

CERPO

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



Reunión Clínica: **Actualización en Colestasia Intrahepática del Embarazo**

Sergio López Leiva, Becado MMF



RED Obstétrica
Servicio de Salud Aconcagua

MAPA DE LA RUTA: COLESTASIA INTRAHEPÁTICA DEL EMBARAZO



- ¿Qué es (y qué no es) la Colestasia Intrahepática del embarazo?
- ¿Cuáles son los riesgos de la Colestasia Intrahepática del Embarazo?
- ¿Cómo manejar la Colestasia Intrahepática del Embarazo?
- ¿Hasta cuándo llegar con la Colestasia Intrahepática del Embarazo?
- Mensajes para llevar a casa

declaración de conflicto de interés



MAPA DE LA RUTA: COLESTASIA INTRAHEPÁTICA DEL EMBARAZO



- ¿Qué es (y qué no es) la Colestasia Intrahepática del embarazo?
- ¿Cuáles son los riesgos de la Colestasia Intrahepática del Embarazo?
- ¿Cómo manejar la Colestasia Intrahepática del Embarazo?
- ¿Hasta cuándo llegar con la Colestasia Intrahepática del Embarazo?
- Mensajes para llevar a casa

definición



- “es una enfermedad propia del embarazo caracterizada por un alza de los ácidos biliares plasmáticos y un aumento en la frecuencia de algunas complicaciones maternas y fetales”
- “Se caracteriza por prurito, elevación en los valores de ácidos biliares y típicamente se presenta al final del segundo o en el tercer trimestre, resolviendo rápidamente postparto”

- MINSAL Chile, Guía Perinatal, 2015

- Lindor, K. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. In: UpToDate , Sept 2019.

diagnóstico



se diagnostica cuando aparece:

- prurito que no puede ser explicado de otra forma
- alteración de test de función hepática y/o aumento de ácidos biliares

que ocurren en la mujer embarazada y los ambos se resuelven después del parto.

El prurito que involucra las palmas y las plantas es particularmente sugerente

prevalencia

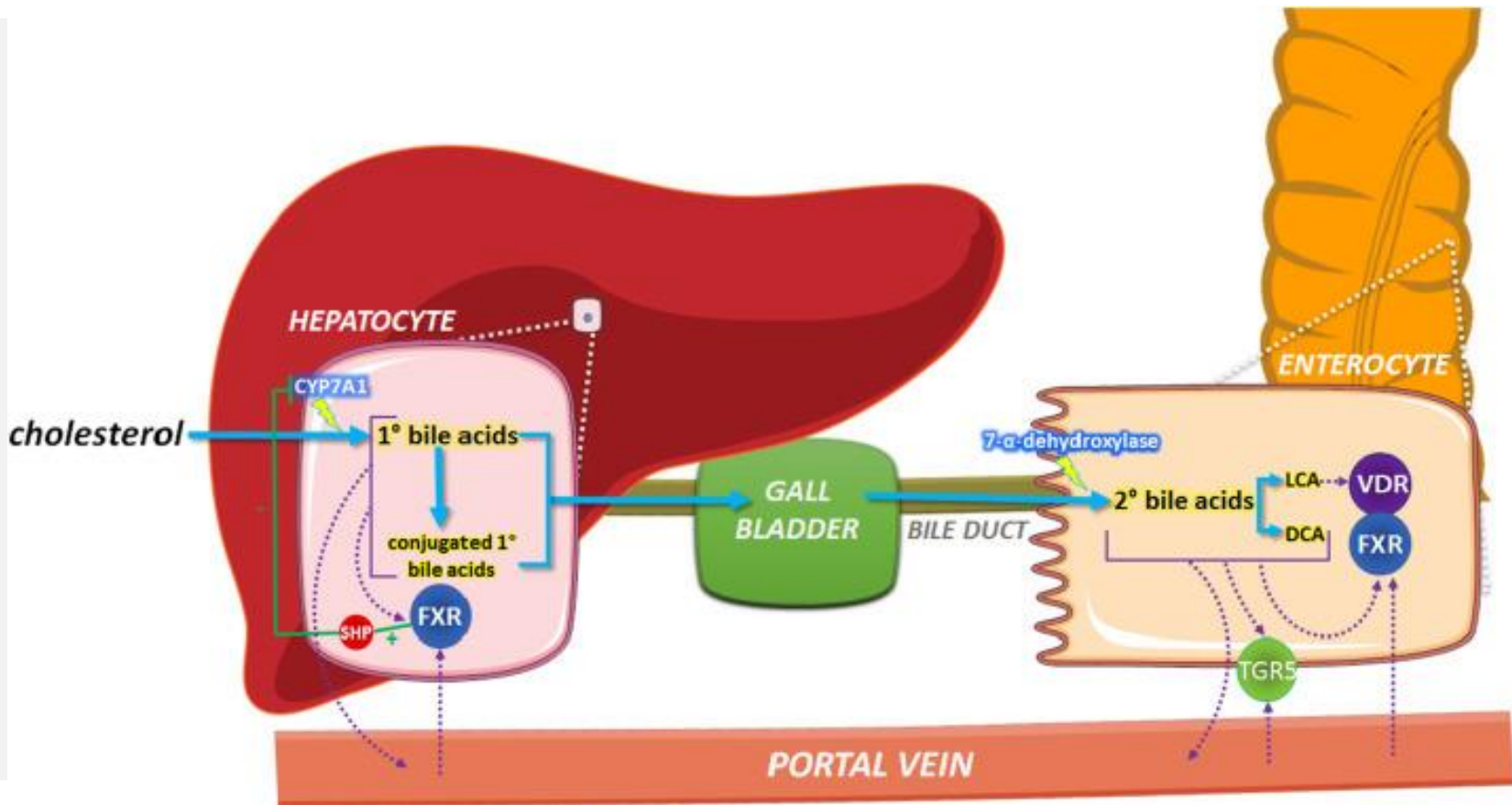


<i>País</i>	<i>Prevalencia (%)</i>
Australia	0.2-1.5
Bolivia	4.3-13.8
Canadá	0.07
Chile	4.7-27.6
China	0.05-0.32
Finlandia	0.54-1.1
Francia	0.2-0.53
Italia	0.96-1.0
Estados Unidos	0.32-5.6

Medina, J. Colestasis intrahepática del embarazo: una revisión. Ginecol Obstet Mex 2012

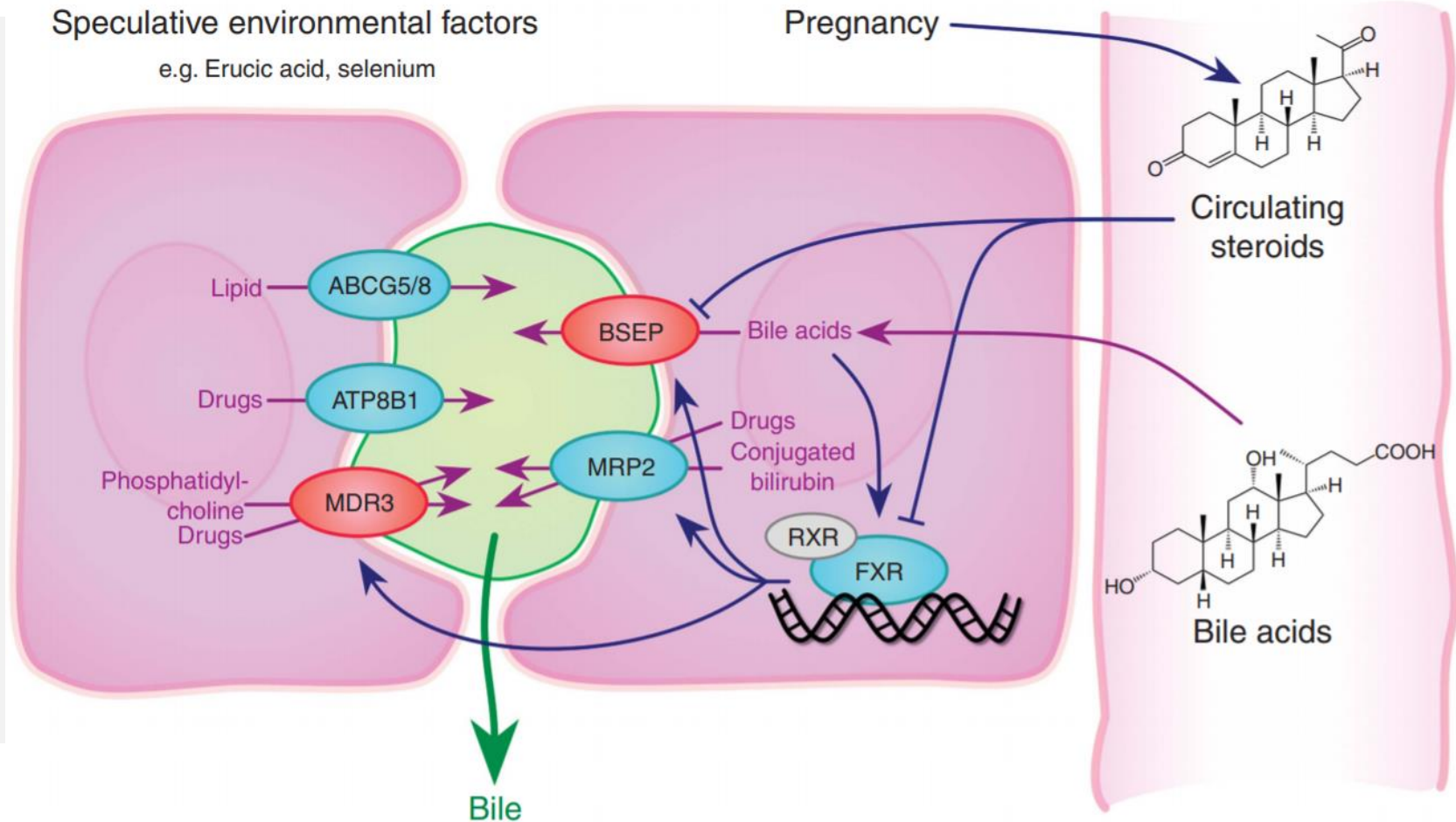
Reyes. Prevalence of Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy in Chile. Annals of Internal Medicine 1978

fisiopatología



Vasavan T. Heart and bile acids - Clinical consequences of altered bile acid metabolism. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2018

fisiopatología



Webb GJ. The etiology of intrahepatic cholestasis of pregnancy: towards solving a monkey puzzle. Am J Gastroenterol. 2014

normalidad de pruebas hepáticas



CERPO

Table 2. Reference Ranges for Liver Function in Pregnancy

Liver Enzyme	Nonpregnant	Pregnant	1st Trimester	2nd Trimester	3rd Trimester
ALT (international units/L)	0–40	—	6–32	6–32	6–32
AST (international units/L)	7–40	—	10–28	11–29	11–30
Bilirubin (micromoles/L)	0–17	—	4–16	3–13	3–14
GGT (international units/L)	11–50	—	5–37	5–43	3–41
Alkaline phosphatase (international units/L)	30–130	—	32–100	43–135	133–418
Albumin (g/L)	35–46	28–37	—	—	—
Bile acids (micromoles/L)	0–14	0–14	—	—	—

Williamson, C. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2014

diagnóstico diferencial



El prurito afecta a
1 de **4**
cada
embarazadas

Solo una pequeña proporción presenta CIE

Kenyon AP. Pruritus in pregnancy: a study of anatomical distribution and prevalence in relation to the development of obstetric cholestasis. *Obstet Med* 2010

diagnóstico diferencial



Pruritus gravidarum
Atopic eruption of pregnancy
Polymorphic eruption of pregnancy
Pemphigoid gestationis
Prurigo of pregnancy
Pruritic folliculitis of pregnancy

Atopic dermatitis
Allergic or drug reaction
Systemic disease

Acute fatty liver of pregnancy
HELLP syndrome
Hyperemesis gravidarum

Viral hepatitis
Primary biliary cirrhosis or primary sclerosing cholangitis
Autoimmune hepatitis
Drug-induced liver injury
Biliary obstruction
Venoocclusive disease

Lindor, K. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. In: UpToDate , Sept 2019.

ácidos biliares para el diagnóstico



“ (...) no se encontraron pruebas convincentes para recomendar o refutar el uso sistemático de cualquiera de estas pruebas en la práctica clínica. Es posible que hasta este momento la exactitud diagnóstica de los ABST para la colestasis intrahepática del embarazo se haya sobreestimado.

”

Manzotti C. Total serum bile acids or serum bile acid profile, or both, for the diagnosis of intrahepatic cholestasis of pregnancy. Cochrane Database Syst Rev 2019

MAPA DE LA RUTA: COLESTASIA INTRAHEPÁTICA DEL EMBARAZO



- ¿Qué es (y qué no es) la Colestasia Intrahepática del embarazo?
- **¿Cuáles son los riesgos de la Colestasia Intrahepática del Embarazo?**
- ¿Cómo manejar la Colestasia Intrahepática del Embarazo?
- ¿Hasta cuándo llegar con la Colestasia Intrahepática del Embarazo?
- Mensajes para llevar a casa

efectos cardíacos fetales



- 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
- En modelos animales, los ácidos biliares tienen efectos arritmogénicos y de alteración de la contractibilidad

Kotake H. Effect of bile acid on electrophysiological properties of rabbit sino-atrial node in vitro. Br J Pharmacol. 1989.

Gorelik J. Taurocholate induces changes in rat cardiomyocyte contraction and calcium dynamics. Clin Sci (Lond). 2002.

efectos neonatales



- Mayor proporción de meconio, predisponiendo aspiración meconial
- Además, en modelos animales, los ácidos biliares :
 - reducen el surfactante pulmonar, al activar los macrófagos, induciendo la fosforilasa A2, que degrada el surfactante
 - Alteran la función respiratoria en la señalización a través del receptor farnesoide X en el nervio hipogloso

Herraez E. Role of macrophages in bile acid-induced inflammatory response of fetal lung during maternal cholestasis. *J Mol Med* 2014

Zhao C. Effects of bile acids and the bile acid receptor FXR agonist on the respiratory rhythm in the in vitro brainstem medulla slice of neonatal Sprague-Dawley rats. *PLoS One* 2014

riesgos según evidencia



Óbito fetal : [0.91% vs 0.32%] OR= **1.46** (95% IC= 0.73–2.89)

PP espontáneo: OR= **3.47** (95% IC= 3.06–3.95)

Meconio: OR= **2.60** (95% IC= 1.62–4.16)

Admisión a UCI neonatal OR= **2.12** (95% IC= 1.48–3.03)

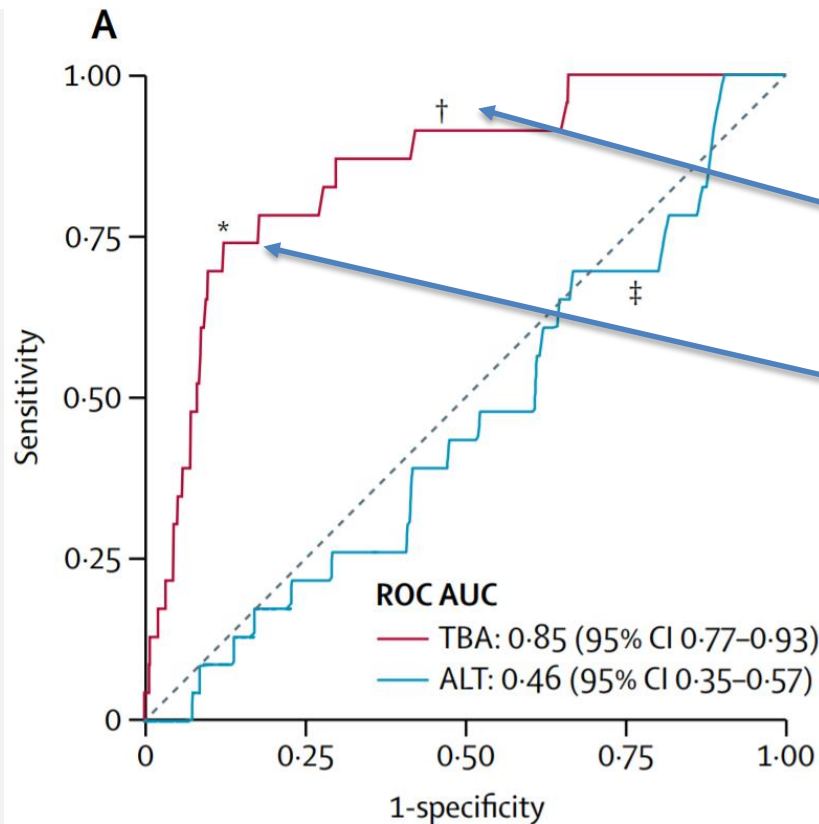
Ovadia C. Association of adverse perinatal outcomes of intrahepatic cholestasis of pregnancy with biochemical markers: results of aggregate and individual patient data meta-analyses. Lancet. 2019

MAPA DE LA RUTA: COLESTASIA INTRAHEPÁTICA DEL EMBARAZO



- ¿Qué es (y qué no es) la Colestasia Intrahepática del embarazo?
- ¿Cuáles son los riesgos de la Colestasia Intrahepática del Embarazo?
- **¿Cómo manejar la Colestasia Intrahepática del Embarazo?**
- ¿Hasta cuándo llegar con la Colestasia Intrahepática del Embarazo?
- Mensajes para llevar a casa

manejo según ácidos biliares



Ácidos biliares totales 40 $\mu\text{mol/L}$.

Ácidos biliares totales 100 $\mu\text{mol/L}$.

Ovadia C. Association of adverse perinatal outcomes of intrahepatic cholestasis of pregnancy with biochemical markers: results of aggregate and individual patient data meta-analyses. Lancet. 2019

tratamiento



AUDC:

- Reducción de prurito: RR = 1.68; [95% IC], 1.12-2.52
- Disminución ALT: SMD= -1.36 ; [95% IC], -2.08 a -0.63
- Disminución Ac. Biliares: SMD= -0.68 ; [95% IC], -1.15 a -0.20
- Menos p prematuro: RR = 0.56; [95% IC], 0.43-0.72
- Menos distress: RR = 0.68; [95% IC], 0.49-0.94

- Sin diferencias en meconio

Kong X. Evaluating the effectiveness and safety of ursodeoxycholic acid in treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy: A meta-analysis (a prisma-compliant study). *Medicine (Baltimore)*. 2016

Tratamiento: AUDC



INTRAHEPATIC CHOLESTASIS OF PREGNANCY:
IS THE MAINSTAY OF TREATMENT, URSODEOXYCHOLIC ACID, ACTUALLY EFFICACIOUS?

placebo

605 women with intrahepatic cholestasis of pregnancy

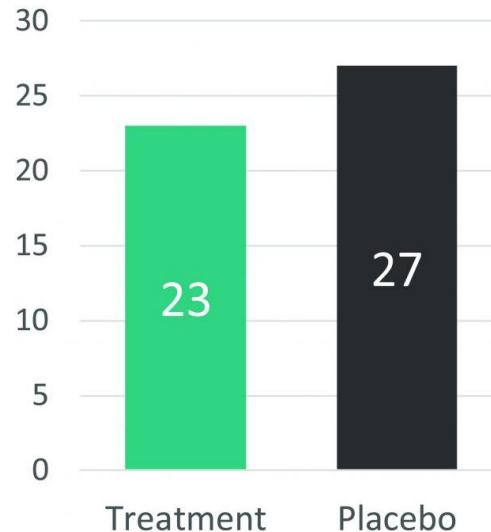


Uc. UDC

PRIMARY OUTCOME

Composite of:

- In-utero fetal death
- Death up to 7 days after birth
- Preterm delivery
- Neonatal admission for at least 4 hours



Relative risk:

0.85

(95% CI 0.62 to 1.15)

Chappell LC. Ursodeoxycholic acid versus placebo in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy (PITCHES): a randomised controlled trial. Lancet. 2019

MAPA DE LA RUTA: COLESTASIA INTRAHEPÁTICA DEL EMBARAZO



- ¿Qué es (y qué no es) la Colestasia Intrahepática del embarazo?
- ¿Cuáles son los riesgos de la Colestasia Intrahepática del Embarazo?
- ¿Cómo manejar la Colestasia Intrahepática del Embarazo?
- **¿Hasta cuándo llegar con la Colestasia Intrahepática del Embarazo?**
- Mensajes para llevar a casa

decidir la interrupción



¿cómo prevenir óbitos si las pruebas clásicas de bienestar fetal no se alteran?

Fisk NM. Fetal outcome in obstetric cholestasis. Br J Obstet Gynaecol 1988.

el mejor momento : a partir de las 36 semanas



TABLE 3
Risk of perinatal mortality associated with delivery vs expectant management stratified by GA in women with and without ICP

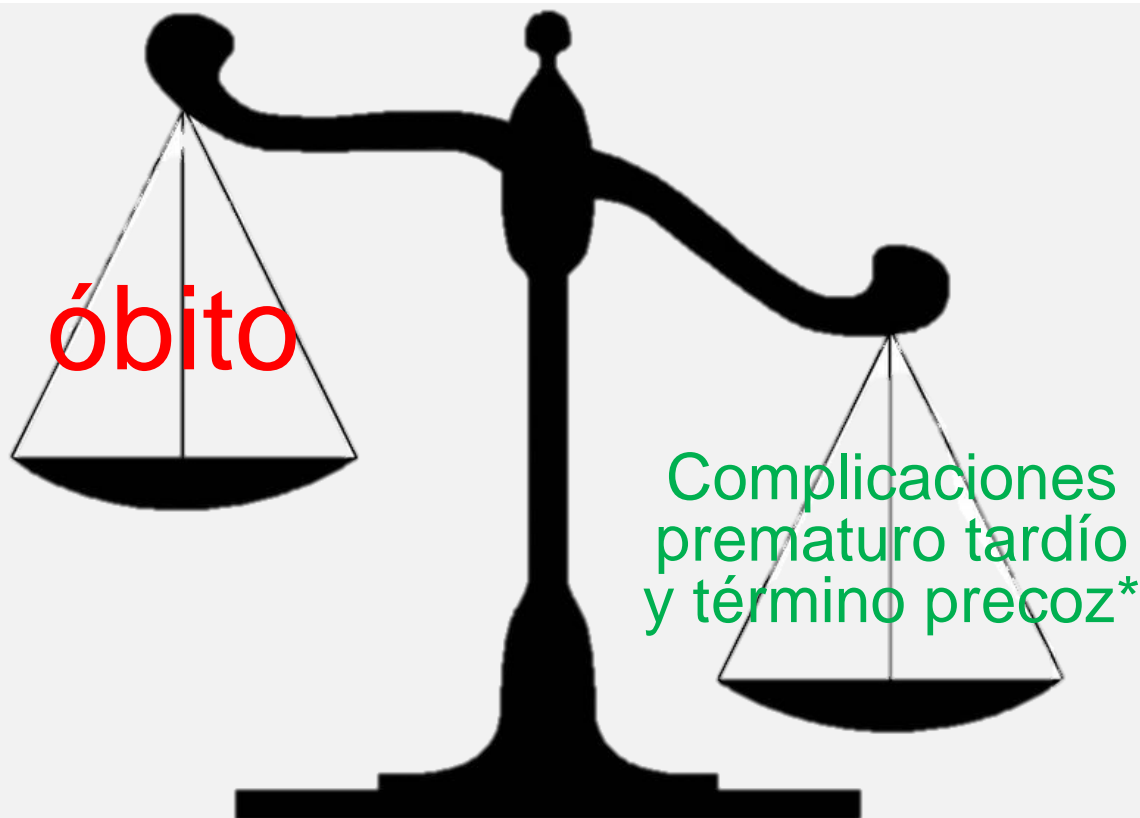
Variable	ICP (n = 5545)		Control (n = 1,598,841)	
	Infant death per 10,000 live births (95% CI)	Risk of expectant management per 10,000 (95% CI) ^a	Infant death per 10,000 live births (95% CI)	Risk of expectant management per 10,000 (95% CI) ^a
GA, wks				
34	22.2 (10.2–34.2)	29.2 (15.5–43.0)	42.1 (41.1–43.0)	28.8 (28.0–29.6)
35	26.9 (13.5–40.3)	9.1 (1.4–16.9)	27.1 (26.4–27.9)	24.7 (24.0–25.5)
36	4.7 (0.0–10.5)	19.2 (7.6–30.8)	22.9 (22.2–23.6)	20.0 (19.4–20.7)
37	12.3 (2.4–22.3)	21.7 (8.5–35.0)	18.0 (17.3–18.6)	14.1 (13.5–14.6)
38	13.7 (1.5–26.0)	23.1 (7.2–38.9)	11.8 (11.3–12.3)	13.1 (12.5–13.6)
39	18.3 (0.5–36.2)	33.6 (9.5–57.8)	9.8 (9.3–10.3)	14.6 (13.9–15.3)
40	22.5 (0.0–50.2)	25.18 (0.0–54.51)	10.4 (9.8–11.0)	5.83 (5.25–6.40)

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

^a Composite risk is the risk of stillbirth at this gestational age (weeks) plus the risk of infant death following delivery at the subsequent gestational age (weeks).

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

balanza de riesgos



* Chan E. School performance at age 7 years in late preterm and early term birth: a cohort study. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2014.

* Rabie NZ. ADHD and developmental speech/language disorders in late preterm, early term and term infants. J Perinatol 2015.

usemos GEG como ejemplo



aOR: 3.10 (1.68-5.70)

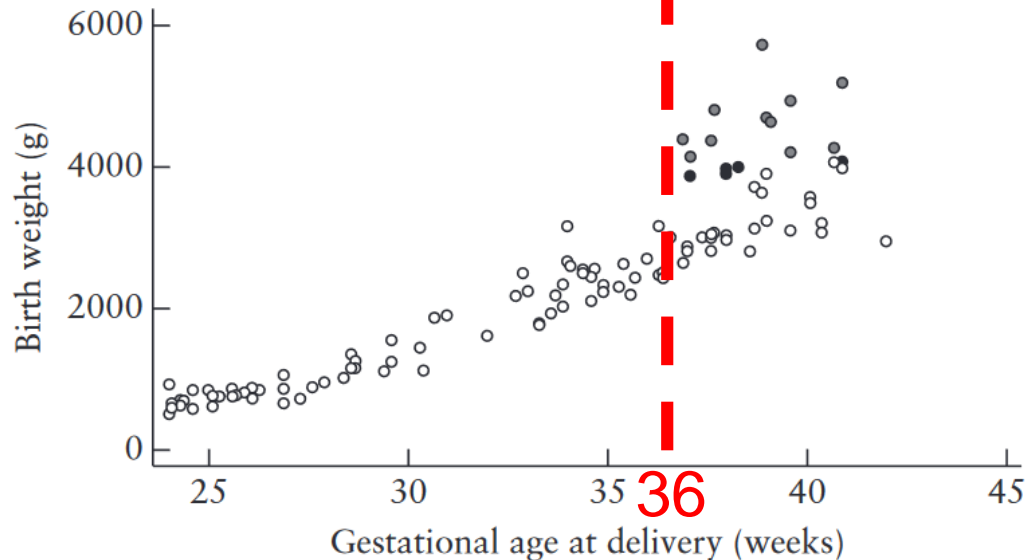
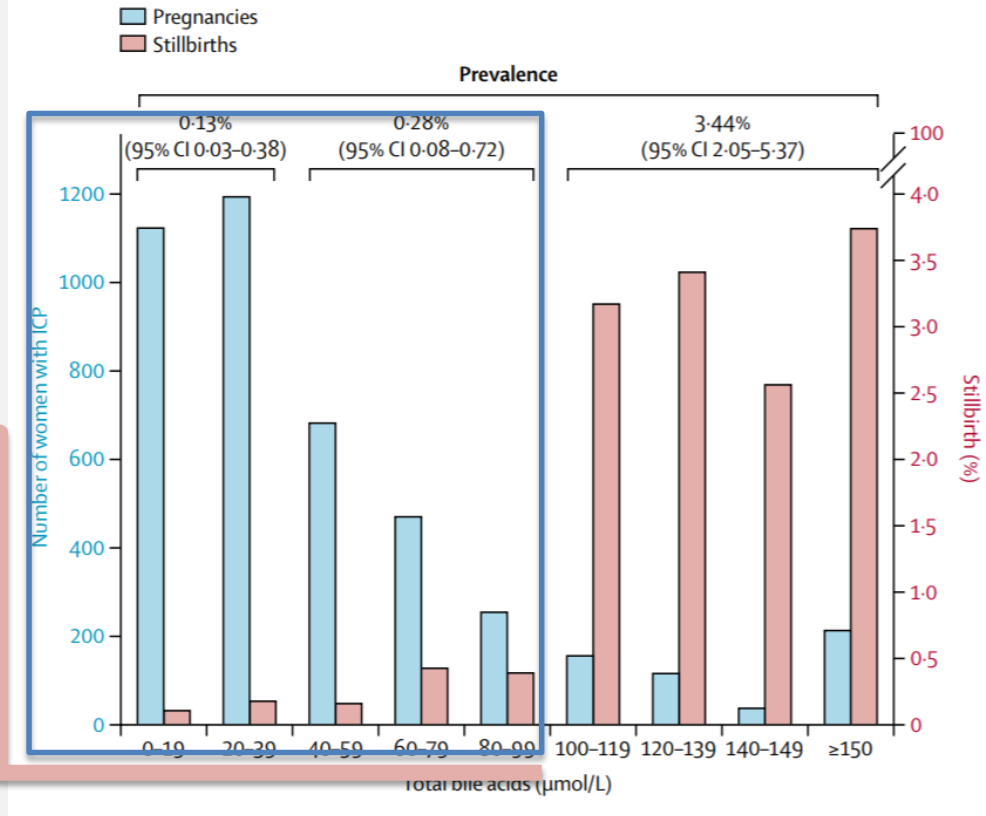


Figure 1 Birth weight in large- (birth weight $> 90^{\text{th}}-95^{\text{th}}$ (●) or $> 95^{\text{th}}$ (●) percentile) and appropriate- (birth weight $10^{\text{th}}-90^{\text{th}}$ percentile (○)) for-gestational-age pregnancies resulting in stillbirth, according to gestational age.

Carter EB. Large-for-gestational age and stillbirth: is there a role for antenatal testing?. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019.

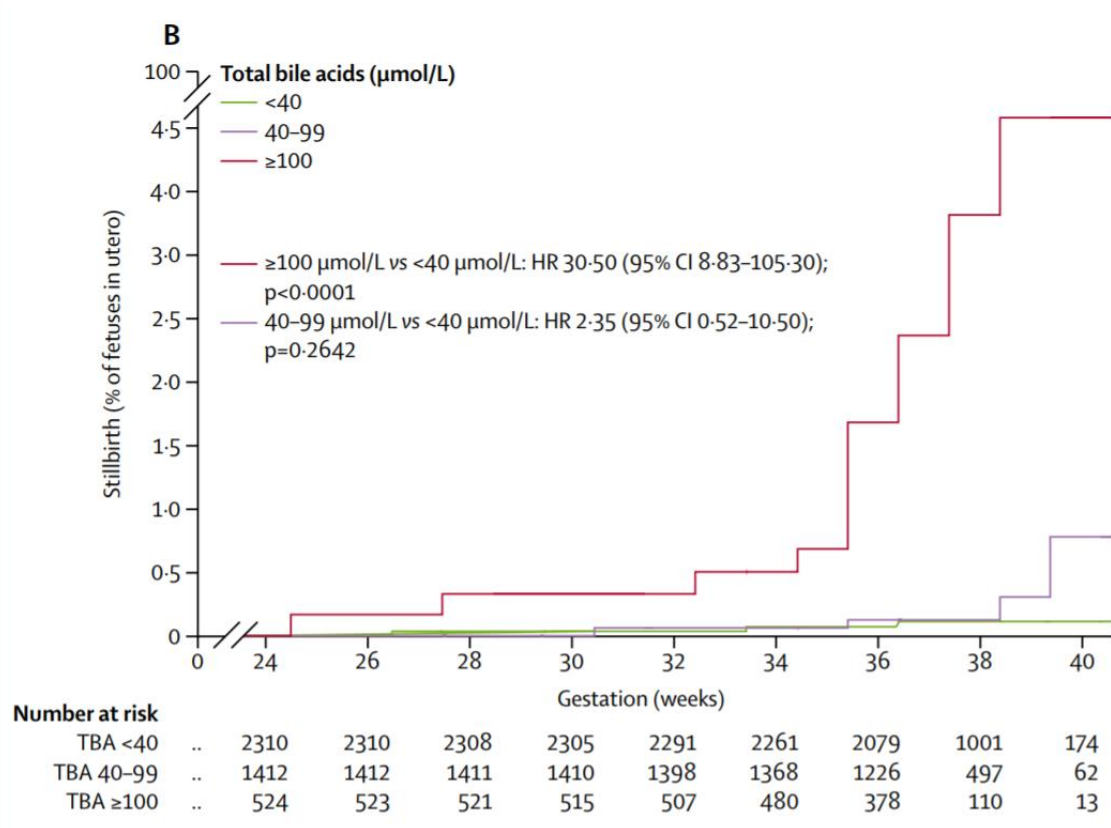
EG de interrupción según ácidos biliares

No hay mayor riesgo que la tasa global de óbito (0,42% - 0,33%)



Ovadia C. Association of adverse perinatal outcomes of intrahepatic cholestasis of pregnancy with biochemical markers: results of aggregate and individual patient data meta-analyses. Lancet. 2019

EG de interrupción según ácidos biliares



Ovadia C. Association of adverse perinatal outcomes of intrahepatic cholestasis of pregnancy with biochemical markers: results of aggregate and individual patient data meta-analyses. *Lancet*. 2019

manejo según evaluación cardiaca

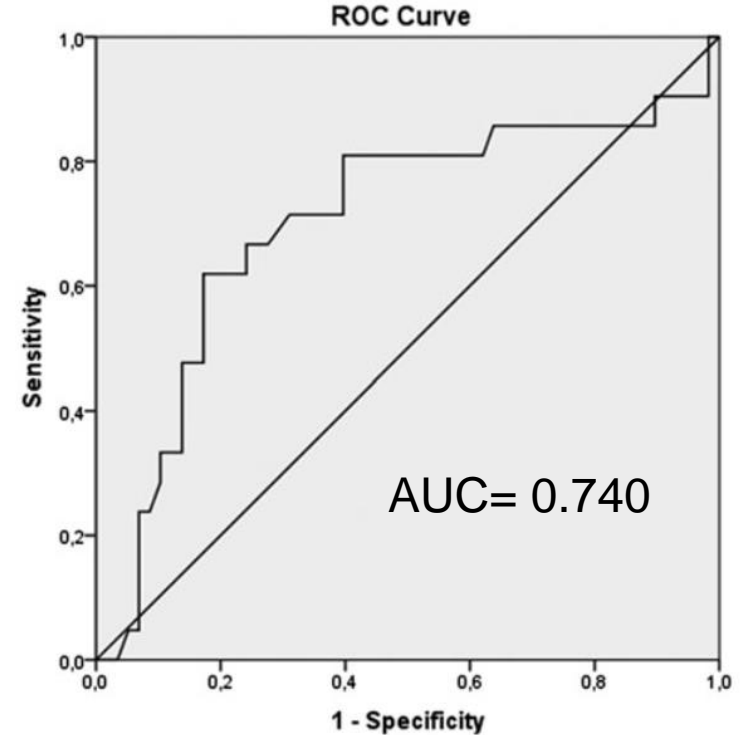
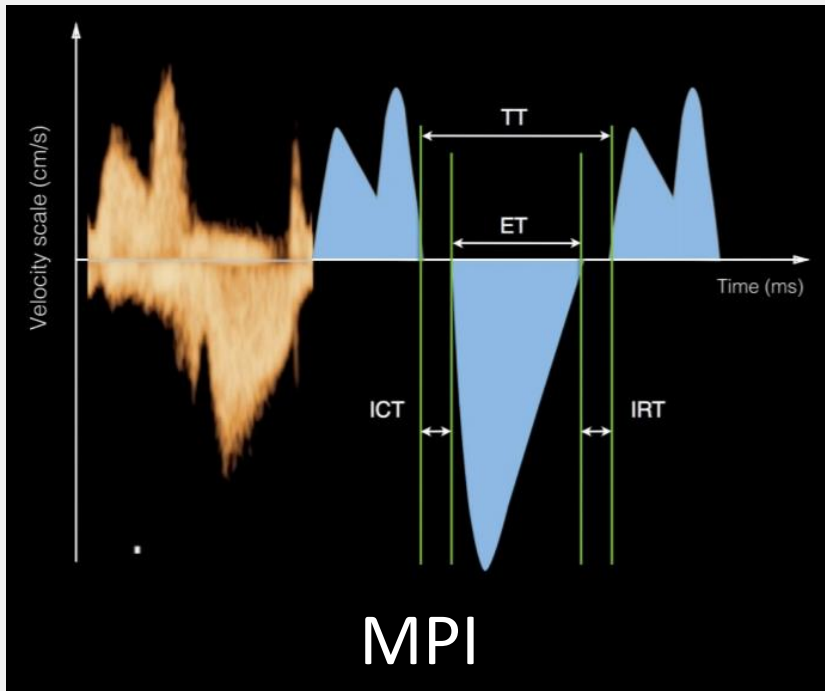


Figure 1. ROC curve for LMPI in predicting adverse perinatal outcomes in ICP.

Ozel A. Assessment of fetal left ventricular modified myocardial performance index and its prognostic significance for adverse perinatal outcome in intrahepatic cholestasis of pregnancy. J Matern Fetal Neonatal Med. 2018

manejo según evaluación cardiaca

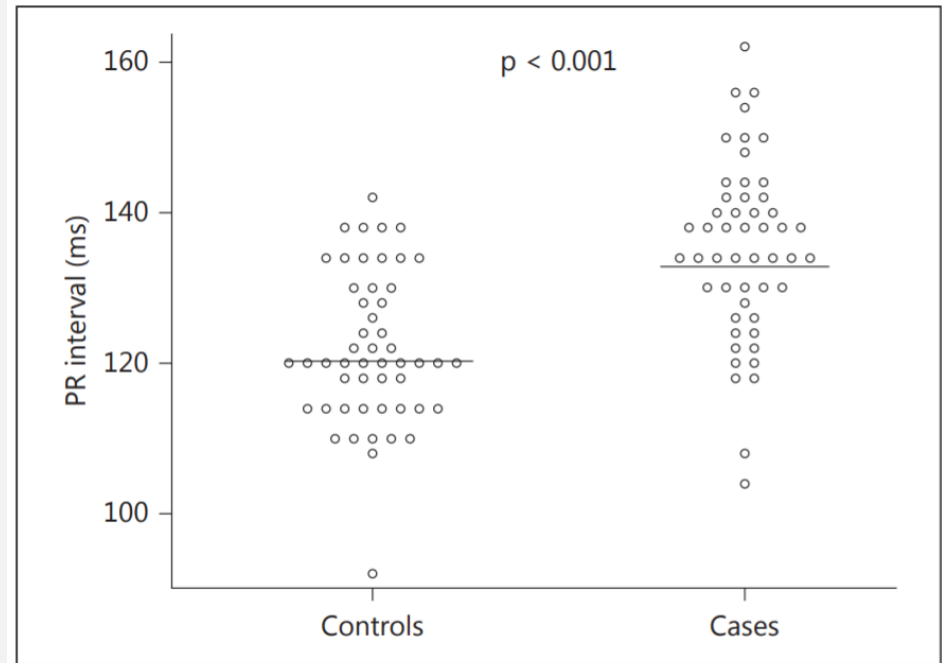
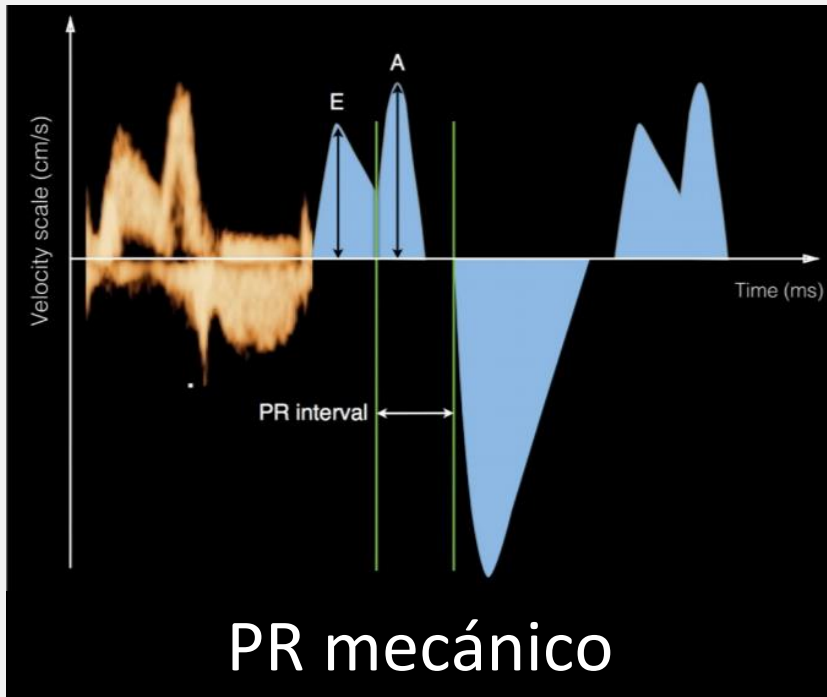


Fig. 1. PR interval of fetuses of pregnant women with ICP and of controls.

Rodríguez, M. Increased PR Interval in Fetuses of Patients with Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. Fetal Diagnosis and Therapy. 2016

MAPA DE LA RUTA: COLESTASIA INTRAHEPÁTICA DEL EMBARAZO



- ¿Qué es (y qué no es) la Colestasia Intrahepática del embarazo?
- ¿Cuáles son los riesgos de la Colestasia Intrahepática del Embarazo?
- ¿Cómo manejar la Colestasia Intrahepática del Embarazo?
- ¿Hasta cuándo llegar con la Colestasia Intrahepática del Embarazo?
- **Mensajes para llevar a casa**

mensajes para la casa



- La Colestasia Intrahepática del Embarazo (CIE) se debe sospechar en toda gestante que presenta prurito en la segunda mitad del embarazo ya que se asocia a aumento de morbimortalidad perinatal

mensajes para la casa



- Aún se discute la utilidad de los ácidos biliares para el diagnóstico de CIE, sin embargo la mejor evidencia disponible demuestra su utilidad en categorizar riesgos perinatales asociados, con un valor de corte $>100 \mu\text{mol/L}$.

mensajes para la casa



- El ácido urosodeoxicólico falló en demostrar mejoría de pronóstico perinatal en un ensayo clínico randomizado y multicéntrico con el mismo número de gestantes que toda la evidencia acumulada previa que recomendaba su uso, por lo que aún no existe una estrategia terapéutica avalada por la literatura que logre dicho objetivo

mensajes para la casa



- No existe evidencia de una prueba de bienestar fetal que nos permita tomar una conducta (interrupción) previo a la presentación de un óbito fetal.
- El único predictor demostrado de óbito es el valor de ácidos biliares.

propuesta de conducta basada en el paradigma de los ácidos biliares



ácidos biliares

<10

10-39

40-99

≥ 100

monitoreo

a. primaria

indiferente

moderado

agresivo

interrupción

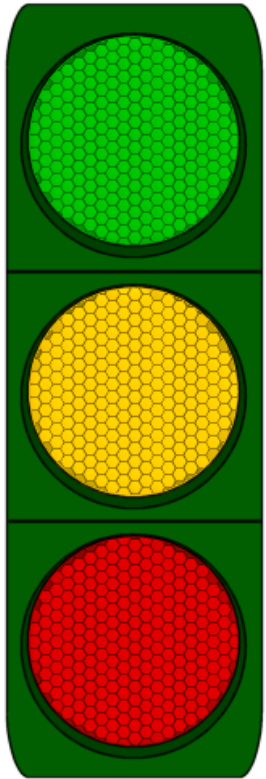
40 sem+

39 sem+

37 sem+

35 sem+

propuesta de conducta basada en el paradigma de los ácidos biliares



- Queda por preguntarnos si esta interpretación de la evidencia internacional, puede ser extrapolada a nuestra población local, por lo que tenemos el desafío de investigarlo.

CERPO

Centro de Referencia Perinatal Oriente

Facultad de Medicina, Universidad de Chile



Reunión Clínica:

Actualización en Colestasia Intrahepática del Embarazo

Sergio López Leiva, Becado MMF
sergiolopezleiva@gmail.com



RED Obstétrica
Servicio de Salud Aconcagua