

Colestasis Gravídica ***“Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy”***

Patogenia y tratamiento

Humberto Reyes B.

***Departamento de Medicina Oriente e Instituto de Ciencias Biomédicas,
Facultad de Medicina de la Universidad de Chile.
Academia Chilena de Medicina.***



“Intrahepatic cholestasis of pregnancy is a rare disorder of late pregnancy”

Mayoría de las publicaciones referenciales, 1960 - 1990

“Intrahepatic cholestasis of pregnancy is the most common pregnancy-related liver disorder”

Lammert F et al. J Hepatol 2000; 33: 1012-21

Kondrackiene J et al. Gastroenterology 2005; 129: 894-901

Beuers U et al. Hepatology 2006; 43: 647-9

Características de la Colestasis Gravídica

- ***Prurito cutáneo en el embarazo, 3º trimestre (o 2º)***
- ***Colestasis bioquímica, leve o moderada, fluctuante***
- ***Histología: colestasis (leve)***
- ***Rápida mejoría post parto***
- ***Tendencia a recurrir en embarazos sucesivos***
- ***Sin signos de otra hepatopatía, aguda o crónica***

Reyes H: J Gastroenterol Hepatol 1997; 12: 211-6

Bacq Y et al: Hepatology 1997; 26: 358-64

Lammert F et al: J Hepatol 2000; 33: 1012-21

Reyes H: Hepatology 2008; 47: 376-9

Table 1. Data in Patients With ICP or PG and in Normal Pregnancies

	ICP (n = 21)	PG* (n = 13)	Normal Pregnancy (n = 29)
Onset of pruritus (week)	30 ± 4	31 ± 5	—
Pruritus score, median (range)	3.7 (3-4)	3.0 (2-4)	—
ALT (IU/L, mean ± SD)	100 ± 127 [†]	12 ± 4	13 ± 5
AST (IU/L)	85 ± 126 [†]	18 ± 5	20 ± 5
Bile salts (μmol/L)	36.0 ± 32.8 [†]	5.1 ± 3.0	6.7 ± 3.6
Bilirubin (mg/dL)	0.9 ± 0.3	0.5 ± 0.1	0.4 ± 0.1
Alkaline phosphatases (U/L)	825 ± 380 [†]	365 ± 103	385 ± 142
GGT (U/L)	47 ± 36 [†]	12 ± 5	15 ± 7
Cholesterol (mg/dL)	310 ± 64 [†]	237 ± 50	265 ± 66
Triglycerides (mg/dL)	348 ± 92 [†]	212 ± 28	248 ± 63

Main data taken from Reyes et al.⁷

*Previously unpublished data.

[†]P < 0.05 compared to PG and normal pregnancy.

Abbreviations: ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; GGT, gamma glutamyltranspeptidase; SD, standard deviation.

Pronóstico fetal en la Colestasis Gravídica:

- ***Partos prematuros espontáneos*** ***30 - 40 %***
- ***Meconio en el líquido amniótico*** ***20 - 30 %***
- ***Sufrimiento fetal (“distress”)*** ***20 %***
- ***Latidos fetales anormales intraparto*** ***20 - 30 %***
- ***Mortinatos***
- ***Morbilidad perinatal por premadurez*** ***10 - 15 %***

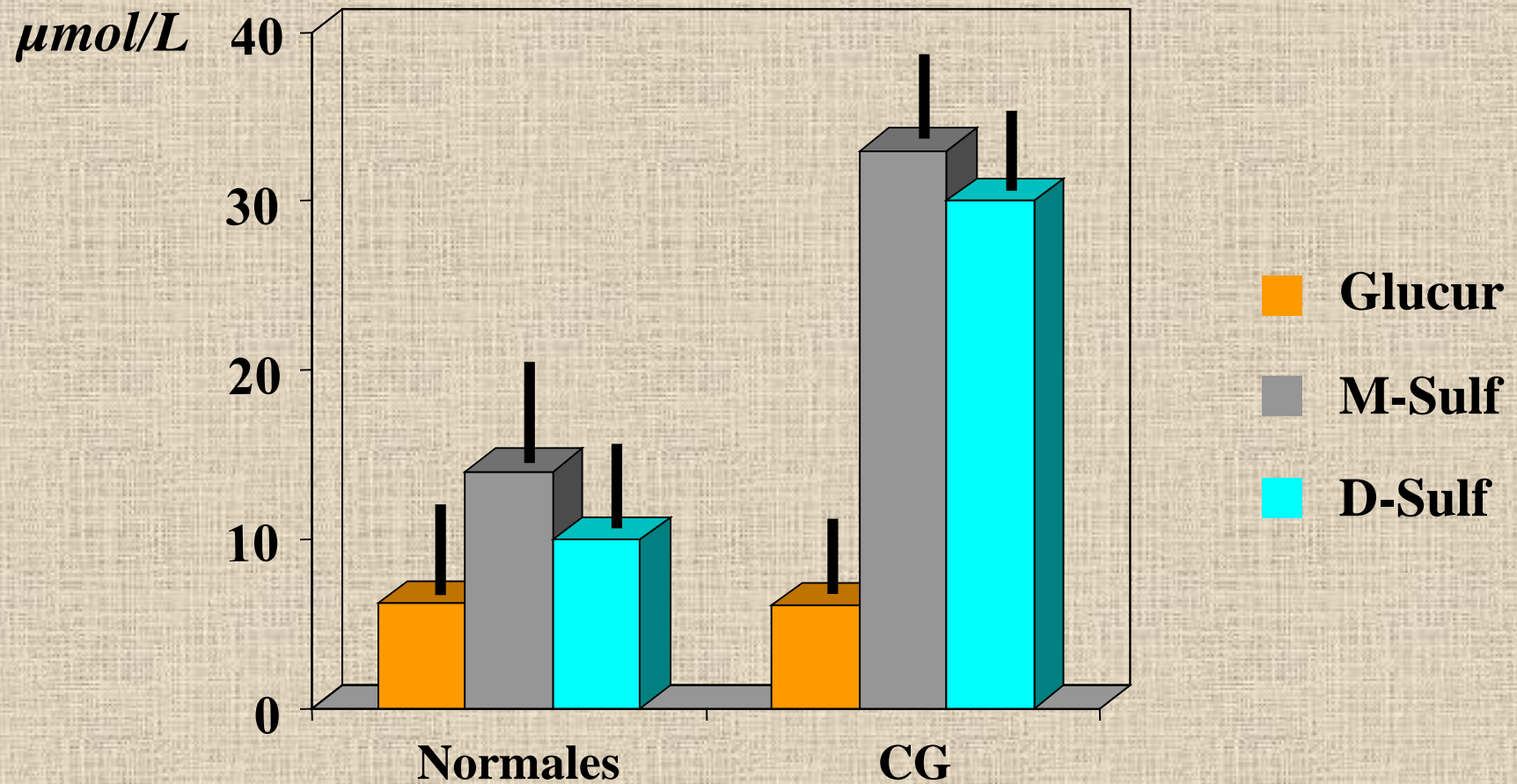
Reyes H. Recopilado en: J Gastroenterol Hepatol 1997; 12: 211-6

Patogenia de la Colestasis Gravídica: ¿Alteraciones metabólicas?

- Ácidos biliares***
- Estrógenos***
- Progesterona***

- ¿Metabolitos colestásicos?***
- ¿Receptores?***
- ¿Metabolismo fetal o placentario?***

Metabolitos de la progesterona en suero de 13 embarazadas normales y en 5 pacientes con CG



Reyes H, Sjövall J: Ann Med 2000; 32:94-106

¿Factores genéticos en la Colestasis Gravídica?

- ***Agregación familiar***
- ***Mayor prevalencia en ciertos grupos étnicos***
- ***Mayor prevalencia en madres y hermanas de pacientes con CG***
- ***Respuesta exagerada a un estrógeno en familiares de primer grado (en ambos sexos)***

Mutaciones en transportadores celulares biliares, en Colestasis Gravídica :

Desde 1996, sobre 30 estudios en más de 1.000 pacientes con CG han identificado mutaciones o polimorfismo de genes que expresan proteínas transportadoras hepatobiliares o en sus reguladores nucleares, las que pueden contribuir al desarrollo de la CG o a su gravedad.

Sin embargo, ninguna de ellas ha sido demostrada en más de 15 % de las pacientes.

¿Factores ambientales en la patogenia de la CG?

¿Algo además de los genes?

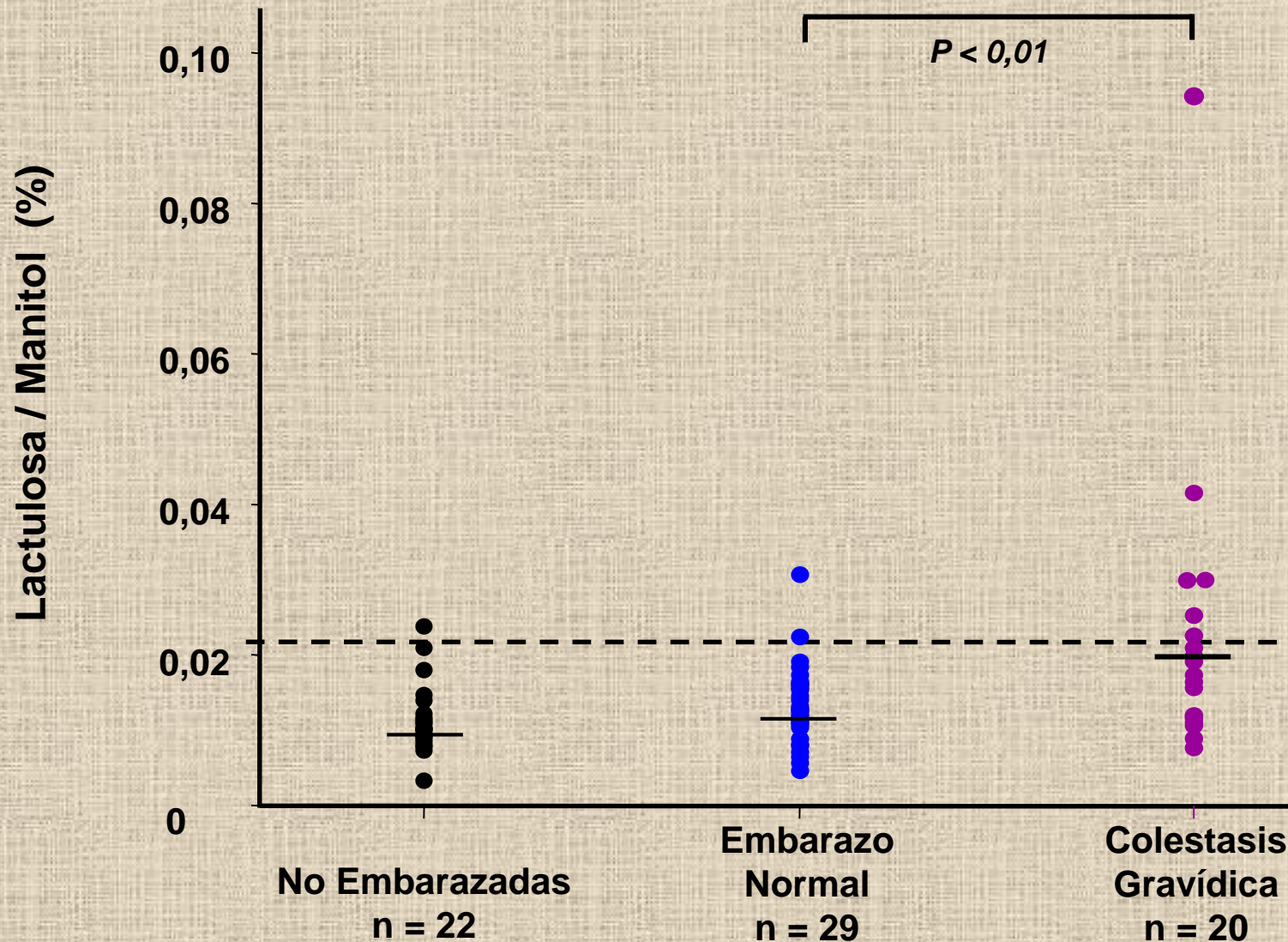
- ***Recurrencia en sólo 70 % de pacientes multíparas***
- ***Fluctuaciones en el prurito y las pruebas bioquímicas***
- ***Variaciones estacionales en la prevalencia***
- ***Prevalencia declinante en Chile***

Posible rol de la placenta y la circulación fetal - placentaria - materna :

- ***Síntesis y metabolismo de ácidos biliares en el feto y el recién nacido son distintos que en el adulto***
- ***Rutas metabólicas feto – placenta – madre están inter relacionadas durante la vida intrauterina***

Marín JJG et al. Liver Internat 2008; 28: 435-54

Relación Lactulosa / Manitol urinaria en mujeres no embarazadas, en embarazadas sanas y en pacientes con CG

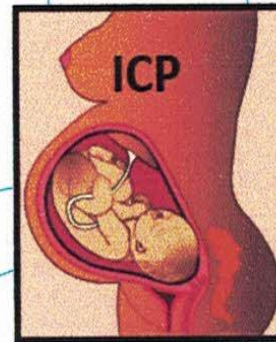


Posible rol de la circulación enterohepática:

Un “leaky gut” en pacientes con Colestasis Gravídica estimula a investigar anomalías de función y genética de transportadores responsables de la absorción intestinal de ácidos biliares, hormonas y sus metabolitos, y de endotoxinas bacterianas, hacia la circulación portal.

Genetic predisposition:

- Genetic variants or polymorphisms in canalicular transporters : ABCB4 (MDR3); ABCB11 (BSEP); ABCC2 (MRP2); ATP8B1 (FIC1); NR1H4 (FXR); NR1H2; FGF19.
- Higher incidence in certain ethnic groups (Araucanian mapuche indians from Chile)
- Family clustering.
- Recurrence in subsequent pregnancies (45-70%)



Hormonal factors:

- Estrogens (ICP occurs during 2nd and 3rd trimester of pregnancy and more common in multiple gestations).
- Higher proportion of certain metabolites of progesterone (sulfates)

Exogenous factors and others:

- Geographic variations in frequency of ICP.
- Seasonal variations of ICP (higher in Winter).
- Decrease in frequency during last decades,
- Dietary factors (selenium deficiency, low vitamin D)
- Increase in gut permeability ("leaky gut") favoring endotoxin absorption.

Tratamiento de la Colestasis Gravídica :

- ***Control obstétrico de la unidad feto – placentaria: bienestar fetal***
- ***¿Inducción del parto? ¿Cesárea?***
- ***Tratamiento farmacológico de la enfermedad materna. Objetivos: 1. Atenuar el prurito; 2. Mejorar la colestasis bioquímica; 3. Mejorar el pronóstico fetal: parto normal de término***

Fármacos ensayados en el tratamiento de la CG :

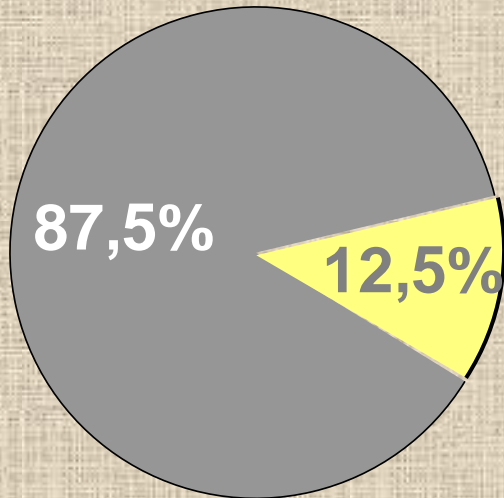
	Prurito	Anormalidades bioquímicas	Pronóstico fetal
Placebo	+	+	-
Bloqueadores H1	+	+	-
Benzodiazepinas	+	+	-
Fenobarbital	+	+	-
Silimarina	+++	+	-
Epomediol	+++	+	-
Dexametasona	++	++	-
Carbón activado	+	++	-
Colestiramina	+++	++	-
SAMe	+	+	-
Ácido Ursodeoxicólico	++++	+++	+++ *

*** Zapata R et al. Liver International 2005; 25: 548-54**

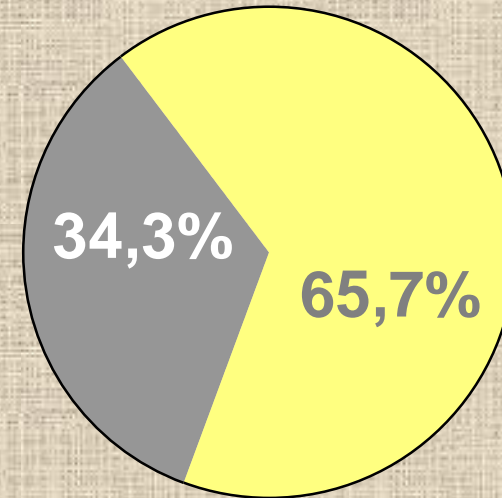
Palma J et al. Rev Med Chile 1991; 119: 169-71 (primer reporte)

Edad gestacional del recién nacido

Controles (CG sin UDCA)
n=16



CG con UDCA
n=32



■ ≥ 37 semanas (de término)

■ < 37 semanas (prematuro)

$p < 0,01$

Efectos clínicos del Urso en pacientes con CG :

- ***Atenúa el prurito materno***
- ***Baja los niveles séricos de bilirrubina, aminotransferasas, sales biliares***
- ***Restablece la relación entre CA:CDCA:DCA***
- ***Restablece el perfil de metabolitos sulfatados de la progesterona en sangre y orina de la madre***
- ***Mejora el pronóstico fetal y del recién nacido***

Estos efectos fueron superiores comparados con dexametasona, S-adenosil-L-metionina, colestiramina o placebo

Reportes de 6 estudios (1991 a 2005) revisados por Reyes H: Hepatology 2008; 47: 376-8 y Meta-análisis de 9 estudios (1996 a 2006) por Bacq Y et al: Gastroenterology 2012; 143: 1492-1501

¿Quiénes son “et al”?



Además: MI Jirón, L Sandoval, I Hernández, M González, R Latorre, J Poniachik, N Segovia y 56 colaboradores en Chile y otros países