

TRACTAMENT DE LES DERMOPATIES EN L'EMBARÀS

Eva López Quesada

Hospital Universitari Mútua Terrassa



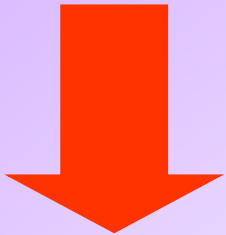
CLASSIFICACIÓ DE LES DERMATOSIS ESPECÍFIQUES DE L'EMBARÀS

Ambros-Rudolph CM et al. J Am Acad Dermatol 2006

CLASSIFICACIÓ	SINÒNIMS
Pemfigoide gestacional	Herpes gestacional
Erupció polimorfa de l'embaràs	Pàpules i plaques urticarials pruriginoses de l'embaràs (PPUPE) Exantema tòxic de l'embaràs Eritema tòxic de l'embaràs Prurigen de l'embaràs d'inici tardà
Erupció atòpica de l'embaràs	Prurigen gestacional Prurigen de l'embaràs d'inici precoç Dermatosis papular de l'embaràs Foliculitis pruriginosa de l'embaràs Malaltia linial per IgM de l'embaràs Eczema en l'embaràs
Colestasi de l'embaràs	Colestasi obstètrica Colestasis intrahepàtica de l'embaràs

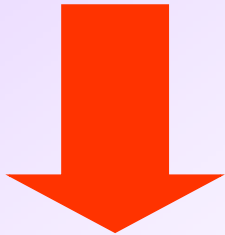
TRACTAMENT DE LES DERMATOSIS DE L'EMBARÀS

- Pemfigoide gestacional (v.o)
- Erupció polimorfa de l'embaràs (v.t)
- Erupció atòpica de l'embaràs (v.t)

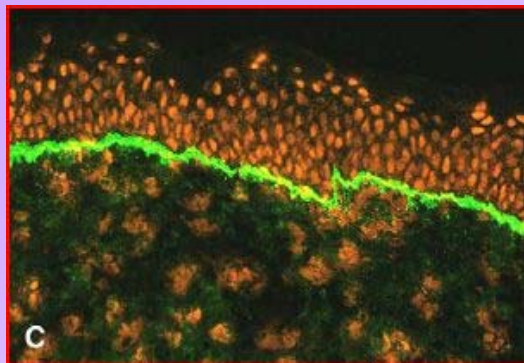
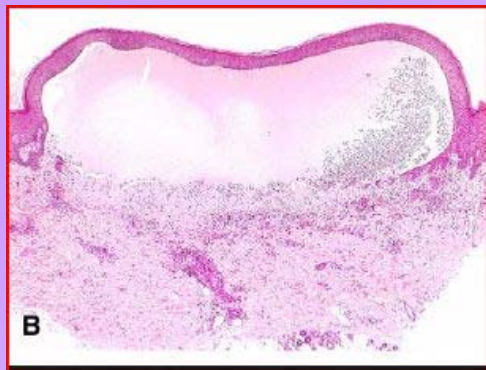


Corticoids
Antihistamínics

Coolestasi de
l'embaràs



Àcid
Ursodesoxicòlic

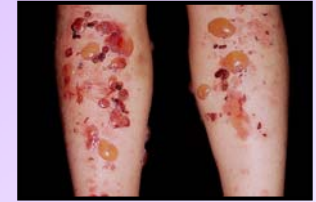


PEMFIGOIDE GESTACIONAL



Tractament:

depèn del moment evolutiu i severitat de la malaltia.



OBJECTIU

Controlar prurigen
Evitar formació
d'ampolles

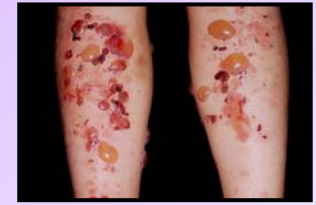
Pemfigoide lleu, fase pre-ampolles:

corticoids tòpics

+/-

antihistamínics

Potents/molt potents

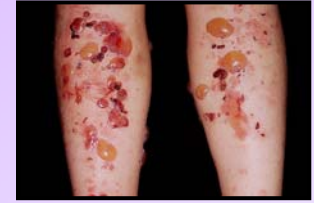


Tots els altres casos:

Corticoids sistèmics: prednisona
0,5-1mg/Kg/dia

Dosis decreixents conforme milloria
clínica, però cal tornar a augmentar en
peripart per evitar rebrot.

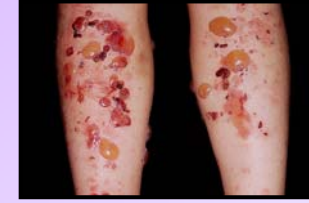
Casos que no responen a corticoids sistèmics:



- Immunoglobulina ev (dosis repetides mensualment, en combinació amb corticoteràpia). Pre i postpart.

Doiron P et al. J Cutan Med Surg 2010. Ruiz-Villaverde R et al. Actas Dermosifiliogr 2011.

- Dapsona, azatioprina, ciclosporina, metotrexate o ciclofosfamida. Post-part.
- Plasmafèresi



• Pemfigoide ←————→ PEG/prematuritat

Corticoteràpia

Severitat de la malaltia (formació precoç d'ampolles)

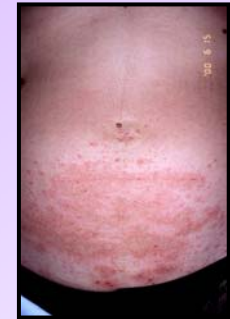
Només associació corticoteràpia oral a altes dosis i baix pes.



Erupció polimorfa de l'embaràs



Tractament



SIMPTOMÀTIC:
Corticoids tòpics
+/-
Antihistamínics orals

Casos severos, lesions molt generalitzades:
tanda curta de corticoids sistèmics

ERUPCIÓ ATÒPICA DE L'EMBARÀS



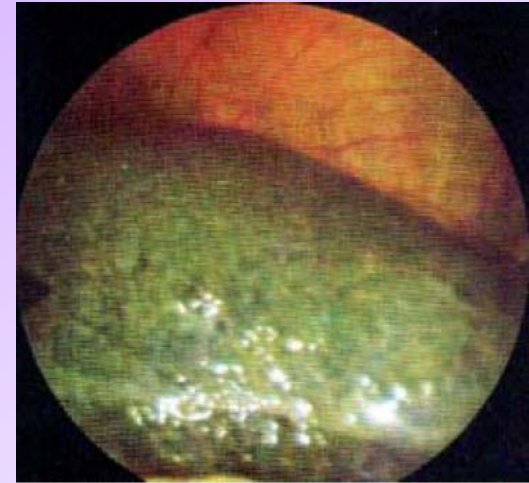
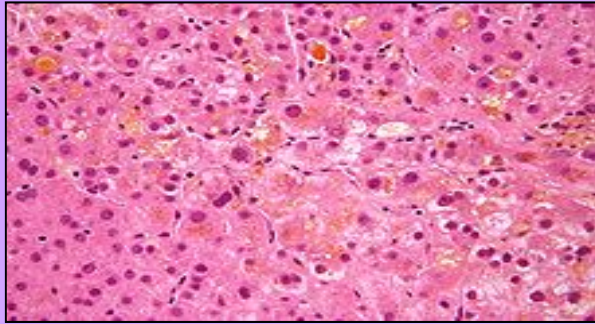
Tractament:

- Locions emolients amb urea (3-10%)
i/o additius antipruriginosos
(polidocanol)
 - Corticoids tòpics

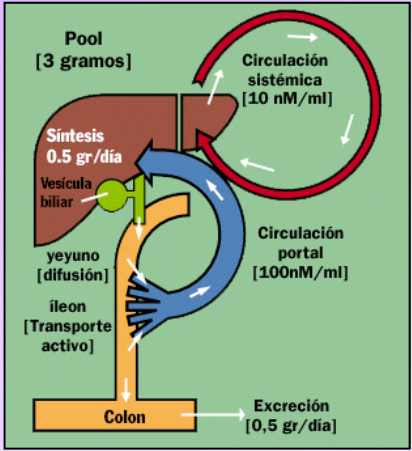


Casos severos:

- Tanda curta de corticoids sistèmics + antihistamínics
- Fototeràpia



COLESTASI DE L'EMBARÀS



- Prematuritat
- Pèrdua de benestar fetal
- Mort fetal
- Presència de meconi



Diagnòstic precoç

Teràpia específica

Acurada monitorització obstètrica

Consell per següents gestacions

Tractament:



OBJECTIU

ÀCID URSODESOXICOLIC

↓ Àcids
biliars
plasmàtics

↓ Clínica materna
↓ Riscos fetals

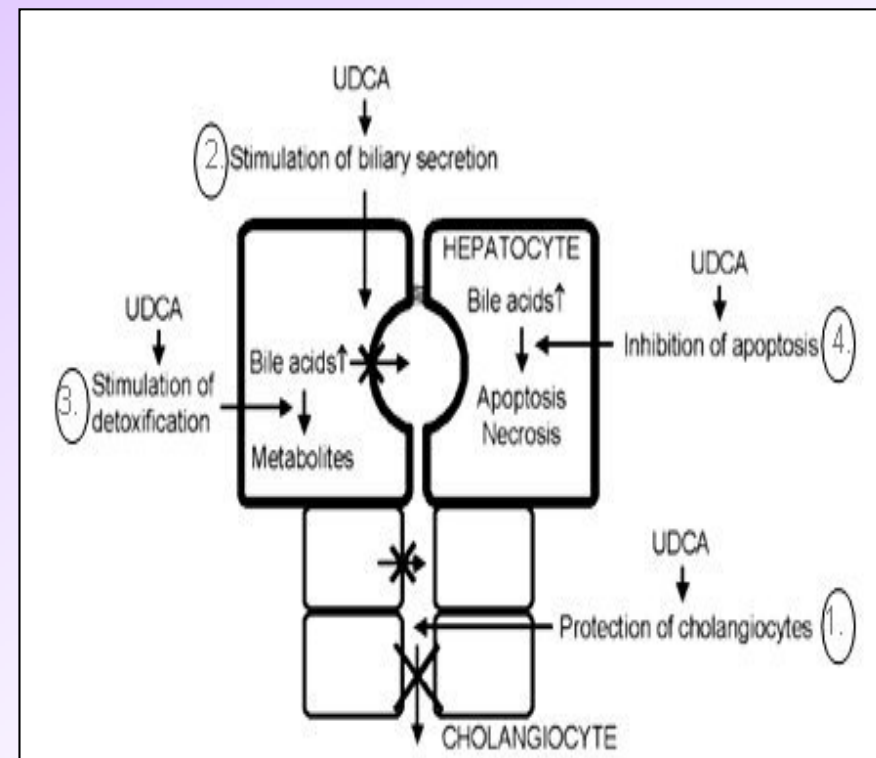
No ↑ riscos fetals si $<40\mu\text{mol/L}$.
Geeness et al, World J Gastroenterol 2009.

Àcid Ursodesoxicòlic



- Àcid biliar, hidrofílic i no tòxic
- <3% dels ac.biliars totals

- Modifica composició bilis
- ↓ absorció ac còlic i quenodesoxicòlic
- ↑ fluxe biliar



Àcid Ursodesoxicòlic



Dosi: 15mg/Kg/d ó 0,6-1g/d

En dosi única o en 2-3 dosis/d fins el part.



- Efecte 2ari: diarrea lleu
- Segur pel fetus/nadó (seguiment fins 12 anys). Zapata et al. Liver Int 2005.

Àcid Ursodesoxicòlic



Millora prurigen
Millora paràmetres bioquímics
Millora pronòstic fetal ¿?

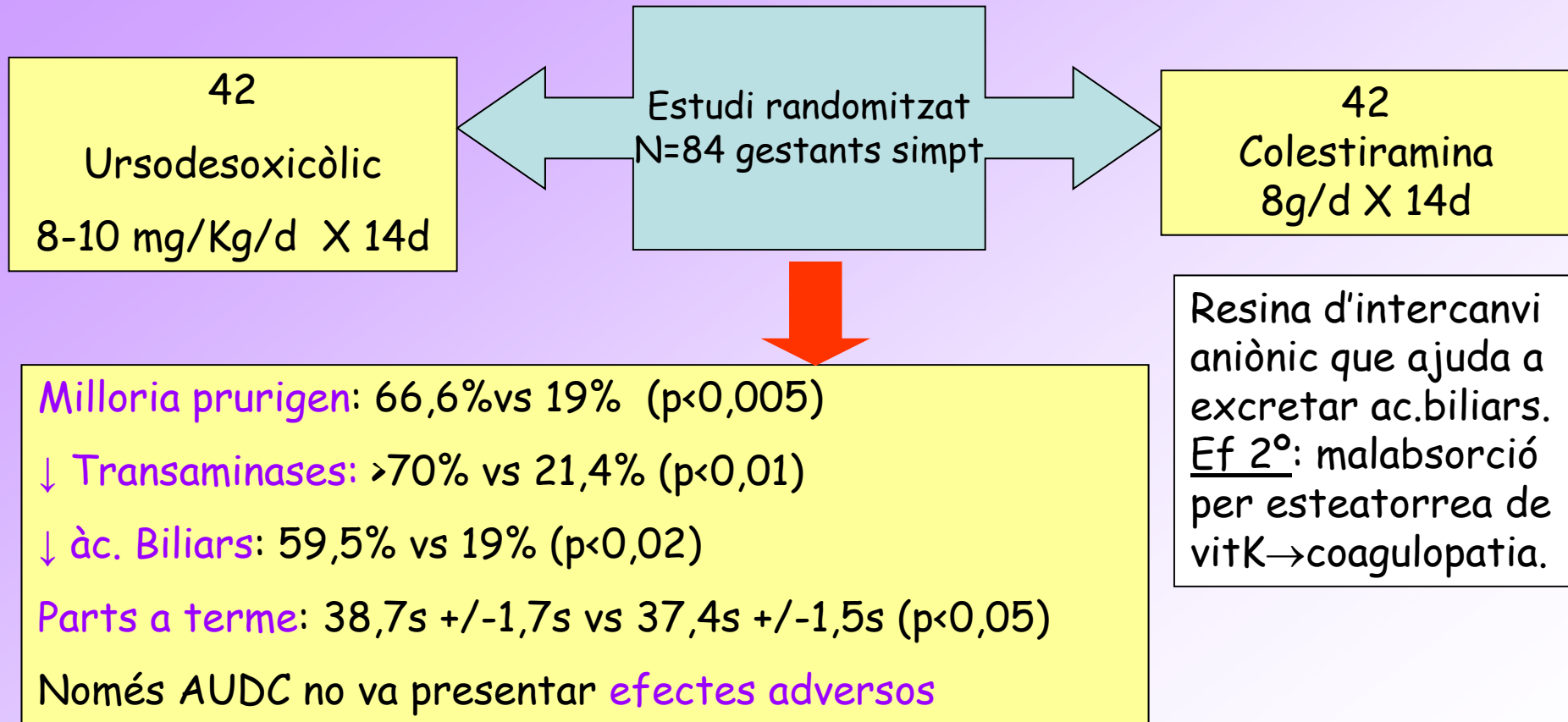
Altres tractaments...

- Antihistamínic
- Benzodiacepines
- S-adenosil-metionina
- Dexametasona
- Colestiramina
- Carbó vegetal, llum uv, emolients tòpics

Poden millorar la clínica, però no milloren
el pronòstic fetal

Ursodesoxicòlic vs Colestiramina

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



CONCLUSIONS: AUCD és segur i més efectiu que la Colestiramina en la Colestasi de l'embaràs.

Ursodesoxicòlic vs placebo i Dexametasona

Glantz A et al. Hepatology 2005



N=130.

Aleatòriament:

AUDC 1g/d X 3s

Dexametasona 12mg/d X 1s + placebo 2s

Placebo X 3s

Només AUDC:

Millora de ALT i BR (amb independència de la gravetat de la malaltia)

Millora de prurigen i ↓ ac biliars només en pacients greus (ac biliars $>40\mu\text{mol/l}$)

Recordar l'alt pas placentari de la Dexametasona

Ursodesoxicòlic vs SAM



SAM: revertir la colestasi induïda per estrògens

- ↓inhibició del fluxe biliar per l'etinil-estradiol
- facilita la trans-sulfuració d'ac biliars, obtenint formes amb + excreció.

Cochrane Review (2001): l'evidència de la què es disposava no permetia concloure quin dels dos tract. era més efectiu.

Roncaglia N et al. BJOG 2004

Estudi randomitzat n=46
n=24 AUCD 300mg/12h vo
n=22 SAM 500mg/12h vo

- Eficàcia per ↓ prurigen similar
- AUCD significativament més eficaç per ↓ ac. Biliars i proves hepàtiques.
- EG al neixement i taxa de prematuritat similar.

Binder et al. J Perinat Med 2006

Estudi randomitzat n=78

- n=26 AUCD n=25 SAM
n=27 Combinat (AUCD+SAM)
- Eficàcia per ↓ prurigen similar
 - AUCD i combinat: més eficaços per ↓ ac. Biliars i p. hepàtiques (p<0,01)
 - EG al neixement i taxa de prematuritat similar.
 - No efectes adversos en cap.

AUDC i mortalitat fetal



No resultats sobre l'efecte del AUDC sobre la mortalitat fetal (estudis amb n petites), però:

- ↓ ac biliars en sang de cordó
- ↓ ac biliars en líquid amniòtic
- ↓ BR en sang de cordó

Geenes et al World J Gastroenterol 2009.

Toxicitat dels ac. biliars:

- Vasoc placentària
- Efecte arrítmic sobre cardiomiocit (mort sobtada)
- Presència de meconi

EVIDÈNCIA INDIRECTA
SUGGEREIX QUE:

↓ AC BILIARS



↓ MORTALITAT FETAL

Altres consideracions...



- **Vitamina K**
 - Oral: a totes les pacients (10mg/d)
 - I.m. (10mg/setm): si esteatorrea, ↑ TP, si tract colestiramina
- **Monitorització cardiotocogràfica** setmanal +/- perfil biofísic
- **Finalització gestació SI CLÍNICA INTRACTABLE** (sempre comprovant maduresa pulmonar fetal, no recomanable abans de 36-38s)

CORTICOIDS ORALS

CORTICOIDS TÒPICS

ANTIHIISTAMÍNICS

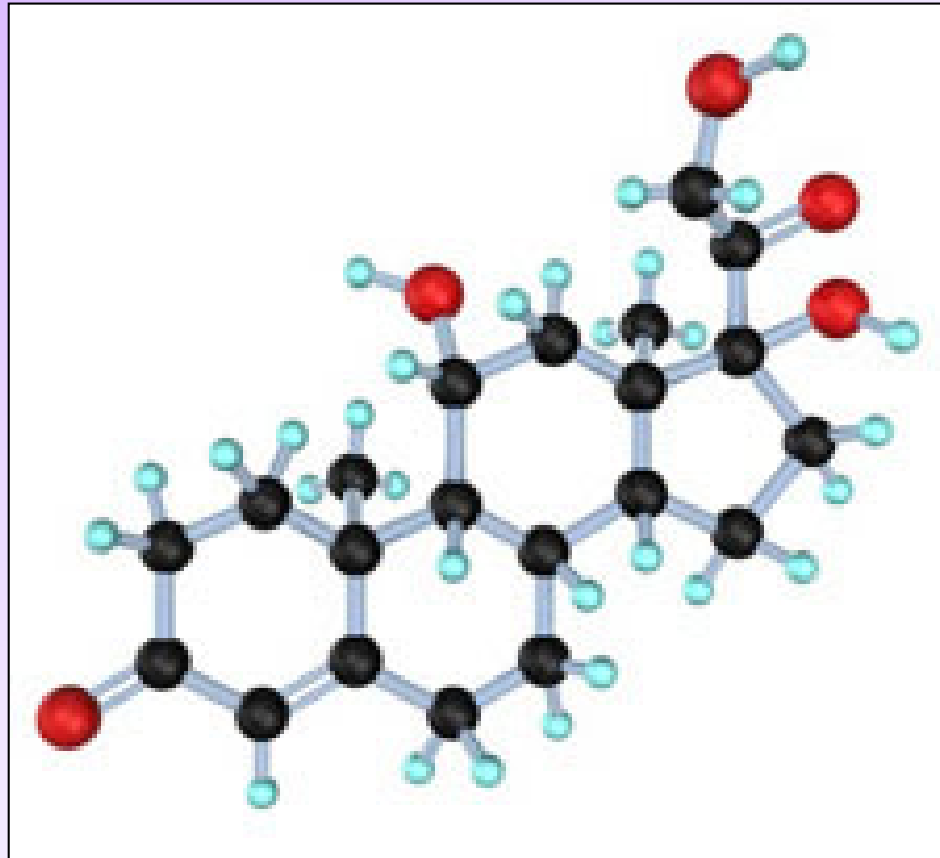
QUINS?

QUAN?

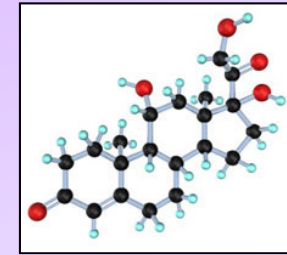
COM?

DURANT?

Corticoids tòpics



Deriven d'hidrocortisona o del cortisol.



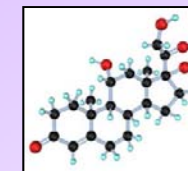
Activitat

GLUCOCORTICOIDE
MINERALCORTICOIDE

Efectes
sobre
la pell

ANTIINFLAMATORI
VASOCONSTRICTOR
IMMUNOSUPRESOR
ANTIPROLIFERATIU

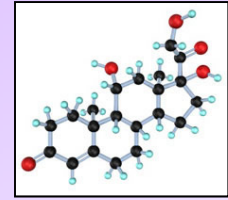
POTÈNCIA DE CORTICOIDES TÒPICS COMERCIALITZATS A ESPANYA



Alejandro G et al. Inf Ter Sist Nac Salud 2010

POTÈNCIA	PRINCIPI	ACTIU
GRUP I/BAIXA	Fluocortina 0,75%	Hidrocortisona acetat: 0,25-0,5-1-2%
GRUP II MITJA	Clobetasona 0,05% Diclorisona acetat: 0,25-1% Flucinolona acetònid 0,01%	Flupamesona: 0,15-0,3% Hidrocortisona aceponat 0,127% Hidrocortisona butirat 0,1%
GRUP III ALTA	Beclometasona dipropionat: 0,025-0,1% Betametasona valerat: 0,05-0,1% Budesonida 0,025% Desoximetasona 0,25% Diflucortolona valerat 0,1% Fluclorolona acetònid 0,2%	Fluocinolona acetònid 0,025% Fluocinonido 0,05% Fluocortolona monohidrat 0,2% Hidrocortisona aceponat 0,127% Metilprednisolona aceponat 0,1% Mometasona furoat 0,1% Prednicarbat 0,25%
GRUP IV MOLT ALTA	Clobetasol propionat 0,05% Diflorasona diacetat 0,05% Diflucortolona valerat 0,3%	Fluocinolona acetònid 0,2% Halometasona 0,05%

De què depèn la potència?



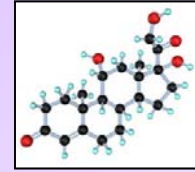
MOL·LÈCULA / CONCENTRACIÓ / VEHICLE

- Vehicle: la duració de l'acció i l'absorció del principi actiu ↑ quant més gras és l'excipient.
- Els components poden modificar l'efecte:
 - Urea: produeix hidratació
 - Àcid salicilic: queratolític

A = principi actiu, dosi i concentració,
la potència ↓ en el següent ordre:

ungüent > pomada > crema > gel > loció > aerosol > pols

Corticoids tòpics: tècnica d'aplicació



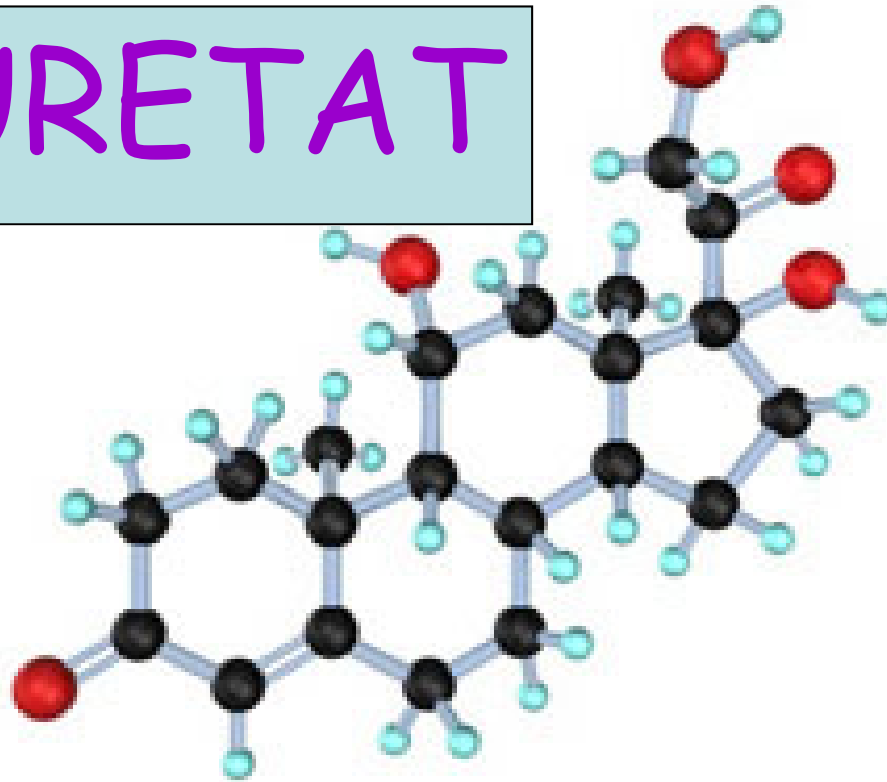
HIDRATACIÓ CUTÀNIA: ↑ penetració.

- La hidratació prèvia a l'aplicació ↑ fins 10 cops la seva penetració.
- Dutxa prèvia / excipients grasos/urea (3-10%).

OCLUSIÓ: ↑ penetració i ↑ eficàcia (↑ T° i manté la hidratació).

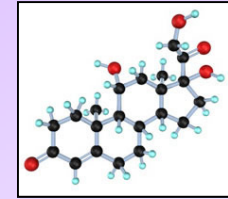
- Oclusió amb plàstic: ↑ penetració x100.
- També ↑ efectes adversos per ↑ absorció sistèmica. No >12h. No en cortis potents.

SEGURETAT



“Should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus”

Metabolisme placentari (11- β hidroxisteroid deshidrogenasa) i transferència de corticoides.



Chi CC et al. British Journal Dermatology, 2011

	Transferència a través de la placenta
Prednisolona	10-12%
Hidrocortisona	15%
Betametasona	28-33%
Metilprednisolona	44%
Dexametasona	65%

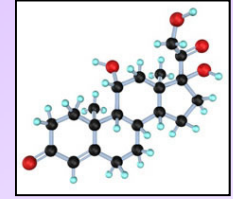
És difícil predir els efectes dels corticoides aplicats a la mare sobre el fetus.

"Safety of topical corticosteroids in pregnancy".

Chi et al. :Cochrane Database Syst Rev 2009

"Systematic review of the safety of topical corticosteroids in pregnancy".

Chi et al.: J Am Acad Dermatol 20



7 estudis (2 coh+ 5 c-c):
659675 participants

La major part d'ells no troben associació significativa entre corticoids t. i malformacions congènites, part preterme, mort fetal, ni forma de part.

1 estudi: associació signif. corticoids t. 1r T i fisures orofacials

1 estudi (de cohorts, n petita): associació signif. corticoids t. molt potents i baix pes en nèixer.

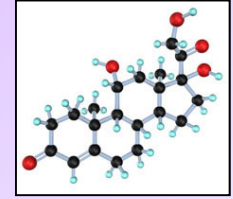
La qualitat d'evidència va ser generalment baix.

"Safety of topical corticosteroids in pregnancy".

Chi et al. :Cochrane Database Syst Rev 2009

"Systematic review of the safety of topical corticosteroids in pregnancy".

Chi et al.: J Am Acad Dermatol 2010.



CONCLUSIONS:

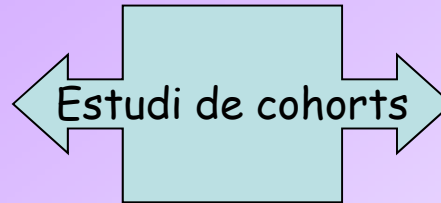
- No disposem de suficients dades per a establir associació entre el tractament amb corticoides t. i malformacions congènites, part preterme o mort fetal.
- L'evidència actual no mostra diferències estadísticament signif. entre gestants que reben tractament amb corticoides t. i les que no el reben.
- Sembla ser que pot haver una associació entre corticoides t. molt potents amb el baix pes en néixer.
- Calen més estudis de cohorts que valorin la potència dels corticoides, les dosis i les indicacions, amb mides mostrals àmplies.

"Safety of Topical Corticosteroids in Pregnancy: a population-based cohort study".

Chi CC et al. Journal of Investigative Dermatology 2011



35.503 gestants amb
corticoteràpia t.
(85d a.DUR-neixement)



48.630
gestants no
exposades

No associació entre corticoteràpia t. i :

Fisures orofacials - Part preterme - Mort fetal/avortaments.

Resultats similars si s'exclouen les exposades abans de DUR.

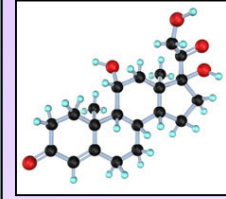
L'exposició a corticoteràpia t. **potent/molt potent** properament abans de la gestació o durant la gestació s'associa signif. amb **retràs de creixement**. (RR 2,08;95% IC 1,40-3,10).

Relació significativa dosis-resposta (p=0,025)

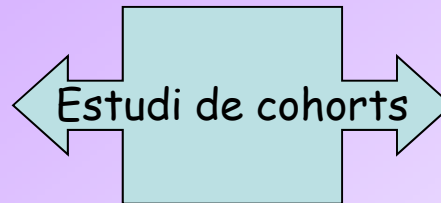
EL RISC AUGMENTAT DE RETRÀS DE CREIXEMENT HA DE SER CONSIDERAT QUAN ES PRESCRIUEN CORTICOIDES TÒPICS POTENTS O MOLT POTENTS A LES GESTANTS

Corticosteroid use during pregnancy and risk of orofacial clefts.

Hviid A et al. CMAJ 2011



832.636 nascuts vius sense corticoteràpia durant gestació (12 anys)



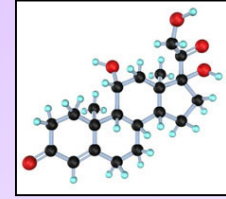
51.973 gestants amb corticoteràpia 1rT

- En total: 1232 fisures orofacials aïllades
- No s'ha trobat augment de risc estadísticament significatiu de fisures orofacials amb l'ús de corticoids (independentment de via d'adm):
- Llavi fes +/- fisura palatina **OR 1,05** (95% IC 0,80-1,38)
- Fisura palatina aïllada **OR 1,23** (95% IC 0,83-1,82)

Llavi fes +/- fisura palatina amb **corticoids tòpics: OR 1,45** (95% IC 1,03-2,05): mostra associació però no una connexió causal.

Evidence based (S3) guideline on topical corticosteroids in pregnancy.

Elaborada per: **European Dermatology Forum**
Chi CC. British Journal of Dermatology 2011



- **Corticoids tòpics d'elecció** durant l'embaràs: **potència baixa o mitja**, en preferència als més potents (grau recomació B).
- **Corticoids potents/molt potents** han de ser usats de 2^a línia, i el **menor temps possible**. Cal fer seguiment obstètric.(grau recom. B).
- L'associació entre l'exposició materna a **corticoids t. potents/molt potents i RCIU** ha de tenir-se en compte quan s'utilitza durant la gestació.
- Els **corticoids sistèmics** tenen un major potencial de fetotoxicitat que els tòpics (els sistèmics s'han associat a **reducció del pes fetal i a un augment del part preterme**), i per això no han de ser utilitzats de 1^a línia (grau recomanació B).
- El risc d'efectes adversos ↑ quan s'apliquen en **zones d'alta absorció** (genitals, flexures, parpelles). (Grau de recomanació D)
- **No** existeix **associació** entre l'exposició materna a corticoids t. i **fisures orofacials/parts pretermes/morts fetals**.

CORTICOIDES SISTÈMICS:

- Si cal corticoides sistèmics, cal donar corticoides no halogenats (menys efectes secundaris).
- A la placenta, s'inactiven enzimàticament: cortisol, **prednisona i prednisolona** (mare-nadó 10:1).
- La dosi usual d'inici és 0,5-2mg/Kg/d (en funció de la dermatosi i de la severitat)
- Dosi de manteniment: no exedir 10-15mg/d en 1rT.
- Normalment no s'utilitzen més de 4 setmanes. Si cal allargar més el tractament: **vigilar ecogràficament el creixement fetal**.
- Si cal seguir tto oral postpart: possible insuficiència adrenal del nadó. (Excreció per llet materna: Dosis <40mg/d Prednisolona es consideren segures). Semkova K et al. Eur J Obs Gynecol Reprod Biol 2009.

ANTIHIISTAMÍNICS H1



1ª generació: SEDANTS

↑lipofílics: passen barrera h-e

- CARBINOXAMINA
- DIFENHIDRAMINA
- DIMENHIDRATO
- PIRILAMINA
- CLORFENIRAMINA
- HIDROXIZINA
- PROMETAZINA
- KETOTIFENO

2ª generació: NO SEDANTS

Lipofòbics

↑especificitat per recept.H1

- AZTEMIZOL
- LORATADINA
- TERFENADINA
- CETIRIZINA
- EBASTINA
- EPINASTINA
- FEXOFENADINA

3ª generació: metabolits dels de 2ª generació, sintetitzats per millorar eficàcia clínica minimitzant efectes 2aris.

ANTI H1 1ª GENERACIÓ



- NO S'HA DESCRIT CAP AUGMENT DE RISC FETAL AMB LA UTILITZACIÓ D'ANTI-H1 DE 1ª GENERACIÓ EN CAP TRIMESTRE.

Buhimschi CS et al, Obstet Gynecol 2009

So M et al, Fam Physic 2010

En 1rT:

- ANTI-H1 1ª GEN. SÓN SEGURS

Gilbert C et al. Drug Saf 2005

- Meta-anàlisis amb >200.000 gestants exposades: no increment de malformacions congènites. Seto A et al Am J Perinatol 1997.

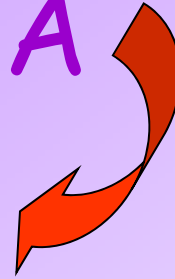
ANTI H1 2ª GENERACIÓ



- AZTEMIZOL
- LORATADINA
- TERFENADINA
- CETIRIZINA
- EBASTINA
- EPINASTINA
- FEXOFENADINA

LORATADINA

HIPOSPÀDIES ?



Estudi suec (Kallen B, Int J Risk Saf Med 2001):

risc d'hipospàdies X 2 en nens exposats intraúter

Cap altre estudi posterior ha trobat associació.

Meta-anàlisi (3c-c + 7 coh) Schwarz E et al. Drug Safety 2008
2.694 nens exposats in utero ↔ 450.413 no exposats.
Incidència d'hipospàdies o altres malformacions.
NO ASSOCIACIÓ: (OR 1,28; 95% IC 0,69-2,39)

CETIRIZINA



- AntiH1 no sedant, de llarga acció.
- Metabolit d'hidroxicina.
- No teratogènia en models animals.

- Estudi de cohorts (Berlin teratogen information service) : Weber-Schoendorfer C. Reproductive Toxicology 2008
Grup estudi: Cetirizina (n=196, 11% en 1rT)
Grup control: no presa de teratògens (n=1.686).
 - No més defectes congènits el grup estudi que en el control (OR 1,07; IC 0,21-3,59)
 - No més avortaments (OR 0,97; IC 0,54-1,65), no més parts preterme (OR 0,76; IC 0,35-1,5) ni diferències en pesos fetals.

ANTI H1: conclusions



Si cal antihistamínic sistèmics durant l'embaràs: millor de 1^a generació (sobretot 1rT).

Si és necessari antihistamínic que no provoquin somnolència, es pot donar loratadine i cetiricina en 2on-3r trimestres.

BIBLIOGRAFIA

- Lipozencic J et al. *Clinics in Dermatology* 2012;30:51-55.
- Chi CC et al. *Journal of Investigative Dermatology* 2011;131:884-891
- Hviid A et al. *CMAJ* 2011;183(7):796-804.
- Ruiz-Villaverde R et al. *Actas Dermosifiligr* 2011;102:735-747
- Chi CC. et al. *British Journal of Dermatology* 2011;165:943-952.
- Ambros-Rudolph CM. *Ann Dermatol* 2011;23(3):265-275
- Chi CC et al. *J Am Acad Dermatol* 2010;62(4):694-705.
- Alejandre G, Moreno F. *Inf Ter Sist Nac Salud* 2010;34;83-88
- Doiron P, Pratt M. *J Cutan Med Surg* 2010;14(4): 189-92.
- So M et al. *Canadian Family Physician* 2010;56:427-429.
- Chi CC et al. *Cochrane Database Syst Rev* 2009
- Chi CC et al. *Br J Dermatol* 2009;160:1222-1228.
- Buhimschi CS et al. *Obstet Gynecol* 2009;113 (2Pt1): 417-32.
- Geenes V, Williamson C. *World J Gastroenterol* 2009;15(17):2049-2066
- Semkova K, Black M. *Eur J Obs Gynecol Reprod Biol* 2009;145:138-144.
- Paunescu MM et al. *Acta Dermatoven Apa* 2008;17:4-11
- Shwarz E et al. *Drug Safety* 2008;31(9): 775-788
- Weber-Schoendorfer C. *Reproductive Toxicology* 2008;26:19-23.
- Ambros-Rudolph CM et al. *Arch Dermatol* 2007; 143:757-762.
- Lorente S, Montoro M. *Gastroenterol Hepatol* 2007;30(9):541-7.
- Ambros-Rudolph CM. et al. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:395-404
- Zapata R et al. *Liver Int* 2005;25:548-554.
- Gilbert C et al. *Drug Safety* 2005;28(8): 707-719.
- Kondrackiene J et al. *Gastroenterology* 2005;129:894-901.
- Glantz A et al. *Hepatology* 2005;42:1399.
- Williamson C et al. *BJOG* 2004;111:676-681.
- Kenyon A, Shennan A. *Fetal and Maternal Medicine Review* 2004;15:3:247-272.
- Roncaglia N et al. *BJOG* 2004;111:17.
- Burrows RF et al. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;4:CD000493.
- Seto A et al. *Am J Perinatol* 1997;14(3):119-24

Agraiments:

Dra Carolina Prat.

Servei de Dermatologia.

Hospital Universitari Mútua de Terrassa

MOLTES GRÀCIES PER LA VOSTRA
ATENCIÓ!

elopez@mutuaterrassa.es