

CERPO

Centro de Referencia Perinatal Oriente
Facultad de Medicina, Universidad de Chile



Seminario N°91

Colestasia Intrahepática del Embarazo

Dr Carlos Millán Valdés, Dr Daniel
Martin Navarrete, Dra Daniela Cisternas
Olguín, Dr Juan Guillermo Rodriguez

Introducción



- ❖ La Colestasia Intrahepática del Embarazo (CIE) ocurre solo durante el embarazo, y es la enfermedad hepática más común durante este período
- ❖ Se caracteriza por prurito, elevación en los valores de ácidos biliares, ocasional alteración de pruebas hepáticas y generalmente se presenta durante el tercer trimestre, resolviendo rápidamente postparto
- ❖ Relacionada a posible mal resultado perinatal, por óbitos fetales tardíos
- ❖ Manejo en general poco estandarizado, debido a poca evidencia disponible

Epidemiología



- ❖ Incidencia variable según ubicación geográfica (entre menos de 1% a 27,6%). Podría explicar susceptibilidad genética-étnica, o factores ambientales
- ❖ USA, Connecticut 0,32%, Los Angeles (hospital de población hispana) 5,6%. Europa 0,5 a 1,5 % (Escandinavia)
- ❖ Chile, reportes desde 27,6% (Reyes 1978) en población Araucana, hasta 1,5 - 4% (Reyes 2008)
- ❖ Ha sido reportado que la enfermedad tiene una ocurrencia estacional, aumentando en invierno
- ❖ Es más común en gestaciones múltiples, y tiene tendencia a la recurrencia

- Keith D Lindor, MD, Richard H Lee, MD. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. UpToDate Jun 2018
- Reyes, González, Ribalta et al. Prevalence of Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy in Chile. Annals of Internal Medicine 88:487-493, 1978
- Humberto Reyes, MD. Sex Hormones and Bile Acids in Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. Hepatology, Vol 47, No2, 2008

Fisiopatología



❖ Susceptibilidad Genética

❖ Influencia genética compleja, diversa y múltiple

❖ Genes implicados en transportadores transmembrana en el metabolismo de los ácidos biliares

❖ Más común el ABCB4. Estudio en Chile sobre implicancia de HLA-DPB1

- Peter Dixon, Catherine Williamson. The pathophysiology of intrahepatic cholestasis of pregnancy. Clinics and Research in Hematology and Gastroenterology, 2016
- Gwilym J Webb, Ahmed Elsharkawy, Gideon M Hirschfiel. The Etiology of Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy: Towards Solving a Monkey Puzzle. The American Journal Of Gastroenterology, 109, 85-88 (2014)

Fisiopatología



❖ Estrógeno y Progesterona

- ❖ Aumento de estrógenos (2ª mitad embarazo), coincide con enfermedad
- ❖ Embarazo gemelar aumenta niveles de estrógenos
- ❖ Reportes sobre CIE en pacientes con hiperestimulación ovárica
- ❖ Patología se resuelve al volver a niveles normales de estrógeno (post parto)
- ❖ Progesterona también juega un rol en CIE. La acumulación de metabolitos de la progesterona, influye en metabolismo ácidos biliares, saturando el sistema de transporte del hepatocito

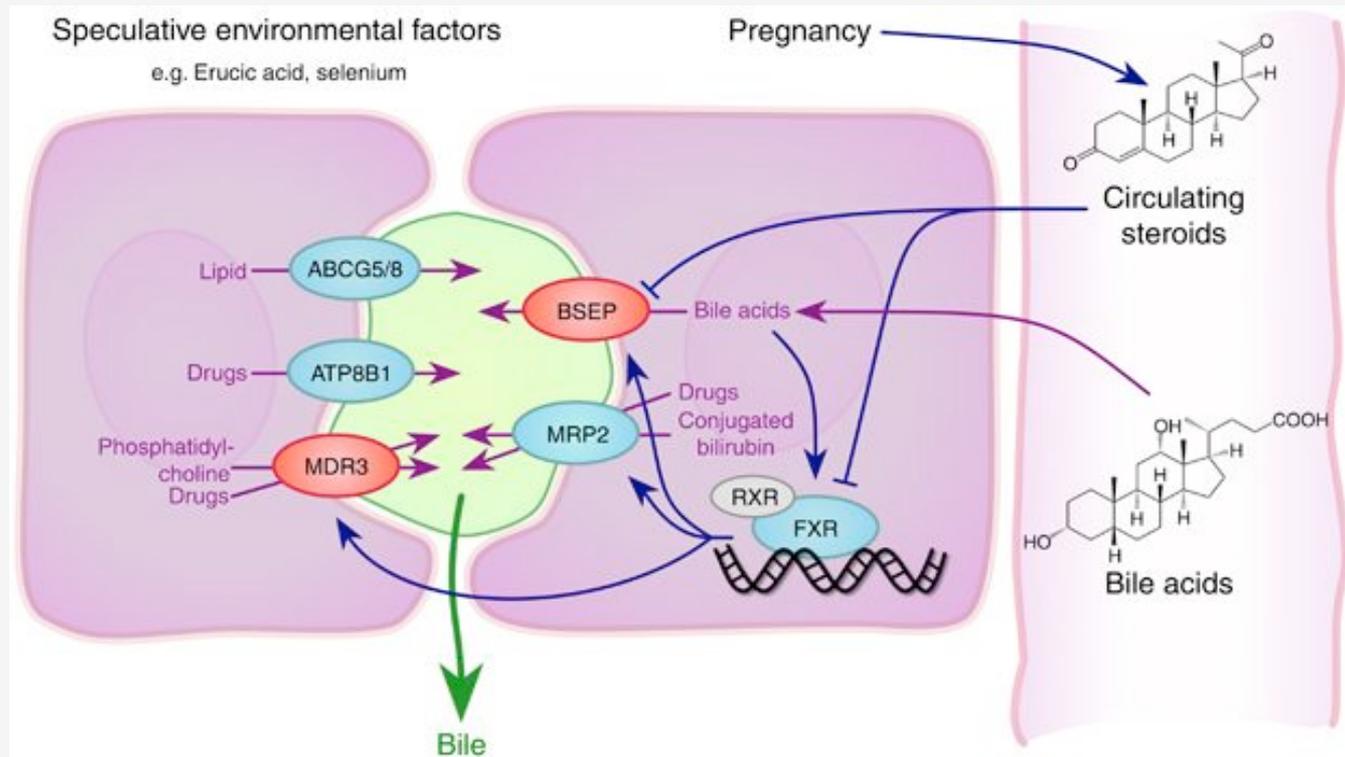


Fisiopatología

❖ Factores Ambientales

- ❖ Existen reportes sobre la variabilidad geográfica y estacional de la enfermedad
- ❖ Se han asociado factores como disminución de selenio y vitamina D
- ❖ No han sido identificados otros posibles factores ambientales

Fisiopatología



- Gwilym J Webb, Ahmed Elsharkawy, Gideon M Hirschfiel. The Etiology of Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy: Towards Solving a Monkey Puzzle. The American Journal Of Gastroenterology, 109, 85-88 (2014)

Clínica: Definición



- ❖ Diagnostico de exclusión (descartar otras patologías de origen hepático)
- ❖ Diagnostico clínico: prurito generalizado de predominio palmo-plantar nocturno, a partir del tercer trimestre del embarazo, sin lesiones en piel (excepto por grataje)
- ❖ Alteración de pruebas hepáticas orientan a severidad
- ❖ Debe ceder completamente en período postparto

Evaluación



- ❖ Elevación de ácidos biliares es la manifestación de laboratorio más importante
- ❖ Transaminasas se elevan en 60% de los casos (hasta 2-3 veces valor normal)
- ❖ Bilirribuna total y directa se eleva en 25% de los casos
- ❖ GGT se eleva en 30% de los casos
- ❖ Protrombina se mantiene normal. Alteración ocasional secundaria a deficiencia Vit K, debido a malaabsorción
- ❖ Ecografía abdominal hepática se mantiene normal
Histopatología muestra colestasia sin inflamación, a nivel del hepatocito y canalículos. No es necesaria para diagnóstico



Evaluación

❖ Severidad Chile

- ❖ Bilirrubina total sobre 1,2 mg/dl
- ❖ Prurito invalidante que no cede a tratamiento farmacológico
- ❖ Meconio en líquido amniótico
- ❖ CIE asociada a amenaza parto prematuro

❖ Severidad Internacional

- ❖ Ácidos biliares sobre 40 micromol/L (20% casos)

Diagnóstico Diferencial



❖ Prurito presente en 23% de los embarazos

- ❖ Prurito gravídico
- ❖ Erupción atópica del embarazo
- ❖ Prurigo del embarazo
- ❖ Dermatitis atópica
- ❖ Reacción alérgica

❖ Diagnóstico diferencial de alteración pruebas hepáticas

- ❖ Hígado graso agudo del embarazo
- ❖ HELLP
- ❖ Hiperemesis gravídica
- ❖ Daño hepático previo

Efectos Fetales



- ❖ Ácidos biliares cruzan placenta y se acumulan en feto y líquido amniótico, asociándose a óbito fetal, meconio, parto prematuro (espontáneo, iatrogénico), distress respiratorio neonatal
- ❖ Muerte fetal se asocia a niveles de ácidos biliares, y a mayor edad gestacional (generalmente mayor a las 38 semanas)
- ❖ Fisiopatología de la muerte fetal se conoce poco, pero estaría asociado al desarrollo de una arritmia fetal súbita o vasoespasmo de vasos placentarios, generado por los niveles elevados de ácidos biliares

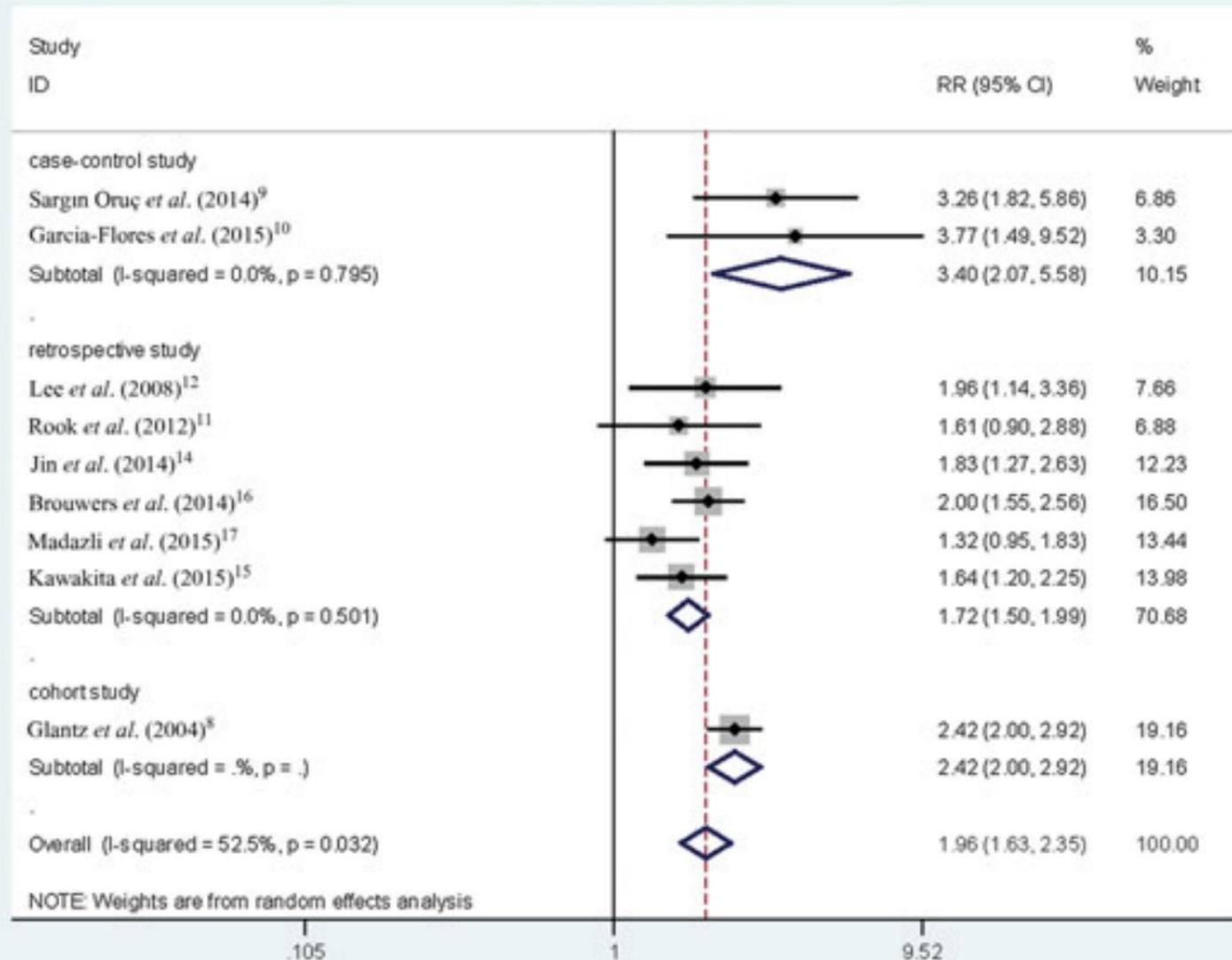
Bile acid levels and risk of adverse perinatal outcomes in intrahepatic cholestasis of pregnancy: A meta-analysis

Donghua Cui¹ , Yongxing Zhong², Lin Zhang² and Hechun Du³

Departments of¹Clinical Laboratory, ²Pediatrics, ³Obstetrics and Gynecology, Shaoxing Women and Children Hospital, Shaoxing, China

- ❖ Metaanálisis 2017, seleccionó 9 estudios. Buscó efectos entre ácidos biliares mayor a 40 o valores menores
- ❖ Influencia en parto prematuro, meconio en líquido amniótico, distress respiratorio neonatal, resultado perinatal adverso

(a)



❖ Forest plot de riesgo de resultado adverso perinatal, según diseño del estudio

Bile acid levels and risk of adverse perinatal outcomes in intrahepatic cholestasis of pregnancy: A meta-analysis

Donghua Cui¹ , Yongxing Zhong², Lin Zhang² and Hechun Du³

Departments of¹Clinical Laboratory, ²Pediatrics, ³Obstetrics and Gynecology, Shaoxing Women and Children Hospital, Shaoxing, China

Results: Nine eligible related citations fulfilled the inclusion criteria and were included in this study. Compared with pregnant women with a serum TBA < 40 $\mu\text{mol/L}$, severe ICP (TBA \geq 40 $\mu\text{mol/L}$) was associated with a significantly increased risk of adverse fetal outcomes (pooled RR, 1.96; 95%CI, 1.63–2.35), PTB (pooled RR, 2.23; 95%CI, 1.51–3.29), MSAF (pooled RR, 2.27; 95%CI, 1.81–2.85), and asphyxia or RDS (pooled RR, 1.67; 95%CI, 1.18–2.36). Sensitivity analysis suggested that the study design difference may be a major source of heterogeneity. No publication bias was demonstrated by Begg's test ($P > 0.05$).

Conclusion: This meta-analysis indicates that maternal elevated bile acid levels are significantly associated with increased risks of overall adverse perinatal outcomes, PTB, MSAF, and asphyxia or RDS. Serum TBA levels seem to be a useful predictor for the risk of adverse perinatal outcomes.

Tratamiento



❖ Objetivos

- ❖ Disminuir síntomas. Bajo riesgo materno, pero prurito puede ser invalidante
- ❖ Reducir riesgo de morbilidad y óbito fetal
- ❖ Ácido ursodeoxicólico es el tratamiento de elección
- ❖ Antihistamínicos se pueden usar para reducir prurito en cuadros leves. Efecto es menor, y no tienen implicancias en pruebas hepáticas ni en morbilidad fetal

Ácido Ursodeoxicólico



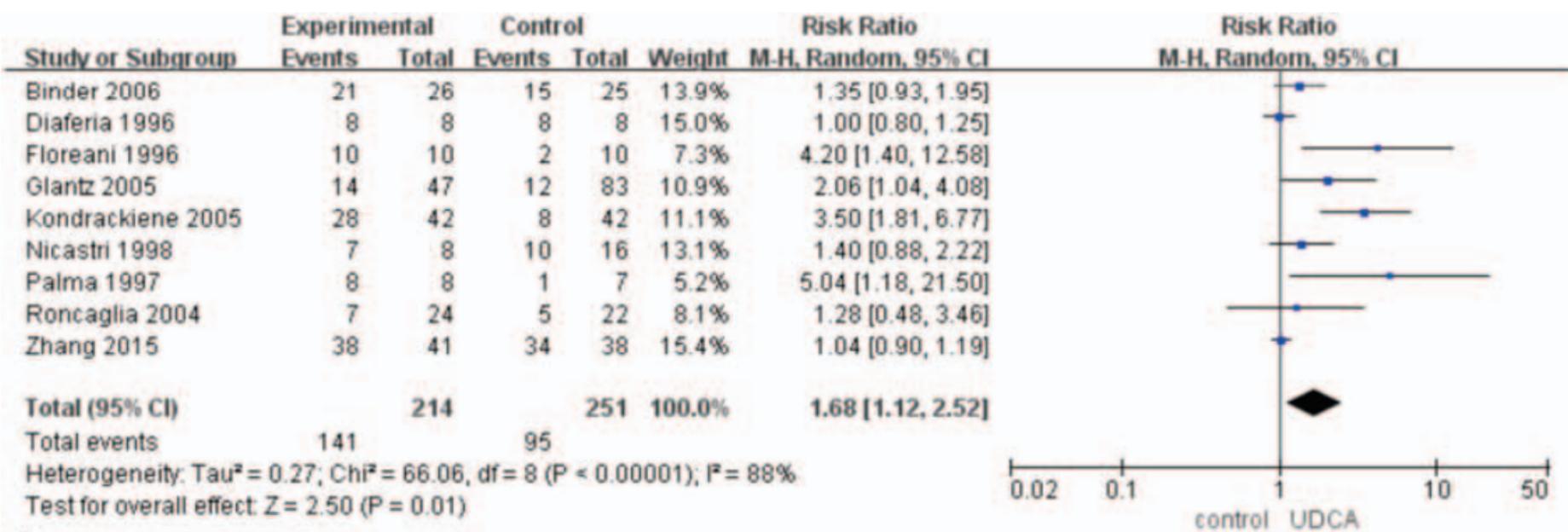
- ❖ Disminuye absorción de colesterol, inhibe síntesis y secreción de colesterol hepático, alterando composición bilis, favoreciendo transporte de ácidos biliares hacia el intestino, donde se eliminan
- ❖ Debería indicarse tratamiento a todas las pacientes con CIE
- ❖ Dosis 10-15 mg/kg/día en 3 dosis. Dosis máxima 21 mg/kg/día
- ❖ Existen estudios de seguimiento de niños hasta 12 años post exposición in útero al fármaco, sin daño atribuible
- ❖ Mejora prurito en 1-2 semanas, pruebas hepáticas en 3-4 semanas

Evaluating the effectiveness and safety of ursodeoxycholic acid in treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy

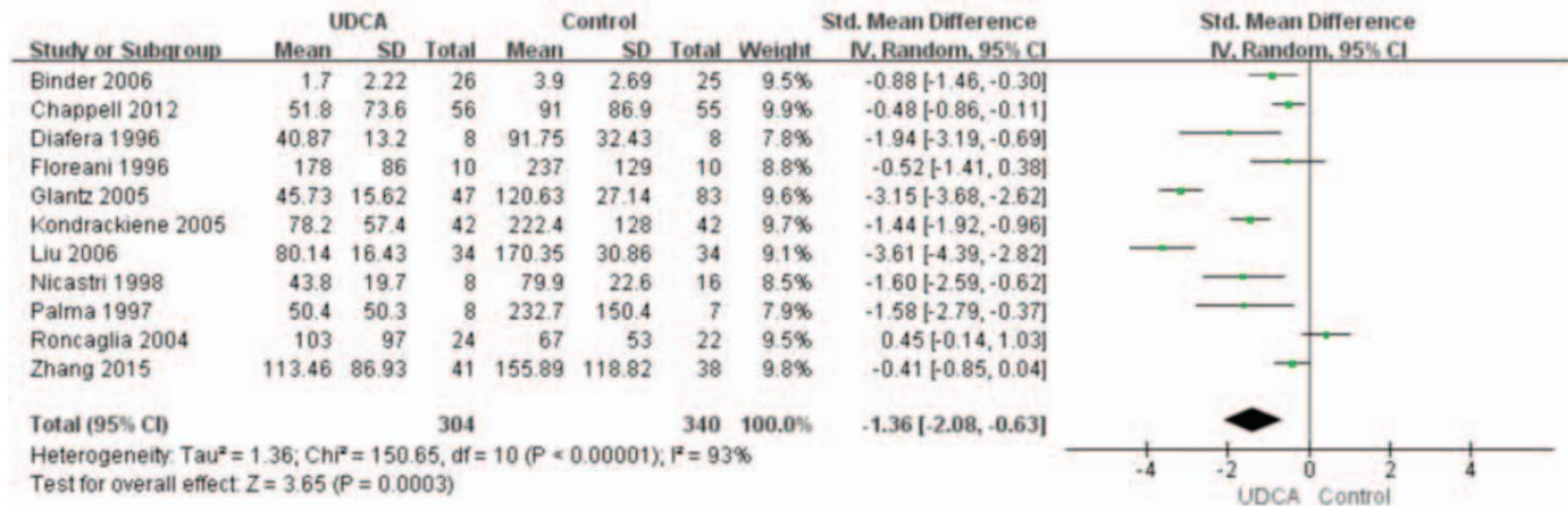
A meta-analysis (a prisma-compliant study)

Xiang Kong, MD, PhD*, Yan Kong, MD, Fangyuan Zhang, MD, Tingting Wang, MD, Jin Yan, MD

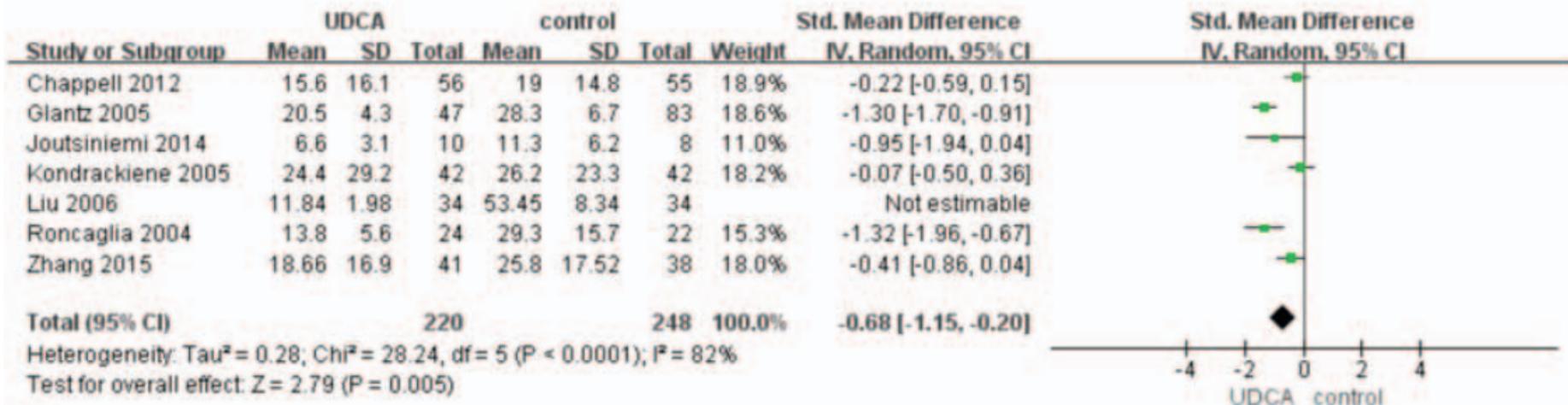
- ❖ Metaanálisis junio 2016, 12 estudios randomizados controlados, 662 pacientes
- ❖ Estudio sobre efectos en pruebas hepáticas, prurito, y resultados neonatales



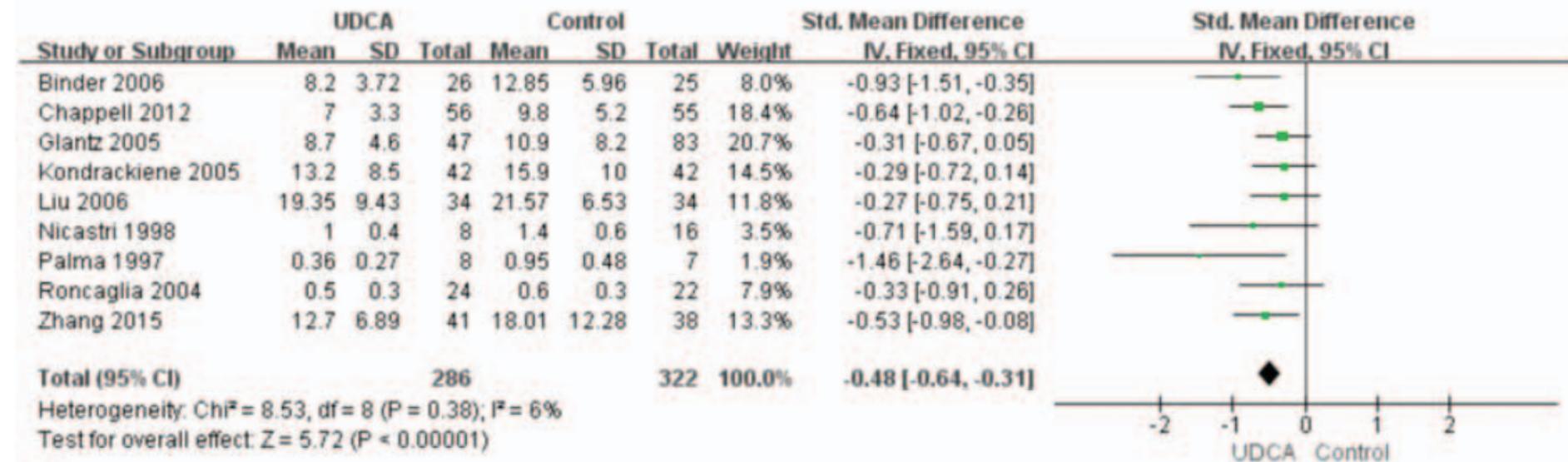
A Prurito



B Transaminasas

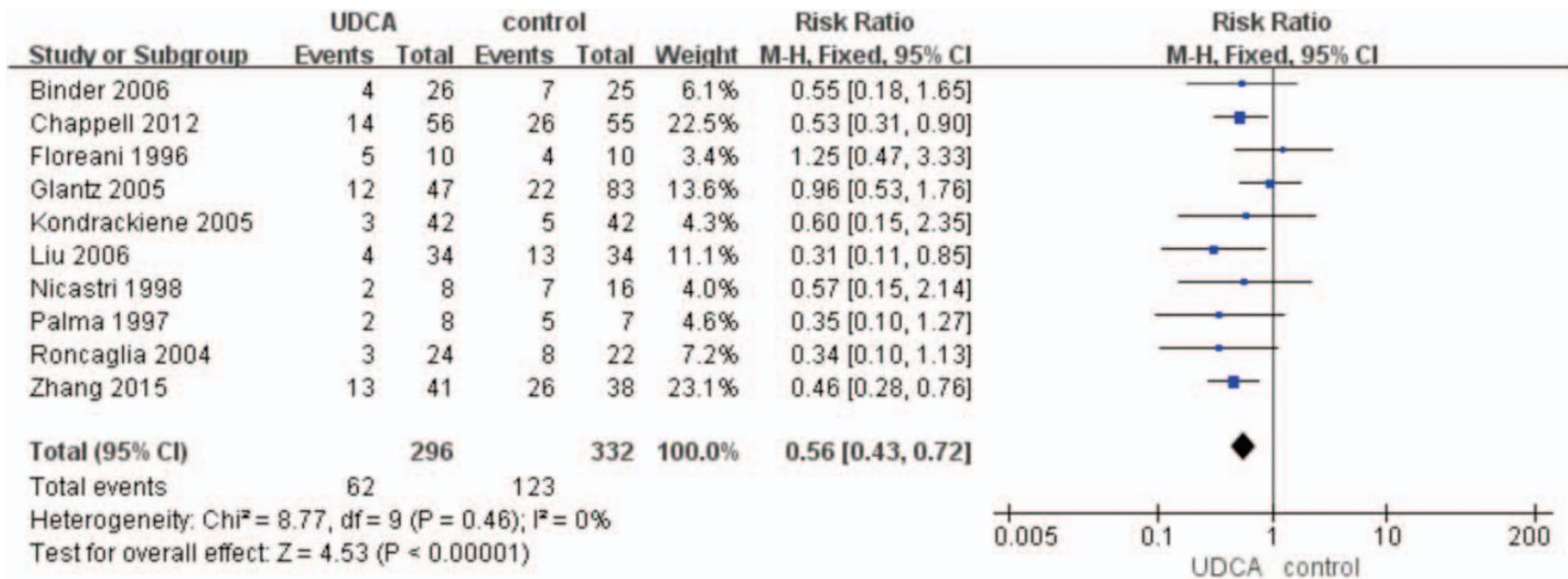


C Ácidos biliares

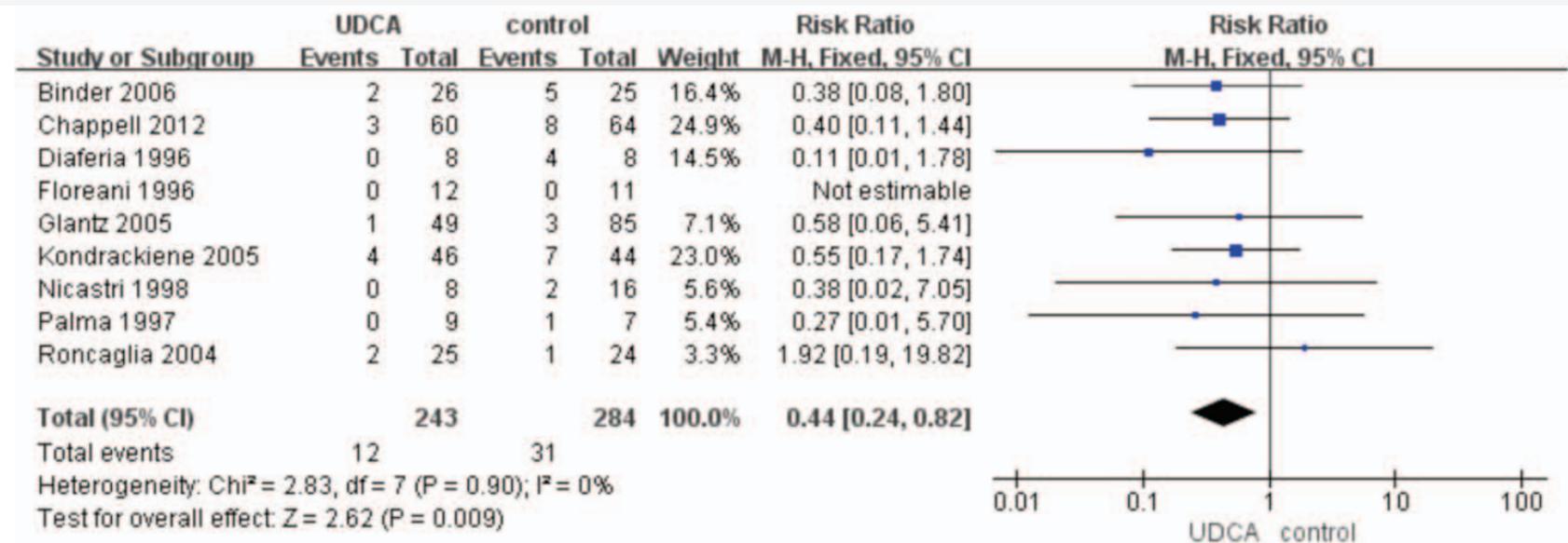


D Bilirrubina

UDCA control Risk Ratio Risk Ratio



A Prematuridad



C Distress Respiratorio Neonatal

Evaluating the effectiveness and safety of ursodeoxycholic acid in treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy

A meta-analysis (a prisma-compliant study)

Xiang Kong, MD, PhD*, Yan Kong, MD, Fangyuan Zhang, MD, Tingting Wang, MD, Jin Yan, MD

Results: A total of 12 RCTs involving 662 patients were included in the meta-analysis. In pooled analyses that compared UDCA with all controls, UDCA was associated with resolution of pruritus (risk ratio [RR], 1.68; 95% confidence interval [CI], 1.12–2.52; $P=0.01$), decrease of serum levels of alanine aminotransferase (ALT) (standardized mean difference (SMD), -1.36 ; 95% CI, -2.08 to -0.63 ; $P<0.001$), reduced serum levels of bile acid (SMD, -0.68 ; 95% CI, -1.15 to -0.20 ; $P<0.001$), fewer premature births (RR, 0.56; 95% CI, 0.43–0.72; $P<0.001$), reduced fetal distress (RR, 0.68; 95% CI, 0.49–0.94; $P=0.02$), high Apgar scores at 5 minutes (RR, 0.44; 95% CI, 0.24–0.82; $P=0.009$), less frequent respiratory distress syndrome (RDS) (RR, 0.33; 95% CI, 0.13–0.86; $P=0.02$), and fewer neonates in the intensive care unit (NICU) (RR, 0.55; 95% CI, 0.35–0.87; $P<0.05$), increased gestational age (SMD, 0.44; 95% CI, 0.26–0.63; $P<0.001$), and birth weight (SMD, 0.21; 95% CI, 0.02–0.40; $P=0.03$). There were no differences in meconium staining and intrauterine growth retardation (IUGR) between the groups ($P>0.05$). No trials reported adverse effects on mothers and fetuses except nausea and emesis.

Conclusion: UDCA is effective and safe to improve pruritus and liver function in ICP. UDCA also reduced adverse maternal and fetal outcomes in pregnant women with ICP.

Evaluación Ante-Parto

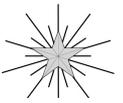


- ❖ Existen múltiples reportes de la inutilidad del RBNE para prevenir muerte fetal en CIE
- ❖ No existen métodos basados en evidencia para evaluación fetal anteparto, debido a que se enfocan en mecanismos de hipoxia crónica, que no es la fisiopatología en el óbito fetal debido a CIE
- ❖ Algunos recomiendan medición de PR fetal, en búsqueda de posibles bloqueos cardiacos
- ❖ También se ha planteado la amniocentesis en búsqueda de meconio. Pero ninguna de estas conductas tiene evidencia suficiente, ni es recomendada

The risk of infant and fetal death by each additional week of expectant management in intrahepatic cholestasis of pregnancy by gestational age

Anela Puljic, MD; Elissa Kim; Jessica Page, MD; Tania Esakoff, MD; Brian Shaffer, MD; Daphne Y. LaCoursiere, MD; Aaron B. Caughey, MD, PhD

- ❖ Estudio retrospectivo, 1.604.386 embarazos únicos, California, años 2005-2008
- ❖ Se calcularon riesgos de óbito, de manejo activo según edad gestacional y de manejo expectante

**TABLE 2****Risk of stillbirth and infant death in women with and without ICP**

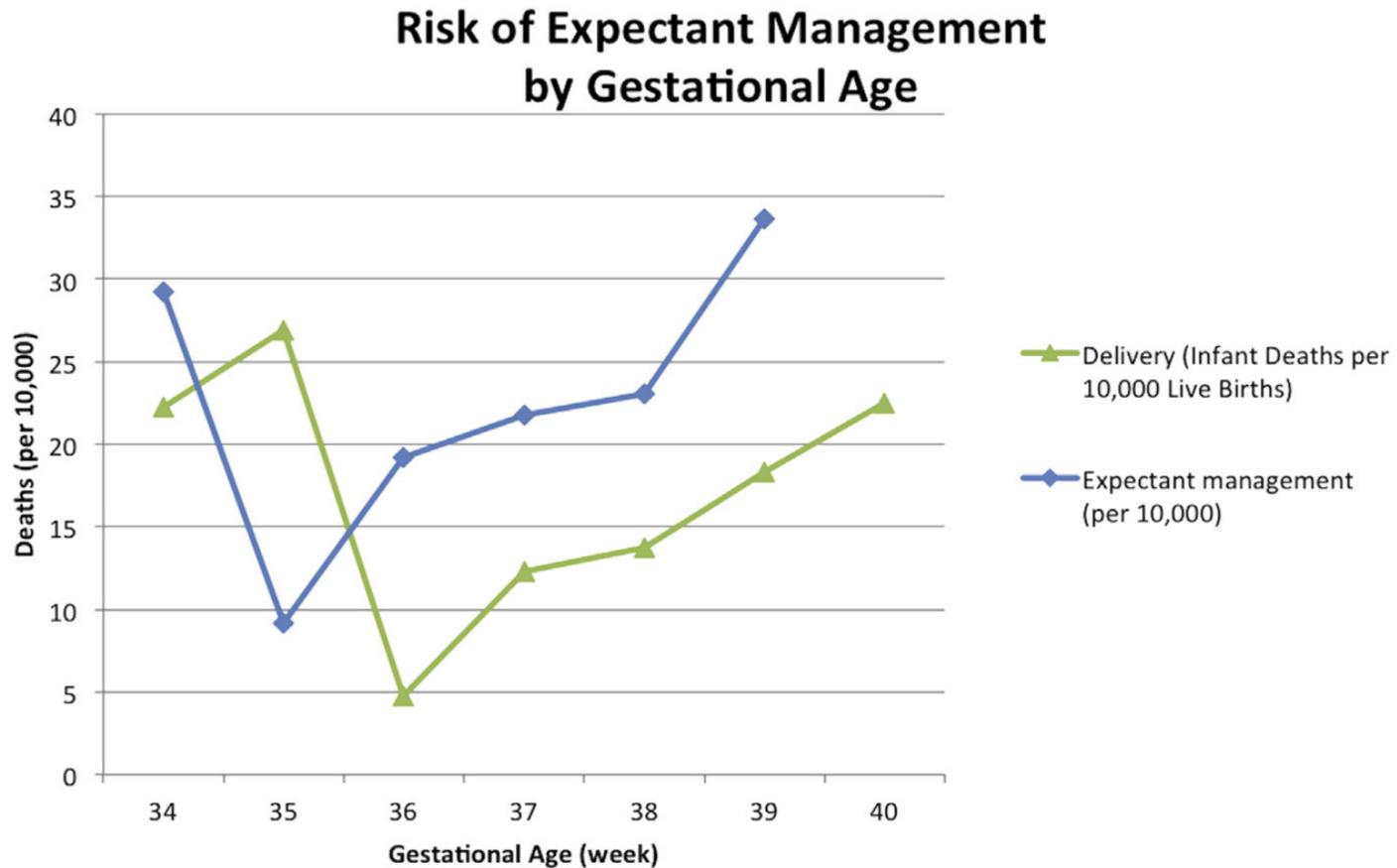
Variable	Stillbirth per 10,000 ongoing pregnancies (95% CI)		Infant death per 10,000 live births (95% CI)	
	ICP	Control	ICP	Control
34	2.3 (0.0–6.2)	1.7 (1.5–1.9)	22.2 (10.2–34.2)	42.1 (41.1–43.0)
35	4.4 (0.0–9.9)	1.9 (1.7–2.1)	26.9 (13.5–40.3)	27.1 (26.4–27.9)
36	6.8 (0.0–13.8)	2.1 (1.9–2.3)	4.7 (0.0–10.5)	22.9 (22.2–23.6)
37	8.0 (0.0–16.0)	2.3 (2.1–2.5)	12.3 (2.4–22.3)	18.0 (17.3–18.6)
38	4.7 (0.0–11.9)	3.2 (2.9–3.5)	13.7 (1.5–26.0)	11.8 (11.3–12.3)
39	11.1 (0.0–25.1)	4.2 (3.8–4.5)	18.3 (0.5–36.2)	9.8 (9.3–10.3)
40	26.5 (0.0–56.5)	5.8 (5.2–6.4)	22.5 (0.0–50.2)	10.4 (9.8–11.0)

CI, confidence interval; *GA*, gestational age; *ICP*, intrahepatic cholestasis of pregnancy.

Puljic. Perinatal mortality risk associated with expectant management in intrahepatic cholestasis of pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2015.



FIGURE
Risk of delivery vs expectant management



Risk of delivery (infant death) vs expectant management for 1 week by gestational age in women with ICP is shown.

ICP, intrahepatic cholestasis of pregnancy.

Puljic. Perinatal mortality risk associated with expectant management in intrahepatic cholestasis of pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2015.

Manejo Término del Embarazo



- ❖ Distintas recomendaciones
- ❖ Up To Date: inducción entre las 36 a 36+6 semanas. Antes en casos de prurito invalidante, ictericia, óbito fetal previo x CIE antes de las 36 semanas, ácidos biliares sobre 100
- ❖ RCOG: inducción a las 37 semanas
- ❖ The Society for Maternal-Fetal Medicine: inducción entre 37 y 38 semanas

Manejo Término del Embarazo



- ❖ MINSAL: 36 semanas en casos con ictericia, 38 semanas en los otros casos
- ❖ Hospital Clínico Universidad de Chile: CIE severa, amniocentesis a las 34 semanas, si tiene meconio (+), interrupción. Si CIE moderada, amniocentesis a las 38 semanas, si tiene meconio (+), interrupción. Sino expectante hasta las 40-41 semanas



Seminario N°91

Colestasia Intrahepática del Embarazo

Dr Carlos Millán Valdés, Dr Daniel Martin Navarrete, Dra Daniela Cisternas Olguín, Dr Juan Guillermo Rodriguez