

Colestasis Intrahepática Gestacional (CIG)

Consenso FASGO 2016

Presidente:

Dra. María Alejandra Frailuna

Coordinador:

Dr Martín Etchegaray Larruy

Expertos:

Dra. Cecilia Estiu

Dra. Lucía Di Biase

Dr. Ángel Betular

Dr. Luis Navarro

Dra. Miriam Salvo

Definición:

Es la hepatopatía más frecuente del embarazo que se produce por un trastorno en la homeostasis de los ácidos biliares (AB) a nivel del hepatocito materno, que determina su acumulación y por lo tanto, la elevación de los mismos en sangre. ^(1, 2, 3)

Diagnostico:

Se caracteriza por un *síndrome clínico*: prurito palmo plantar a predominio nocturno y un *síndrome bioquímico*: caracterizado por elevación del nivel sérico de AB (corte ≥ 10 micromoles/l), y/o de las enzimas hepáticas, de la gamaglutamiltranspeptidasa o bilirrubina. Los AB son los marcadores bioquímicos más sensibles y precoces en CIG. ^(1, 4, 5, 6)

Los AB y el hepatograma deben realizarse con un ayuno de por lo menos 8 hs.

De aparición en segundo trimestre tardío o tercer trimestre generalmente. Reversible: hay normalización de los parámetros bioquímicos, y desaparición de los síntomas, finalizado el embarazo (con la normalización de los niveles hormonales). En general a las 2-8 semanas.

La CIG presenta una recurrencia alta en los próximos embarazos y se relaciona con aumento de morbimortalidad perinatal dada por el parto pretérmino, sufrimiento fetal, líquido amniótico meconial, muerte intraútero y distress respiratorio. ⁽⁷⁾

Epidemiología:

La incidencia varía ampliamente según factores geográficos, étnicos y ambientales. En Europa y Norteamérica es menor al 1%. En UK es del 0.7%. En Sudamérica, especialmente en Chile y Bolivia, oscila entre el 5% y el 15%. Es una patología estacional, presenta mayor frecuencia en época invernal. Mayor incidencia en embarazos dobles (20% vs. 1%). Mayor incidencia en tratamientos de fertilización (2.7% vs. 0.7%). ⁽⁸⁾

Diagnóstico diferencial:

Siempre se debe hacer diagnóstico diferencial con otras hepatopatías en el embarazo: virales como, Hepatitis B, Hepatitis A, Hepatitis C, otras patologías de hígado y vías biliares, por ejemplo litiasis, esteatosis, barro biliar y con patologías dermatológicas que causan prurito del embarazo como prurito gravídico, erupción atópica del embarazo, erupción polimorfa del embarazo, penfigoide gestacional y prurigo del embarazo.

Fisiopatología:

La fisiopatología tiene que ver con el mecanismo de transporte y excreción de los ácidos biliares a nivel del hepatocito, su flujo hepatobiliar y su recirculación enterohepática. En el hígado se producen AB que se excretan a través de los ductos biliares a la bilis (función relevante en la digestión de las grasas en el intestino). Allí por acción de las bacterias anaerobias intestinales, los AB se conjugan. La mayor parte de los mismos son reabsorbidos en el intestino y recirculados por el circuito enterohepático y el resto eliminado por las heces. Existiendo por lo tanto, en circulación AB libres y conjugados con glicina y taurina.

El pool de ácidos biliares es de 3 a 5 gramos y circulan en la ruta enterohepática unas diez veces al día.

A PH fisiológico las membranas plasmáticas son impermeables a estos aniones endógenos. Para su transporte a través de las células (colangiocitos y hepatocitos), requieren de proteínas transportadoras. Estos sistemas de transporte se ubican en las membranas basolateral (sinusoidal) y apical (canalicular) del hepatocito y del colangiocito. ^(9, 10)

Etiología:

La etiología es multifactorial: se debe a factores hormonales, genéticos y otros (ambientales).

En cuanto a *la etiología hormonal* sabemos que la elevación de estrógenos (17 beta glucurónido de estradiol), progesterona y sus metabolitos sulfatados (especialmente el PM4 sulfato),

interferirían en el transporte y excreción biliar por su capacidad de saturar los sistemas transportadores involucrados. Por lo tanto adquieren una marcada acción procolestática. Además acorde al pico hormonal, el momento de aparición de la patología en el segundo trimestre avanzado y tercer trimestre generalmente. Los valores hormonales son mayores en los embarazos dobles, y en ellos mayor incidencia de colestasis (20%). También se observa mayor frecuencia en embarazos por FIV. Apoya esta etiología la recurrencia de la patología ante la toma de anticonceptivos y la normalización de la función hepática y desaparición del prurito en el postparto. Entre las 2 y 8 semanas. ^(11, 12, 13, 14, 15, 16)

La etiología genética, se ha observado que la mutación de genes que codifican proteínas transportadoras a nivel hepatocelular y colangiocítico estaría involucrada en el transporte de los ácidos biliares y su excreción (ABCB11, ABCB4 y otras). Esto explicaría la mayor incidencia de aparición en algunos grupos étnicos, y la tendencia a la recurrencia en sucesivos embarazos. El factor genético determina la susceptibilidad de desarrollar colestasis, ante la presencia de un estímulo colestático como son las hormonas sexuales. La reversibilidad del cuadro finalizado el mismo, ya que la mutación (al ser heterocigota), no se expresa en ausencia del estímulo colestático. (Normalización de los niveles de estrógenos y progesterona). ^(17, 18, 19, 20, 21, 22)

Otros factores etiológicos:

Como el déficit de selenio, endotoxinas bacterianas y Hepatitis C. En cuanto al selenio se sabe que varía con la dieta, hay niveles menores de ingesta en Chile y el selenio es cofactor de la glutatión peroxidasa (rol clave antioxidante). Ante el estímulo estrogénico y el déficit de selenio hay aumento del stress oxidativo (típica acción de los AB en la colestasis). ⁽²³⁾

Mecanismo de transporte en el feto:

El feto sintetiza AB antes de tener maduro su mecanismo de excreción. Elimina los AB a través de la placenta, que actúa como una bomba exportadora hacia el torrente circulatorio materno para ser eliminados. La placenta expresa proteínas transportadoras (MPR2, MPR3 y MPR4), que le confieren participación activa en el transporte de los AB. El nivel elevado de los mismos en suero materno se correlaciona con niveles elevados en LA y sangre fetal. Estos podrían afectar estructural y funcionalmente a la placenta, comprometiendo la capacidad de transporte de los AB fetales a la madre, favoreciendo su acumulación en compartimiento fetal, y el consecuente daño. La colestasis materna produce daño oxidativo a la unidad feto-placentaria, que puede poner en peligro el curso del embarazo. La mayor citotoxicidad se asocia a los ácidos biliares más hidrofóbicos. Sin embargo, ciertos compuestos colefílicos como el UDCA y la bilirrubina en bajas concentraciones tienen efectos anti-oxidantes directos. ⁽¹⁷⁻²²⁾

Complicaciones:

Se demostró que un nivel de AB de 40 o más, se relaciona con cuatro veces más riesgo de parto pretérmino y presencia de meconio. (Evidencia IIa). El riesgo fetal aumentaría 1-2% por cada micro

mol que supere este valor. La prevalencia de parto pretérmino se estima en un 30 %, se produciría por un incremento en la expresión de receptores de oxitocina miometriales mediada por AB. El meconio encontrado en un 15% de los embarazos de término, pero hasta 58% en los términos con colestasis y hasta en un 100% de los fetos muertos por colestasis. El riesgo mayor con niveles de AB que superen 40 micro moles/l. El estrés activa el sistema de neurotransmisores colinérgicos y receptores glucocorticoides en animales. Los AB estimulan la motilidad colónica. La hipoxia es un potente inductor del pasaje de meconio en útero. Los AB actúan como agentes vasoconstrictores en forma aguda a nivel vascular placentario, y este efecto es concentración dependiente. También se ha observado en neonatos con aspiración intrauterina de meconio Infartos pulmonares subpleurales por vasoconstricción de arterias preacinares. El *distress respiratorio* del neonato está relacionado con la prematuridad tanto espontánea como iatrogénica (manejo activo). En embarazos entre 36 y 37 semanas, con CIG, con test de madurez positivos en LA, se evidenció mayor distress por injuria pulmonar directa por acción de los AB, así como edema y neumonitis. El meconio aumenta la secreción de endotelina 1 (vasoconstrictora) y la resistencia vascular pulmonar. La tasa de *mortalidad fetal* disminuyó de 13-15% a 3% con el manejo activo. Se basa en la evidencia de que la mayoría de estas muertes ocurre en más de 37 semanas. Sin embargo, hay estudios que reportan muertes fetales en embarazos de 31-32 semanas y con niveles bajos o moderados de AB. Por lo poco claro de la correlación entre niveles séricos de AB y la muerte fetal y por su mecanismo súbito de producción, es difícil la elección de la estrategia a seguir. Los AB producen falla cardíaca secundaria a arritmia fetal. (3, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33)

Complicaciones maternas a largo plazo: (3, 34, 35)

- Litiasis biliar.
- Colecistitis.
- Pancreatitis.
- Cirrosis no alcohólicas.

Complicaciones de los niños a largo plazo: (36)

Niños nacidos de mujeres con colestasis intrahepática del embarazo tienen mayor riesgo de tener IMC elevado y dislipemia a la edad de 16 años.

Clasificación: (1, 2)

De acuerdo al riesgo perinatal y según los parámetros bioquímicos se ha clasificado la colestasis intrahepática gestacional en bajo, moderado y alto riesgo (nivel de evidencia IIa):

Bajo riesgo cuando los ácidos biliares se encuentran entre 10 y 19 micromoles/litro con enzimas hepáticas normales.

Moderado riesgo con ácidos biliares de 20 a 39 micromoles/litro y/o enzimas hepáticas aumentadas, pero no más del doble.

Alto riesgo con ácidos biliares mayor de 40 micromoles/litro y/o enzimas hepáticas mayores al doble y/o no respuesta al tratamiento médico.

Las pacientes que presentan antecedentes de colestasis anterior se clasifican como categoría especial.

Conducta a seguir según parámetros bioquímicos y semanas de gestación:

Bajo riesgo:

Tratamiento ambulatorio.

Control bioquímico semanal hasta normalización y luego C/2 semanas.

Moderado riesgo:

Menor de 28 semanas:

Tratamiento ambulatorio

Control bioquímico semanal hasta normalización de laboratorio y luego c/2 semanas.

Mayor de 28 semanas:

Internación y tratamiento

Control bioquímico cada 72 hrs. hasta normalización y luego semanal.

Alto riesgo:

Internación siempre

Tratamiento y seguimiento según edad gestacional

Nota: Se recomienda solicitar a todas las pacientes con diagnóstico de colestasis: serologías para hepatitis virales, coagulograma, y ecografía hepatobiliopancreática.

Nota: Un grupo de pacientes podrá ser seguida ambulatoriamente. Serán aquellas pacientes cuidadosamente seleccionadas por el médico tratante, que comprenden los alcances de su patología y puedan cumplir con los controles y las indicaciones sin excepción ⁽⁴⁷⁾

Seguimiento de salud Fetal:

No existe ninguna evidencia que indique alguna relación entre determinado método de evaluación de la salud fetal y muerte fetal. De cualquier manera, se realizará una adecuada curva clínica y ecográfica de crecimiento fetal y volumen de líquido amniótico. Se controlará con monitoreo fetal o perfil biofísico 1-2 veces por semana acorde al nivel de riesgo. En caso de asociarse hipertensión o RCIU se agregará velocimetría Doppler. La medición del intervalo P-R por ecocardiografía fetal no tiene todavía utilidad clínica.

Tratamiento: (37, 38, 39, 40, 41, 42, 43)

1. Se inicia tratamiento médico con ácido ursodesoxicólico 900mg/día (dosis máxima 1200 mg/día). Nivel de Evidencia 1. Recomendación A.
2. Antihistamínicos de 1ª generación como la dexclorfeniramina: En dosis de 2 comprimidos día o 2ª generación como la loratadina 1 comprimido/día. Categoría B de FDA para embarazadas.
3. Se realiza MPF con corticoides (Betametasona 12 mg, IM, 2 dosis o Dexametasona 4mg c/8hrs.IM, 6 dosis), entre las 24 y 34 semanas. Eventualmente se podrá realizar una segunda serie si persiste el riesgo de prematurez (menos de 34 semanas) siempre y cuando hayan pasado al menos 15 días de la anterior. Entre la semana 34 y 36,5 en caso de interrupción del embarazo y si la paciente no recibió con anterioridad corticoides se podrá evaluar su administración.
4. Dieta hepatoprotectora.

Ácido ursodesoxicólico y mecanismo de acción:

- Es un ácido biliar terciario.
- Modifica la composición de la bilis, reemplazando a los ácidos biliares más hepatotóxicos.
- Inhibe la absorción intestinal de los ácidos biliares más citotóxicos.
- Previene la destrucción de los microfilamentos pericanaliculares.
- Estabiliza la membrana del hepatocito contra las sales biliares tóxicas.
- Influye sobre el sistema inmune específico y no específico inhibiendo la expresión HLA y la liberación de citoquinas.
- Disminuye los ácidos biliares y las transaminasas.

- Revierte el debilitado transporte de ácidos biliares en el trofoblasto del lado fetal, mejorando la función de barrera para AB y metabolitos sulfatados de progesterona a nivel placentario.
- Dosis: 12 a 15 mg/kg/día (dosis promedio: 900 mg/día)
- No produce efectos adversos maternos ni fetales.

Después de iniciado el tratamiento se reclasifica a la paciente con colestasis en los niveles de riesgo, según respuesta o no al mismo. ⁽¹⁾

La respuesta al tratamiento se define como la mejoría clínica y/o bioquímica.

No respuesta al tratamiento se define como:

- No descenso de AB o enzimas hepáticas después de una semana de tratamiento.
- Aumento de AB o enzimas hepáticas superiores al 50% de su último valor.
- Intensificación o reaparición de los síntomas clínicos

Seguimiento y Conducta:

Alto riesgo: Embarazo menor de 34 semanas si mejora ante el tratamiento se otorga el alta y seguimiento ambulatorio. Sino mejora se aumenta la dosis del AUDC (dosis máxima). Si sigue sin mejorar recomendamos evaluar maduración pulmonar y la interrupción del embarazo. Cuando es mayor de 34 semanas, con mejoría clínica y de laboratorio control, hasta la semana 37. En caso de no mejorar, maduración fetal e interrupción.

Moderado riesgo Menor de 28 semanas el tratamiento es ambulatorio y el control semanal. Entre 28 y 34 semanas internación de la paciente, si responde al tratamiento se otorga el alta. Sino responde al tratamiento se aumenta la dosis de AUDC, si sigue sin mejorar evaluar realizar maduración pulmonar e interrupción del embarazo. Diagnóstico mayor de 34 semanas con buena respuesta al tratamiento seguir control ambulatorio hasta las 37 semanas. Si no responde al tratamiento evaluar maduración e interrupción.

Bajo riesgo tratamiento ambulatorio e internación a las 37-38 semanas.

No hay estudios controlados o consenso acerca del momento más oportuno de interrupción, pero dado que el 90% de muertes fetales, ocurren después de las 37 semanas muchos autores interrumpen a esa edad gestacional. ^(7, 27, 38, 44, 46)

Interrupción antes de las 37 semanas:

- Antecedente de feto muerto por CIG
- Alteración de la salud fetal
- Mala respuesta clínica (prurito incoercible, ictericia)
- Mala respuesta de laboratorio al tratamiento

Indicaciones de la Amniocentesis:

- Para determinar maduración pulmonar, en caso de edad gestacional incierta
- Permite, ante dudas para la toma de decisión en la interrupción, realizarla para evaluar madurez y presencia o no de meconio.

La amniocentesis permite tomar conducta, cuando el líquido es meconial, se indica finalización del embarazo. También, cuando el líquido es claro y se determina que es maduro, se indica finalización del embarazo. En caso de realizarla se hará según técnica bajo control ecográfico, teniendo en cuenta factor Rh materno, serología para HIV, con firma de consentimiento informado y control de salud fetal pre y pos amniocentesis.

La vía de terminación dependerá de los antecedentes obstétricos de la paciente, condiciones obstétricas, reserva fetal, edad gestacional, nivel de riesgo y la posibilidad o no de contar con monitoreo electrónico fetal. En los de bajo riesgo con Bishop favorable se podrá indicar inducción. En caso de Bishop desfavorable se puede indicar inducción con maduración cervical previa.

Si el embarazo es de menos de 32 sem. Además de la maduración pulmonar se agregará Sulfato de Magnesio para neuroprotección, según protocolos del Servicio.

PUERPERIO:

Antes del alta médica, se solicitará a todas las pacientes un perfil hepático de control a las 48 horas post-parto; los niveles bioquímicos deberán descender y la clínica materna ser estable.

Lactancia materna: se realizará de manera habitual.

Visita en consultorio posnatal:

- 1- Comprobar la resolución del prurito y resto de la sintomatología materna.
- 2- Comprobar la normalización de las enzimas hepáticas y AB, solicitar hepatograma, AB y Coagulación.
- 3- Informar del riesgo de recurrencia en gestaciones posteriores (45-70%), así como durante la toma de anticonceptivos hormonales.

ANTICONCEPCIÓN

La CIG se ha relacionado con los valores elevados de estrógenos y la toma de anticonceptivos orales. Por lo tanto, se deberá sugerir la utilización de métodos no hormonales como método anticonceptivo. Aunque para la OMS es criterio 2 de elegibilidad. ⁽⁴⁸⁾

Bibliografía:

1. Guía de Práctica Clínica: “Colestasis Intrahepática Gestacional”. HMIR Sardá, actualizada a Mayo de 2011. Rev. Hosp. Mat. Inf. Ramón Sardá 2012; 31 (3):125-36.
2. Guía clínica de la colestasis intrahepática gestacional. Universidad de Salamanca.
3. Williamson C, Geenes V. Colestasis intrahepática del embarazo. *Obstet Gynecol* 2014; 124: 120-33.
4. Parra V. Prurito y embarazo. *Dermatol. Argent.* 2009; 15(3): 178-185.
5. Kenyon AP, Piercy CN, Girling J, Williamson C, Tribe RM, Shennan AH. Obstetric cholestasis, outcome with active management: a series of 70 cases. *BJOG* 2002; 109:282—8.
6. Walker IA, Nelson-Piercy C, Williamson C. Role of bile acid measurement in pregnancy. *Ann Clin Biochem* 2002; 39:105—13.
7. Brouwers L, et al. Intrahepatic Cholestasis of pregnancy: maternal and fetal outcomes associated with elevated bile acid levels. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. January 2015.
8. González Mc, Reyes H. Intrahepatic cholestasis of pregnancy in twins. *J. Hepatology* 1989; 9: 84-90.
9. Dixon P H, Williamson C. The pathophysiology of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology* (2016) 40, 141—153.
10. Lorente S et al. Colestasis gravídica. *Gastroenterol Hepatol*. 2007; 30(9):541-7.
11. Meier Y, Zodan T. Increased susceptibility for intrahepatic cholestasis of pregnancy and contraceptive-induced cholestasis. Polimorphism in the bile salt export Pump. *World Gastroenterology* 2008; 14:38-45.
12. Reyes H, Sjoval J. Bile acids and progesterone metabolites in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Ann Med*. 2000; 32: 94—106.

13. Stieger B, Madon J. Drugs and estrogen-induced cholestasis through inhibition of the BSEP. *Gastroenterology* 2000; 118: 422-433.
14. Abu-Hayyeh, Ovadia, et al. Prognostic and Mechanistic Potential of Progesterone Sulfates in Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy and Pruritus Gravidarum. *Hepatology*, Vol. 63, No. 4, 2016.
15. Marin JJ, Macias RI, Briz O, Banales JM, Monte MJ. Bile Acids in Physiology, Pathology and Pharmacology. *Curr Drug Metab.* 2015; 17(1):4-29.
16. Monte MJ, Morales AI, Arevalo M, Alvaro I, Macias RI, Marin JJ. Reversible impairment of neonatal hepatobiliary functions by maternal cholestasis. *Hepatology.* 1996 May; 23(5):1208-17.
17. A 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.
18. van der Woerd WL, van Mil SW, Stapelbroek JM, Klomp LW, van de Graaf SF, Houwen RH. Familial cholestasis: progressive familial intrahepatic cholestasis, benign recurrent intrahepatic cholestasis and intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Best practice & research. Clin Gastroenterol* 2010; 24:541–53. [30].
19. de Vree JM, Jacquemin E, Sturm E, Cresteil D, Bosma PJ, Aten J, et al. Mutations in the MDR3 gene cause progressive familial intrahepatic cholestasis. *Proc Natl Acad Sci US A* 1998; 95:282–7. [31]
20. Jacquemin E, Cresteil D, Manouvrier S, Boute O, Had-chouel M. Heterozygous non-sense mutation of the MDR3 gene in familial intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Lancet* 1999; 353:210–1. [32]
21. Dixon PH, Weerasekera N, Linton KJ, Donaldson O, Chambers J, Egginton E, et al. Heterozygous MDR3 missense mutation associated with intrahepatic cholestasis of pregnancy: evidence for a defect in protein trafficking. *Hum Mol Genet* 2000; 9:1209–17. [33]
22. Rosmorduc O, Poupon R. Low phospholipid associated cholelithiasis: association with mutation in the MDR3/ABCB4 gene. *Orphanet J Rare Dis* 2007; 2:29.
23. Reyes H, Báez ME. Selenium, zinc and copper levels in plasma in cholestasis gestational and in healthy individuals in Chile. *Hepatology* 2000; 32:542-545.
24. Glantz A, Marschall HU, Mattson LA. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: relationships between bile acid levels and fetal complication rates. *Hepatology* 2004; 40:467–74.

25. Germain AM, et al. Bile acids increase response and expression of human myometrial oxytocin receptor. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189:577- 82.
26. Zecca E, De Luca D, Baroni S, Vento G, Tiberi E, Romagnoli C. Bile acid-induced lung injury in newborn infants: a bronchoalveolar lavage fluid study. *Pediatrics* 2008; 121: e146-e149.
27. Sentilhes L, Verspyck E, Pia P, Marpeau L. Fetal death in a patient with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol* 2006; 107: 458-460.
28. Kawakita T, Parikh LI, Ramsey PS, Huang Ch Ch, Zeymo A, Fernandez M, Smith S, Iqbal SN. Predictors of adverse neonatal outcomes in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2015. pii: S0002-9378(15)00604-3. doi: 10.1016/j.ajog.2015.06.021.
29. Kawakita T, Parikh LI, Ramsey PS, Huang Ch Ch, Zeymo A, Fernandez M, Smith S, Iqbal SN. Predictores de resultado neonatal adverso en colestasia intrahepática del embarazo. *Rev. Chil Obstet Ginecol* 2015; 80(4): 348 – 350.
30. Cimic A, Baergen R. Meconium-Associated Umbilical Vascular Myonecrosis: Correlations with Adverse Outcome. *Pediatr Dev Pathol*. 2015 Oct 22. [Epub ahead of print]
31. Walid M. Ataalla, Dina H. Ziada, Rania Gaber, Ahmed Ossman, Suzan, Bayomy & Beriham R. Elemetry (2016) The impact of total bile acid levels on fetal cardiac function in intrahepatic cholestasis of pregnancy using fetal echocardiography: a tissue Doppler imaging study, *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 29:9, 1445-1450, DOI: 10.3109/14767058.2015.1051020.
32. Grupo de investigación en colestasis intrahepatica gestacional. HMIRSardá. Patrones de severidad en colestasis intrahepática gestacional y su asociación con complicaciones neonatales. XXVII Congreso Argentino de Ginecología y Obstetricia FASGO 2011. Diciembre de 2011. Mar del Plata.
33. Grupo de investigación en colestasis intrahepatica gestacional. HMIRSardá. Colestasis intrahepática gestacional. Presencia de meconio y alteración de la vitalidad fetal. XIV Congreso Internacional de la Sociedad de Obstetricia y Ginecología de la Provincia de Buenos Aires (SOGBA) y XXV Jornadas Internacionales de la Sociedad de Obstetricia y Ginecología de Mar del Plata. Diciembre de 2013. Mar del Plata. Argentina.
34. Grupo de investigación en colestasis intrahepatica gestacional. HMIRSardá. Asociación y severidad de Colestasis Intrahepática Gestacional en pacientes con litiasis biliar. XXXII Congreso Internacional de Obstetricia y Ginecología. 6º Encuentro Nacional del Ejercicio Profesional. 1º Jornada de Enfermería Perinatólogica. SOGIBA 2014. Mayo de 2014. Buenos Aires. Argentina.

35. 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 Apr; 43(4):723-8.
36. Papacleovoulou G, et al. Maternal cholestasis during pregnancy programs metabolic disease in offspring. *J Clin Invest* 2013; 123: 3172-81.
37. Geenes V et al. Rifampicin in the treatment of severe intrahepatic cholestasis of pregnancy. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 189 (2015) 59–63.
38. Gurung V, Middleton P, Milan S, Hague W, Thornton J. Intervenciones para el tratamiento de la colestasis durante el embarazo. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013 Issue 6. Art. No.: CD000493. DOI: 10.1002/14651858.CD000493.
39. Caroline Ovadia, MD, Catherine Williamson. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Recent advances. *Clinics in Dermatology* (2016) 34, 327–334.
40. Colestasis Obstétrica. Royal College of Obst Gynaecol. Green Top Guideline nº 43. April 2011.
41. Clinical practice guideline on the management of obstetric cholestasis. South Australian Perinatal Practice Guidelines. 2016.
42. Estiú MC, Monte MJ, Rivas L, Moirón M, Gomez-Rodriguez L, Rodriguez-Bravo T, Marin JJ, Macias R. Effect of ursodeoxycholic acid treatment on the altered progesterone and bile acid homeostasis in the mother-placenta-foetus trio during cholestasis of pregnancy. *Br J Clin Pharmacol*. 2015 Feb; 79(2):316-29. doi: 10.1111/bcp.12480.
43. Grand'Maison S, Durand M, Mahone M. The effects 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 Jul; 36(7):632-41.
44. 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.
45. Grupo de investigación en colestasis intrahepática gestacional. HMIRSardá. Amniocentesis en colestasis intrahepática gestacional. Indicaciones y resultados. XLIII Reunión Nacional Anual FASGO 2012. Octubre de 2012. Mendoza. Argentina.
46. J.O.Lo et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and timing of delivery. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2015; 28(18): 2245-58.

47. Grupo de investigación en colestasis intrahepática gestacional. HMIR Sardá.
Colestasis y embarazo. Seguimiento ambulatorio. Mejora de calidad de atención. Jornadas 80º Aniversario del Hospital Materno Infantil Ramón Sardá. Noviembre de 2014. Buenos Aires.
48. Criterios médicos de elegibilidad para el uso de anticonceptivos. OMS. Cuarta edición, 2009.