación con la concentración plasmática de ácidos biliares (41,42). En estos reportes se ha observado que en estos fetos existiría una prolongación del intervalo PR mecánico y una alteración en el MPI (índice de función miocárdica), los cuales ocurrirían de manera conjunta (43,44). Estudios in vitro han demostrado también un efecto arritmogénico de los ácidos biliares primarios (principalmente ácido cólico) en el cardiomiocito fetal, induciendo un efecto cronotrope negativo de manera dosis dependiente (45-47). Es en base a estos hallazgos que se ha propuesto que el mecanismo de muerte fetal podría relacionarse con trastornos arritmogénicos en el corazón fetal inducido por ácidos biliares. Además, se ha observado en estudios mayor estrés oxidativo y vasoconstricción de vasos vellositarios en placentas de pacientes con CIE (29).

Consideraciones clínicas y recomendaciones

¿Cómo se realiza el diagnóstico de CIE?

Un cuadro de más de 48 horas de prurito de predominio nocturno, que afecta especialmente palmas y plantas, es característico de CIE. El prurito en CIE puede generalizarse, ser intenso, producir trastornos del sueño y alterar la calidad de vida. Se ha descrito una latencia entre el inicio del

cuadro y el diagnóstico de 3 semanas en promedio (5). Se presenta típicamente sin lesiones dérmicas, aunque en ocasiones podemos encontrar lesiones secundarias a grataje.

Si bien el diagnóstico clásicamente es clínico, existe consenso actual en que debe sustentarse el diagnóstico en un valor de ácidos biliares totales sobre el rango de referencia del laboratorio, siendo $> 10 \text{ umol/L}$ el criterio mayormente utilizado en el mundo (27, 37,48). Los AB son la prueba más sensible para la detección de colestasia. Permite descartar prurito de otro origen y es el marcador mejor asociado al riesgo perinatal derivado de CIE. Guías clínicas de sociedades internacionales como el Colegio Americano de Gastroenterología (ACG), la Asociación Europea para el estudio del Hígado (EASL), Sociedad de Medicina Materno Fetal (SMFM) y la Comunidad de Práctica Materna y neonatal de Australia del Sur (SAMNCP), recomiendan fuertemente el uso de ácidos biliares para el diagnóstico (1,2,13).

¿Deben medirse los ácidos biliares totales (ABT) en ayuno o en cualquier momento del día?

La muestra de ácidos biliares totales no necesita ser tomada en ayuno.

El diagnóstico y severidad de la CIE está dado por los niveles de ABT, específicamente el peak de ABT, lo que se refiere a la concentración más alta registrada durante el embarazo. Está reportado que los niveles de ABT se elevan durante el período postprandial, razón por la cual se sugiere que la toma de ABT sea postprandial o al menos que no se exija ayuno y que sea tomada en cualquier momento del día para así optimizar la precisión diagnóstica. Existen reportes caso-control que describen que si se toma la muestra de ABT en ayuno se estaría sub-diagnosticando al menos un 20% de las pacientes al no pesquisar el peak de ABT (49)

¿Qué hacer con pacientes con prurito sugerente y ácidos biliares normales?

En casos de prurito gestacional con niveles de ácidos biliares dentro de rango normal y sin otro diagnóstico probable, se sugiere indicar tratamiento sintomático (Ej: antihistamínicos). Pacientes con niveles normales de ABT tendrían riesgos perinatales similares a la población general. En caso de persistir con prurito en 1 a 2 semanas, se sugiere repetir la medición de ABT, pues se ha descrito que hasta un 50% puede positivizar el test de ácidos biliares (2,11, 50).

¿Cómo hacer el diagnóstico en caso de no contar con medición de ácidos biliares?

El diagnóstico de CIE se basa en la clínica junto con la medición de ABT. En los casos excepcionales, en que no se cuente con resultado de ABT, se debe considerar el diagnóstico de CIE con clínica sugerente. En cuanto a otras pruebas diagnósticas, tanto la bilirrubina como las transaminasas hepáticas poseen una mala correlación respecto al nivel de ABT y el riesgo perinatal, pero pueden considerarse junto con la severidad de los síntomas, para la toma de decisiones en casos donde no se cuente con ácidos biliares recordando que la normalidad de estos exámenes no excluye completamente la posibilidad de óbito (11,13,18).

¿Cuándo solicitar estudios y/o evaluaciones complementarias?

Clásicamente se han solicitado estudios hepáticos de laboratorio y de imágenes en pacientes embarazadas con diagnóstico de CIE. Guías internacionales previas sugerían solicitar estudios virales, autoinmunes e imágenes hepáticas. Existe evidencia actual que la probabilidad de

encontrar alguna patología viral, autoinmune o estructural, en pacientes con sospecha de CIE sin otro elemento que sugiera otro diagnóstico, es muy baja (51). Por lo tanto, no se recomienda solicitar estudios adicionales de manera rutinaria. Investigaciones adicionales deberían ser consideradas en pacientes con diagnóstico atípico o incierto de CIE. Por ejemplo, pacientes con transaminasas desproporcionadamente elevadas, CIE de inicio precoz en el primer o segundo trimestre, elementos sugerentes de falla hepática o infección aguda o si no ocurre la resolución del cuadro postparto. Ante la presencia de lo anterior también es planteable la evaluación de la paciente por parte de un especialista en hepatología.

¿Cómo se establece la severidad de la CIE?

Se propone la clasificación de severidad de la CIE basada en el nivel plasmático más alto de ABT, que haya tenido una paciente durante su seguimiento. Corresponden a CIE severa los casos con niveles sobre 100 $\mu\text{mol/L}$, y a CIE moderada aquellos con niveles $> 40\text{-}99 \mu\text{mol/L}$. Por último, las pacientes con ácidos biliares de 10-39 $\mu\text{mol/L}$ se catalogan como leves. Lo anterior se basa en la evidencia recogida en los últimos 20 años, y principalmente en un meta-análisis publicado en 2019, donde se establece que el nivel de ABT está asociado al riesgo de complicaciones perinatales, principalmente parto prematuro y muerte fetal intrauterina (11,13,52). Esta clasificación permite definir el modo de seguimiento y el momento óptimo de interrupción del embarazo. Para clasificar la gravedad, se recomienda utilizar el valor más alto de las mediciones obtenidas.

¿Cómo definir momento de interrupción en pacientes con CIE?

En concordancia con guías internacionales (2,53) se sugiere interrumpir el embarazo de acuerdo a la clasificación de severidad de la CIE, con el objetivo de disminuir la tasa de óbito fetal.

CIE leve: 10-39 $\mu\text{mol/L}$: 38+0-40+0 semanas

CIE moderada: 40-99 $\mu\text{mol/L}$: 37+0-38+6 semanas

CIE severa: 100 o más $\mu\text{mol/L}$: 36+0 semanas pudiendo adelantarse según otros criterios de severidad hasta incluso las 34 semanas.

El momento de interrupción debe estar guiado por la severidad de la CIE, dado por los niveles de ABT, pero siempre tomando en consideración otros factores de riesgo para óbito como por ejemplo: antecedente de óbito o mala historia obstétrica, prurito intratable, patología obstétrica en el embarazo actual que también son factores de riesgo para óbito (preeclampsia, diabetes pre/gestacional, embarazo múltiple, RCIU) La presencia de cualquiera de estos factores adicionales podría incidir en adelantar o modificar la edad gestacional de interrupción del embarazo.

¿Cómo realizar monitoreo de bienestar fetal en pacientes con CIE?

Existe evidencia que en pacientes con CIE la realización de RBNE (cardiotocografía) o de perfil biofísico no predicen la ocurrencia de óbito. Varios estudios describen la ocurrencia de óbito a pesar de vigilancia fetal estricta y la realización reciente de ecografía (incluyendo Doppler fetal y perfil biofísico normales) y RBNE reactivo (38,54). La CIE no está asociada a restricción del crecimiento fetal, esto pues no se ha observado diferencia en el peso de nacimiento comparado con RN de pacientes sin CIE (27,37).

Por lo anterior, no habría un beneficio en implementar estrategias de monitoreo de insuficiencia placentaria, en pacientes con CIE aislada sin otros factores de riesgo. Con respecto a la medición ecográfica del intervalo PR mecánico (parámetro relacionado con la alteración de la función cardíaca fetal), actualmente no existe evidencia que apoye su uso para definir la interrupción del embarazo (41,43,44). Sin embargo, dado que su alteración se relaciona con un incremento en los niveles plasmáticos de ABT, su medición en pacientes con CIE podría considerarse bajo protocolos locales o de investigación.

Se recomienda que se le instruya a toda paciente con CIE realizar un estricto monitoreo materno de los movimientos fetales y reportar cualquier disminución o cambio de patrón de dichos movimientos, aconsejando especialmente sobre la consulta precoz a un servicio de urgencia de maternidad en caso de alguna anomalía. La percepción materna de los movimientos fetales es simple y sin costo, pero su utilidad específica en el monitoreo fetal de pacientes con CIE no ha sido estudiada. Finalmente, se sugiere que las pacientes con CIE tengan seguimiento que combine la clínica materna, el laboratorio (ácidos biliares y pruebas hepáticas), el monitoreo materno de movimiento fetales y pruebas de bienestar fetal, más que confiar sólo en 1 modalidad aislada de vigilancia.

¿Tiene utilidad la búsqueda activa de meconio en líquido amniótico en pacientes con CIE?

La búsqueda activa de meconio en líquido amniótico de manera rutinaria (mediante amniocentesis o amnioscopía) no está recomendada en guías internacionales (2,53).

Existe una asociación entre el diagnóstico de CIE y la presencia de meconio en el líquido amniótico (13), observándose esta asociación principalmente en las pacientes con ABT más elevados (RR

2,27) (55). Además, se ha documentado la presencia de meconio en el líquido amniótico hasta en el 86-100% de los casos de óbito fetal (56,57).

Esto ha motivado a algunos equipos a plantear como estrategia de seguimiento en pacientes con CIE la búsqueda activa de meconio en el líquido amniótico e interrupción del embarazo ante el hallazgo de éste. En un estudio retrospectivo en el que se buscó activamente el meconio en el líquido amniótico a partir de las 36 semanas, no se observaron casos de óbito fetal (58). Sin embargo, la media de niveles plasmáticos de ABT en el grupo de pacientes con meconio fue de sólo de 27 $\mu\text{mol/L}$, sin diferencia con el grupo de pacientes sin meconio en líquido amniótico.

Si bien en las guías internacionales no existe una recomendación de búsqueda rutinaria de meconio en el líquido amniótico, en casos particulares (sin disponibilidad de ABT o protocolos locales que lo consideren) se podría realizar amniocentesis para ayudar en la toma de decisión del momento de interrupción, con previa consejería y consentimiento de la paciente.

¿Se debe realizar seguimiento con ácidos biliares?

La evidencia existente avala el seguimiento de las pacientes con medición semanal de ABT para determinar la gravedad del cuadro y decidir el momento óptimo de interrupción de acuerdo a la severidad (2, 53). Aun así, no existe evidencia sólida sobre la validez de su medición en las pacientes que se encuentran utilizando ácido ursodesoxicólico (AUDC) pues, al ser este un AB terciario que se produce de la degradación del ácido quenodesoxicólico, cuya función es modificar la composición de la bilis mediante el reemplazo los ácidos biliares más hepatotóxicos, y disminuir la absorción intestinal de los más citotóxicos, podría aumentar la medición de ABT en la primera semana de administración. De esta forma, no se recomienda la cuantificación de ABT en sangre materna hasta cursado 7 días de inicio del tratamiento.

Por otro lado, aunque se haya visto una disminución tanto de los ABT como de los síntomas durante el manejo con AUDC, no se ha logrado establecer una reducción significativa en los resultados perinatales, por lo que se sigue recomendando utilizar el valor más alto de todas las mediciones para determinar la severidad de la CIE (2, 3, 53, 59).

¿Cuál es el manejo farmacológico del prurito materno?

La evidencia actual no ha sido capaz de demostrar la disminución del riesgo perinatal con el tratamiento farmacológico. De esta forma, se debe partir de la premisa de que el manejo debe ir dirigido solo a mejorar la sintomatología y las alteraciones de laboratorio. En este sentido se ha planteado el uso de distintos grupos farmacológicos, tales como:

- **Tratamiento tópico**

Los antipruriginosos tópicos como las cremas mentoladas tienen uso limitado, pues el prurito suele ser generalizado. No existe, hasta la fecha, ningún estudio que avale con evidencia de calidad que estos tratamientos alternativos tengan impacto en la evolución de la enfermedad, por lo que no estarían recomendados (2, 53).

- **Antihistamínicos**

Si bien no existe evidencia de calidad que avale su uso para disminuir la sintomatología de la CIE, se ha planteado que el efecto sedante de la clorfenamina podría ayudar al manejo del prurito nocturno y mejorar la calidad de sueño de la paciente. No tiene impacto en los resultados perinatales (2, 53).

· Ácido ursodesoxicólico (AUDC)

El ácido ursodesoxicólico (AUDC) ha sido el único fármaco que se ha demostrado consistentemente que disminuye los síntomas del prurito materno y mejora las pruebas de función hepática en la CIE, no así las muertes perinatales. Un meta-análisis publicado el año 2016 evaluó en 12 estudios la eficacia del uso de ácido ursodesoxicólico en la CIE; el resultado primario del estudio fue la mejoría del prurito y función hepática, y los resultados secundarios fueron los resultados maternos y fetales. En los resultados maternos destaca la mejoría del AUDC en el prurito (RR 1,68, IC95% 1,12-2,52). Además, se aprecia una diferencia significativa en la reducción de transaminasas, ácidos biliares y bilirrubina plasmática en las pacientes que utilizaron AUDC, no así en la tasa de cesáreas (60).

Además del efecto quelante en el tracto digestivo, que permite disminuir la circulación enterohepática, existe evidencia de que AUDC aumenta la secreción hepatocelular de los ABT, principalmente al aumentar la expresión de las proteínas de transporte, por lo tanto, aumenta la eliminación de compuestos tóxicos de los hepatocitos. El AUDC también puede inhibir la apoptosis de los hepatocitos inducida por ácidos biliares y proteger las células lesionadas contra los efectos tóxicos de los ácidos biliares endógenos. Estos mecanismos pueden ayudar a explicar la mejoría en los parámetros bioquímicos maternos durante el tratamiento.

Si bien el estudio PITCHES (3) no logró demostrar beneficios perinatales con el uso de AUDC, esto puede deberse a la baja tasa de resultados adversos (óbito fetal) en el grupo control, por lo que faltan estudios más grandes para poder mostrar significancia estadística (3). Aún así, un meta-análisis del 2021 demostró que, a pesar de no tener beneficios en la tasa de mortalidad, si podría

tener efecto en la disminución de la prematuridad, cuando se incluyeron sólo estudios clínicos randomizados (61).

Con la evidencia disponible hasta el momento, se recomienda que el uso del AUDC sea en las pacientes que tengan prurito persistente que afecte la calidad de vida o en aquellas que tengan niveles de ABT sobre 40 $\mu\text{mol/L}$.

En la mayoría de los estudios, se utiliza una dosis inicial de AUDC de 10 a 15 mg/kg por día, dividida en dos a tres tomas diarias.

- Colestiramina

La colestiramina es una resina de intercambio, comúnmente utilizada para el manejo de la hipercolesterolemia. Actúa uniéndose a los ácidos biliares en el intestino, reduciendo la circulación entero-hepática. Aun así, tiene un impacto limitado sobre el prurito en la CIE y un perfil de efectos secundarios significativo que incluye principalmente síntomas gastrointestinales como estreñimiento, diarrea, dolor abdominal, náuseas, vómitos y distensión abdominal. Además, dificulta la absorción de las vitaminas liposolubles, por lo que podría exacerbar trastornos hemorrágicos dependientes de vitamina K, y en algunas situaciones se requiere suplementos de las vitaminas A, D y K si se prolonga el tratamiento. La evidencia actual ha demostrado inferioridad en el manejo del prurito frente a AUDC, por lo que sólo se recomienda como terapia complementaria en caso de sintomatología persistente a pesar de dosis máximas de AUDC (2, 53, 59).

- S-adenosil-L-metionina

La S-adenosil-L-metionina (SAME) es un derivado de la metionina y un cofactor para múltiples vías sintéticas, en particular como donante de grupos metilo. Se ha planteado su utilidad en el manejo del trastorno depresivo, artrosis y colestasia, aún así, la evidencia es de baja calidad. Los efectos adversos de la SAME son infrecuentes y, cuando se producen, suelen ser problemas menores, como náuseas, gases, diarrea, estreñimiento, sequedad bucal o cefalea. Los diferentes estudios no han mostrado que su uso sea mejor que el AUDC, pero los diferentes estudios no son comparables, por lo que pierden significancia estadística (2, 53).

- Rifampicina

La rifampicina, un antibiótico perteneciente a la familia de las rifamicinas, que se ha utilizado para el tratamiento de la tuberculosis, meningitis, brucelosis y manejo del *Staphylococcus aureus* meticilino-resistente (MRSA). Actúa como inductor de enzimas hepáticas, por lo que mejora la desintoxicación de ácidos biliares y el flujo hepático de ABT, con lo que puede mejorar el prurito. Por tanto, algunos estudios postulan su sinergia junto al AUDC para el manejo del prurito refractario. Aun así, la calidad de la evidencia es baja y solo proviene de estudios retrospectivos y reportes de casos (2, 53). En estos momentos se encuentra en curso el estudio TURRIFIC trial, el cual busca dar respuesta a la utilidad del manejo combinado de estos 2 medicamentos (62).

- Vitamina K

Si bien, en la fisiopatología de la enfermedad se postula que el déficit de ABT en el lumen intestinal podría afectar la absorción de vitaminas liposolubles, esto no se ha demostrado en la práctica habitual, por lo que no se recomienda la suplementación adicional de vitamina K, excepto en las pacientes que tengan alteración en las pruebas de coagulación o esteatorrea clínica, donde podría tener utilidad (2, 53).

¿Se puede prevenir la muerte fetal?

Desafortunadamente no existe manera de predecir la muerte fetal en pacientes con CIE, pero sí se ha observado que ésta ocurre principalmente en gestaciones de término (27). Es por este motivo que la primera estrategia diseñada para prevenir la muerte fetal fue la interrupción del embarazo hacia el término, intervención conocida como manejo activo (38). En una revisión se constata que, comparado con el manejo expectante, el manejo activo presenta un menor número de muertes fetales (37). Es por esto que históricamente las distintas guías clínicas han sugerido la interrupción del embarazo entre las 36 y 38 semanas (1).

Actualmente se ha logrado establecer que la muerte fetal está fuertemente relacionada con los niveles plasmáticos de ABT, concentrándose principalmente en las pacientes con niveles plasmáticos $> 100 \text{ umol/L}$, que corresponden sólo a un 5% de las pacientes con CIE (13). Esto ha motivado que las guías clínicas más recientes modifiquen sus criterios de interrupción, basándose en la concentración pl de ácidos biliares (2,53). La guía del RCOG sugiere que las pacientes con CIE severa (que corresponde a un porcentaje menor de las pacientes con CIE) se interrumpan a las 35-36 semanas, permitiendo que la mayoría de las pacientes prolonguen su embarazo hasta las 38-39 semanas. Incluso, las pacientes con CIE leve (que corresponden al 80% de las pacientes con CIE) podrían eventualmente prolongar su gestación hasta las 40 semanas. De esta manera se podría disminuir el número de inducciones de parto y el número de prematuros por indicación médica, disminuyendo de paso también la morbilidad neonatal.

¿Cómo definir momento de interrupción sin medición de ácidos biliares, en pacientes con clínica sugerente de CIE sobre las 36 semanas?

Se debe recordar que el manejo debe basarse en el nivel de ABT. Sin embargo, frente a la imposibilidad de contar con un resultado pronto de ABT, para definir el manejo de estas pacientes se deben considerar características clínicas como: severidad del prurito, antecedentes de óbito fetal previo, presencia de otras patologías con aumento de riesgo perinatal (diabetes, hipertensión, embarazo gemelar), alteración de bilirrubina sobre 1.2 mg/dL o elevación progresiva de transaminasas (9,22,24). Si presenta algunas de dichas características se sugiere hospitalizar para vigilancia y definir el momento de interrupción en forma individualizada.

¿Cómo definir momento de interrupción sin medición de ácidos biliares, en pacientes con clínica sugerente de CIE sobre las 38 semanas?

Existiendo criterio clínico característico para el diagnóstico de CIE, y frente a la imposibilidad de contar con resultado de ABT en el corto plazo para individualizar el riesgo, se sugiere considerar la interrupción del embarazo en estas pacientes.

¿Se debe considerar el diagnóstico de CIE o su severidad para decidir la vía de parto?

En pacientes con CIE que requieren interrupción del embarazo, la vía de parto debe definirse por los criterios obstétricos habituales, sin contraindicación de ningún método de inducción (2,53). No existe beneficio en la interrupción vía alta frente a la inducción de parto vaginal. Incluso previo al uso de ABT, no se ha observado un aumento en la tasa de cesárea en la población gestante con CIE, debida a la inducción precoz de dichos embarazos (10).

¿Cómo se deben manejar pacientes con persistencia de prurito o de alteraciones de laboratorio posterior al parto?

Los síntomas de CIE, principalmente el prurito, debieran comenzar a remitir en las primeras 48 horas posteriores al parto. Las alteraciones del perfil hepático (bilirrubina y transaminasas) debieran comenzar a normalizarse y volver a la normalidad en 1 a 2 semanas (14,27).

En caso de persistencia del prurito o de la alteración de laboratorio por más de lo indicado, se sugiere ampliar el estudio de diagnóstico diferencial y derivar a la paciente para seguimiento por especialista en Gastroenterología/Hepatología.

Resumen final

a) Cuadro-Box resumen recomendaciones (evidencia)

número	recomendación	grado
1	El diagnóstico de colestasia intrahepática del embarazo se basa en la presencia de un cuadro clínico sugerente asociado a un incremento de los ácidos biliares totales	1B

2	No se recomienda la realización rutinaria de exámenes de laboratorio o de imágenes adicionales. Se sugiere realizarlos en caso de cuadros atípicos o en caso de diagnóstico diferencia	2C
3	Se debe establecer la severidad de la enfermedad a través de la medición de los ABT: ABT entre 10 y 39 umol/L: CIE leve ABT entre 40 y 99 umol/L: CIE moderada ABT $\geq$ 100 umol/L: CIE severa	1A
4	Pacientes con ácidos biliares $\geq$ 40 umol/L tienen un riesgo significativamente mayor de PP espontáneo	1A
5	Pacientes con ácidos biliares $\geq$ 100 umol/L tienen un riesgo significativamente mayor de PP y óbito fetal, particularmente desde las 35-36 semanas de gestación	1A
6	En pacientes con diagnóstico de CIE el momento de interrupción está determinado por el valor de ABT y presencia de otros factores de riesgo personales para cada paciente: ABT entre 10 y 39 umol/L: considerar la interrupción del embarazo a partir de las 38 semanas y no sobrepasar las 40 semanas. ABT entre 40 y 99 umol/L: considerar interrupción entre 37 semanas y no sobrepasar las 38+6 semanas	1A

	ABT sobre 100 umol/L: se debe programar la interrupción del embarazo a partir de las 34-36 semanas de gestación	
7	El uso rutinario de ultrasonido y cardiotocografía no predice ni disminuye la ocurrencia de malos resultados perinatales.	3D
8	Se recomienda el uso de ácido ursodeoxicólico con indicaciones precisas y no de rutina en todas las pacientes. Se ha observado un eventual beneficio en pacientes con niveles de ABT sobre 40 umol/L y en pacientes con prurito persistente para alivio sintomático.	1A

Referencias:

1. Bicocca MJ, Sperling JD, Chauhan SP. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Review of six national and regional guidelines. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2018;231:180-7.
2. Society for Maternal-Fetal Medicine. Electronic address pso, Lee RH, Mara G, Metz TD, Pettker CM. Society for Maternal-Fetal Medicine Consult Series #53: Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Replaces Consult #13, April 2011. *Am J Obstet Gynecol.* 2021;224(2):B2-B9.
3. Chappell LC, Bell JL, Smith A, Linsell L, Juszczak E, Dixon PH, et al. Ursodeoxycholic acid versus placebo in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy (PITCHES): a randomized controlled trial. *Lancet.* 2019;394(10201):849-60.
4. Lammert F, Marschall HU, Glantz A, Matern S. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: molecular pathogenesis, diagnosis and management. *J Hepatol.* 2000 Dec;33(6):1012-21.
5. Smith DD, Rood KM. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. *Clin Obstet Gynecol.* 2020 Mar;63(1):134-151. 0.
6. Chappell LC, Gurung V, Seed PT, Chambers J, Williamson C, Thornton JG; PITCH Study Consortium. Ursodeoxycholic acid versus placebo, and early term delivery versus expectant management, in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy: semifactorial randomized clinical trial. *BMJ.* 2012 Jun 13;344:e3799.
7. Morton A, Laurie J. The biochemical diagnosis of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Obstet Med.* 2019 Jun;12(2):76-78.

8. Ambros-Rudolph CM, Glatz M, Trauner M, Kerl H, Müllegger RR. The importance of serum bile acid level analysis and treatment with ursodeoxycholic acid in intrahepatic cholestasis of pregnancy: a case series from central Europe. *Arch Dermatol*. 2007 Jun;143(6):757-62.
9. Rioseco AJ, Ivankovic MB, Manzur A, Hamed F, Kato SR, Parer JT, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a retrospective case-control study of perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol*. 1994;170(3):890-5.
10. Contreras-Vidal, Cristian, Wichmann-Pérez, Ignacio, & Carvajal-Cabrera, Jorge. (2024). Evaluación retrospectiva de la colestasia intrahepática del embarazo en Chile: baja mortalidad y alta prematuridad. *Revista chilena de obstetricia y ginecología*, 89(4), 259-264.
11. Glantz A, Marschall H-U, Mattsson L-K. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Relationships between bile acid levels and fetal complication rates. *Hepatology*. 2004;40(2):467-74.
12. 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;59(4):1482-91.
13. Ovadia C, Seed PT, 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. *Lancet*. 2019;393(10174):899-909.

14. Pathak B, Sheibani L, Lee RH. Cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2010 Jun;37(2):269-82.
15. Floreani A, Gervasi MT. New Insights on Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. *Clin Liver Dis.* 2016 Feb;20(1):177-89.
16. Puljic A, Kim E, Page J, Esakoff T, Shaffer B, LaCoursiere DY, Caughey AB. 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 May;212(5):667.e1-5.
17. Reyes H, Gonzalez MC, Ribalta J, Aburto H, Matus C, Schramm G, et al. Prevalence of intrahepatic cholestasis of pregnancy in Chile. *Ann Intern Med.* 1978;88(4):487-93.
18. Reyes H. The enigma of intrahepatic cholestasis of pregnancy: lessons from Chile. *Hepatology* 1982; **2**: 87–96
19. Germain AM, Carvajal JA, Glasinovic JC, Kato CS, Williamson C. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: an intriguing pregnancy-specific disorder. *J Soc Gynecol Investig.* 2002;9(1):10-4.
20. Cui D, Zhong Y, Zhang L, Du H. Bile acid levels and risk of adverse perinatal outcomes in intrahepatic cholestasis of pregnancy: A meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Res.* 2017;43(9):1411-20.

21. Brouwers L, Koster MP, Page-Christiaens GC, Kemperman H, Boon J, Evers IM, Bogte A, Oudijk MA. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: maternal and fetal outcomes associated with elevated bile acid levels. *Am J Obstet Gynecol*. 2015 Jan;212(1):100.e1-7.
22. Kawakita T, Parikh LI, Ramsey PS, Huang CC, Zeymo A, Fernandez M, Smith S, Iqbal SN. Predictors of adverse neonatal outcomes in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2015 Oct;213(4):570.e1-8
23. Germain AM, Kato S, Carvajal JA, Valenzuela GJ, Valdes GL, Glasinovic JC. Bile acids increase response and expression of human myometrial oxytocin receptor. *Am J Obstet Gynecol*. 2003 Aug;189(2):577-82..
24. Estiú MC, Frailuna MA, Otero C, Dericco M, Williamson C, Marin JJG, Macias RIR. Relationship between early onset severe intrahepatic cholestasis of pregnancy and higher risk of meconium-stained fluid. *PLoS One*. 2017 Apr 24;12(4):e0176504.
25. Wikström Shemer EA, Stephansson O, Thuresson M, Thorsell M, Ludvigsson JF, Marschall HU. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and cancer, immune-mediated and cardiovascular diseases: A population-based cohort study. *J Hepatol*. 2015 Aug;63(2):456-61.
26. Marschall HU, Wikström Shemer E, Ludvigsson JF, Stephansson O. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and associated hepatobiliary disease: a population-based cohort study. *Hepatology*. 2013 Oct;58(4):1385-91.
27. Williamson C, Genes V. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2014;0:1–14.

28. Webb G, Elsharkawy A, Hirschfield G. The Etiology of Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy: Towards Solving a Monkey Puzzle. *Am J Gastroenterol* 2014; 109:85–88.
29. Dixon P, Williamson C. The pathophysiology of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2016 Apr;40(2):141-53.
30. Reyes H, Sjovall J. Bile acids and progesterone metabolites in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Ann Med* 2000;32:94-106
31. Brites D. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: changes in maternal-fetal bile acid balance and improvement by ursodeoxycholic acid. *Ann Hepatol* 2002 1(1):20-8.
32. Arafa A, Dong JY. Association between intrahepatic cholestasis of pregnancy and risk of gestational diabetes and preeclampsia: a systematic review and meta-analysis *Hypertens Pregnancy*. 2020 Aug;39(3):354-360.
33. Roediger R, Fleckenstein J. Intrahepatic cholestasos of pregnancy. *Clin Liver Dis* (Hoboken). 2024 Feb 20;23(1):e0119.
34. Hay JE. Liver disease in pregnancy. *Hepatology*. 2008;47(3):1067-1076.
35. Riley C, Bacq Y. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Clin Liver Dis* 8 (2004):167–176
36. Ozkan S, Ceylan Y, Yildirim S. Review of a challenging clinical issue: Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *World J Gastroenterol*. 2015 Jun 21;21(23):7134-41.
37. Geenes V, Williamson C. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *World J Gastroenterol*. 2009 May 7;15(17):2049-66.
38. Mays JK. The active management of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2010 Apr;22(2):100-3.

39. Reid R, Ivey KJ, Rencoret RH, Storey B. Fetal complications of obstetric cholestasis. *Br Med J* 1976;1:870-872
40. Geenes VL, Lim YH, Bowman N, Tailor H, Dixon PH, Chambers J, et al. A placental phenotype for intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Placenta* 2011;32:1026-1032
41. Zhan Y, Xu T, Chen T, Deng X, Kong Y, Li Y, Wang X. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and fetal cardiac dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol MFM* 2023;5:100952.
42. Vasavan T, Deepak S, Jayawardane IA, Lucchini M, Martin C, Geenes V, Yang J, Lövgren-Sandblom A, Seed PT, Chambers J, Stone S, Kurlak L, Dixon PH, Marschall HU, Gorelik J, Chappell L, Loughna P, Thornton J, Pipkin FB, Hayes-Gill B, Fifer WP, Williamson C. Fetal cardiac dysfunction in intrahepatic cholestasis of pregnancy is associated with elevated serum bile acid concentrations. *J Hepatol.* 2021 May;74(5):1087-1096.
43. Rodríguez M, Moreno J, Márquez R, Eltit R, Martinez F, Sepúlveda-Martínez A, Parra-Cordero M. Increased PR Interval in Fetuses of Patients with Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. *Fetal Diagn Ther.* 2016;40(4):298-302.
44. Rodriguez M, Bombin M, Ahumada H, Bachmann M, Egaña-Ugrinovic G, Sepúlveda-Martínez A. Fetal cardiac dysfunction in pregnancies affected by intrahepatic cholestasis of pregnancy: A cohort study. *J Obstet Gynaecol Res.* 2022 Jul;48(7):1658-1667.
45. Kotake H, Itoh T, Watanabe M, Hisatome I, Hasegawa J, Mashiba H. Effect of bile acid on electrophysiological properties of rabbit sino-atrial node in vitro. *Br J Pharmacol.* 1989

Oct;98(2):357-60.

46. Sheikh Abdul Kadir SH, Miragoli M, Abu-Hayyeh S, Moshkov AV, Xie Q, Keitel V, Nikolaev VO, Williamson C, Gorelik J. Bile Acid-Induced Arrhythmia Is Mediated by Muscarinic M2 Receptors in Neonatal Rat Cardiomyocytes. *PLoS One*. 2010 Mar 15;5(3):e9689.
47. Gorelik J, Shevchuk A, de Swiet M, Lab M, Korchev Y, Williamson C. Comparison of the arrhythmogenic effects of tauro- and glycoconjugates of cholic acid in an in vitro study of rat cardiomyocytes. *BJOG*. 2004 Aug;111(8):867-70.
48. Carter J. Serum bile acids in normal pregnancy. *Br J Obstet Gynecol* 1991; 98: 540-3
49. Mitchell AL, Ovadia C, Syngelaki A, Souretis K, Martineau M, Girling J, Vasavan T, Fan HM, Seed PT, Chambers J, Walters J, Nicolaides K, Williamson C. Re-evaluating diagnostic thresholds for intrahepatic cholestasis of pregnancy: case-control and cohort study. *BJOG*. 2021 Sep;128(10):1635-1644.
50. Morton A, Laurie J. The biochemical diagnosis of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Obstet Med*. 2019 Jun;12(2):76-78.
51. Conti-Ramsden F, McEwan M, Hill R, Wade J, Abraham G, Buckeldee O, Williamson C, Knight CL, Girling J, Chappell LC. Detection of additional abnormalities or co-morbidities in women with suspected intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Obstet Med*. 2020 Dec;13(4):185-191.
52. Brouwers L, Koster MP, Page-Christiaens GC, Kemperman H, Boon J, Evers IM, Bogte

- A, Oudijk MA. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: maternal and fetal outcomes associated with elevated bile acid levels. *Am J Obstet Gynecol*. 2015 Jan;212(1):100.e1-7.
53. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Green-top Guideline no. 43. London: RCOG; June 2022
54. Kondrackiene J, Kupcinskas L. Intrahepatic cholestasis of pregnancy-current achievements and unsolved problems. *World J Gastroenterol*. 2008 Oct 14;14(38):5781-8.
55. Cui D, Zhong Y, Zhang L, Du H. Bile acid levels and risk of adverse perinatal outcomes in intrahepatic cholestasis of pregnancy: A meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Res*. 2017 Sep;43(9):1411-1420.
56. Alsulyman OM, Ouzounian JG, Ames-Castro M, Goodwin TM. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: perinatal outcome with expectant management. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:957–60
57. Davies MH, da Silva RC, Jones SR, Weaver JB, Elias E. Fetal mortality associated with cholestasis of pregnancy and the potential benefit of therapy with ursodeoxycholic acid. *Gut* 1995; 37: 580-584
58. 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 Jan 10;100(2):167-70.
59. Walker KF, Chappell LC, Hague WM, Middleton P, Thornton JG. Pharmacological interventions for treating intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020, Issue 7. Art. No.: CD000493..
60. 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. A meta-

analysis (a prisma-compliant study). *Medicine* (2016) 95:40.

61. Ovadia C, Sajous J, Seed PT, et al. Ursodeoxycholic acid in intrahepatic cholestasis of pregnancy: a systematic review and individual participant data meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2021;6(7):547-558.
62. Hague WM, Callaway L, Chambers J, et al. A multi-centre, open label, randomised, parallel-group, superiority Trial to compare the efficacy of URsodeoxycholic acid with RIFampicin in the management of women with severe early onset Intrahepatic Cholestasis of pregnancy: the TURRIFIC randomised trial. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2021;21(1):51.

SOCHOG

Tablas I: Medicamentos usados en el tratamiento y dosis sugerida.

Medicamento	Dosis y frecuencia	Efectos colaterales	Inicio acción	Vida media
Ácido ursodesoxicólico (AUDC)	10 a 15 mg/kg/día repartidos en 2-3 tomas diarias	Diarrea, náuseas y vómitos, cefalea y rush cutáneo	30 a 50 min	3.5 a 6 días
Colestiramina	6 - 16 gr/día repartidos en 3-4 tomas diarias.	Estreñimiento, diarrea, dolor abdominal, náuseas, vómitos y distensión abdominal	Inmediato	1 hora
Clorfenamina	4 mg vía oral cada 6-8 horas	Somnolencia, sedación, mareo, incoordinación motora, anorexia, náusea, vómito, diarrea, estreñimiento	20 a 30 min	14 a 24 hrs

Rifampicina	300-600 mg/día en 1-2 tomas diarias	Náuseas, vómitos, dolor abdominal y flatulencia	60 a 120 min	6 a 7 horas
-------------	--	---	--------------	-------------

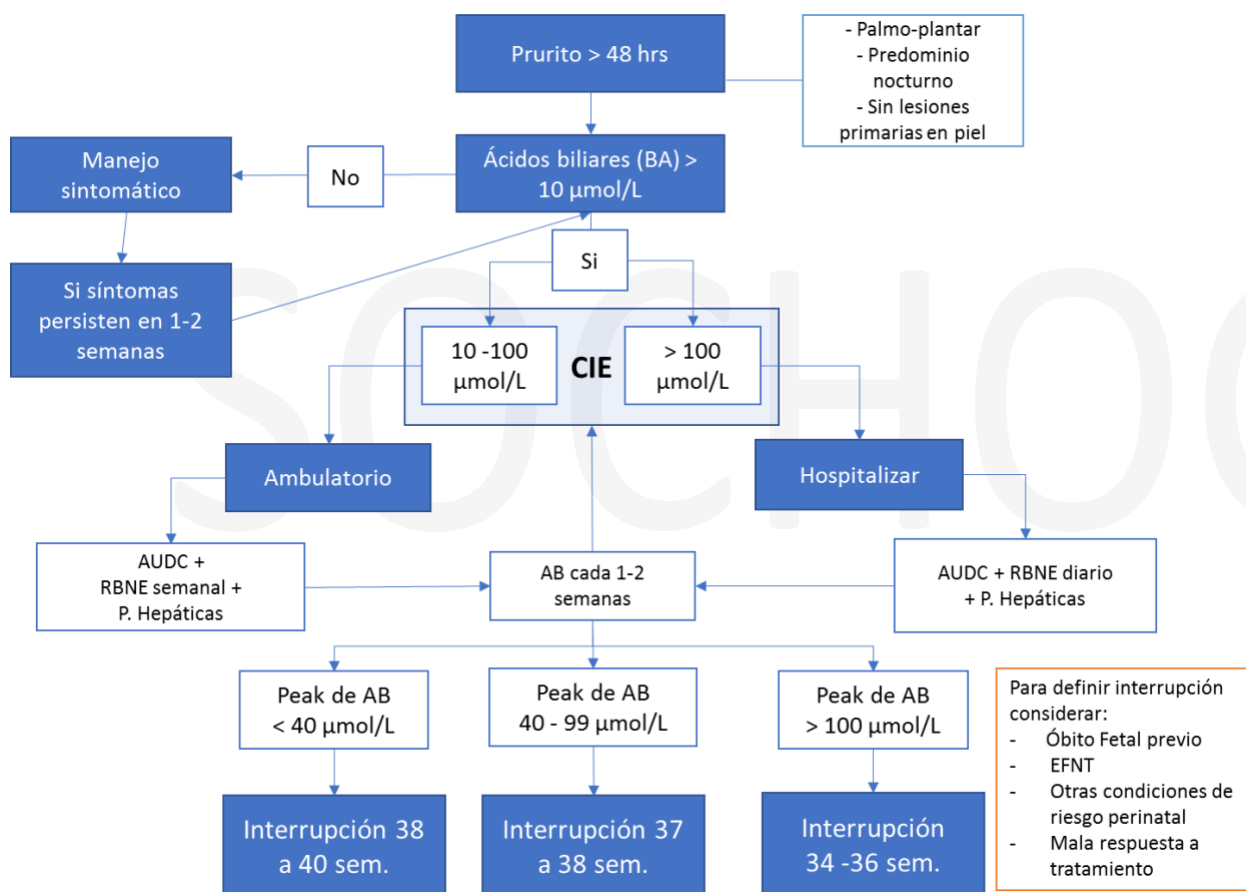


Figura 1: Propuesta de algoritmo de Manejo CIE.