

CERPO

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



FISIOPATOLOGÍA DE LA COLESTASIA ROL DE LOS TRANSPORTADORES MATERNOS Y SU MANEJO ACTUAL

Dr. Cristóbal Jacobsen Collado
Dr. Juan Guillermo Rodríguez Arís

Programa de Especialización Medicina Materno Fetal
Facultad de Medicina, Universidad del Desarrollo
Junio 2023



Introducción

- Es el trastorno hepático específico más común del embarazo.
 - Se caracteriza por prurito
 - Elevación en los valores de ácidos biliares, ocasiona alteración de pruebas hepáticas
 - Ictericia puede ocurrir 14-25% al mes de iniciado los síntomas.
 - Durante el tercer trimestre, resolviendo rápidamente postparto
 - 90% de recurrencia en embarazos posteriores y más intenso.
 - Sin asociación a anomalías radiológicas en la vía biliar o hepática.
 - Relacionada a posible mal resultado perinatal, por óbitos fetales tardíos
 - 1883 por Johann Friedrich Ahlfeld



- Incidencia variable según ubicación geográfica (<1%-27%). 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)
- Es más común en gestaciones múltiples
- **Tendencia a la recurrencia.**

Etiología



- Genéticos
 - Influencia genética compleja, diversa y múltiple.
- Hormonal
 - E2—> disminuye BSEP (**ABCB11**), gemelar altos niveles E2, Estimulación ovarica
 - PRG --> saturando el sistema de transporte del hepatocito
- Ambiental
 - Bajos niveles de Selenio, cobre, Vit D
 - Invierno
- Inmunológica
 - Un incremento en las citocinas proinflamatorias, principalmente IL-6 IL-12 IL-17 y TNF- α , así como disminución en citocinas anti inflamatorias IL-4

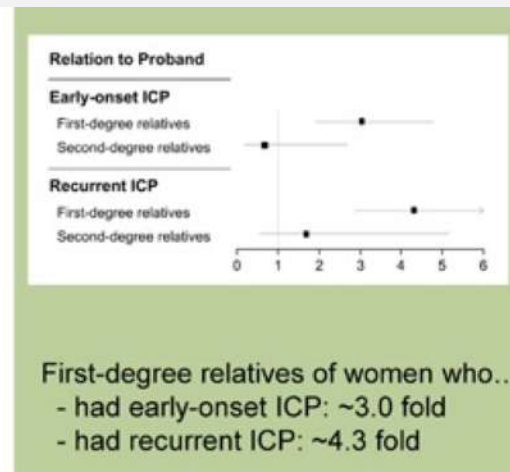
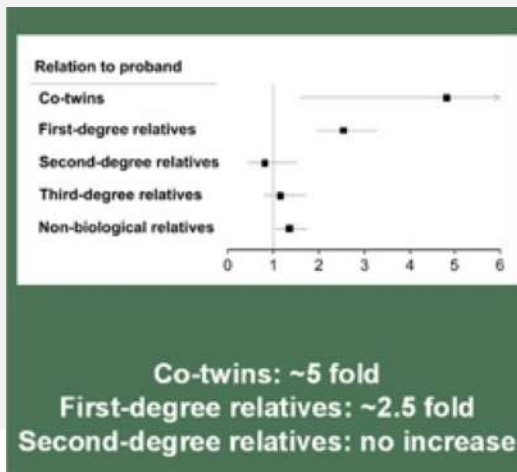
ORIGINAL ARTICLE

Familial clustering of intrahepatic cholestasis of pregnancy: a nationwide population-based study in Denmark

 Li, Jiong^{1,2,3};  Chen, Jiawen⁴;  Lee, Priscilla Ming Yi^{2,3};  Zhang, Jun⁵;  Li, Fei^{5,6};  Ren, Tai^{5,6}

Author Information 

Hepatology ():10.1097/HEP.0000000000000328, February 24, 2023. | DOI: 10.1097/HEP.0000000000000328



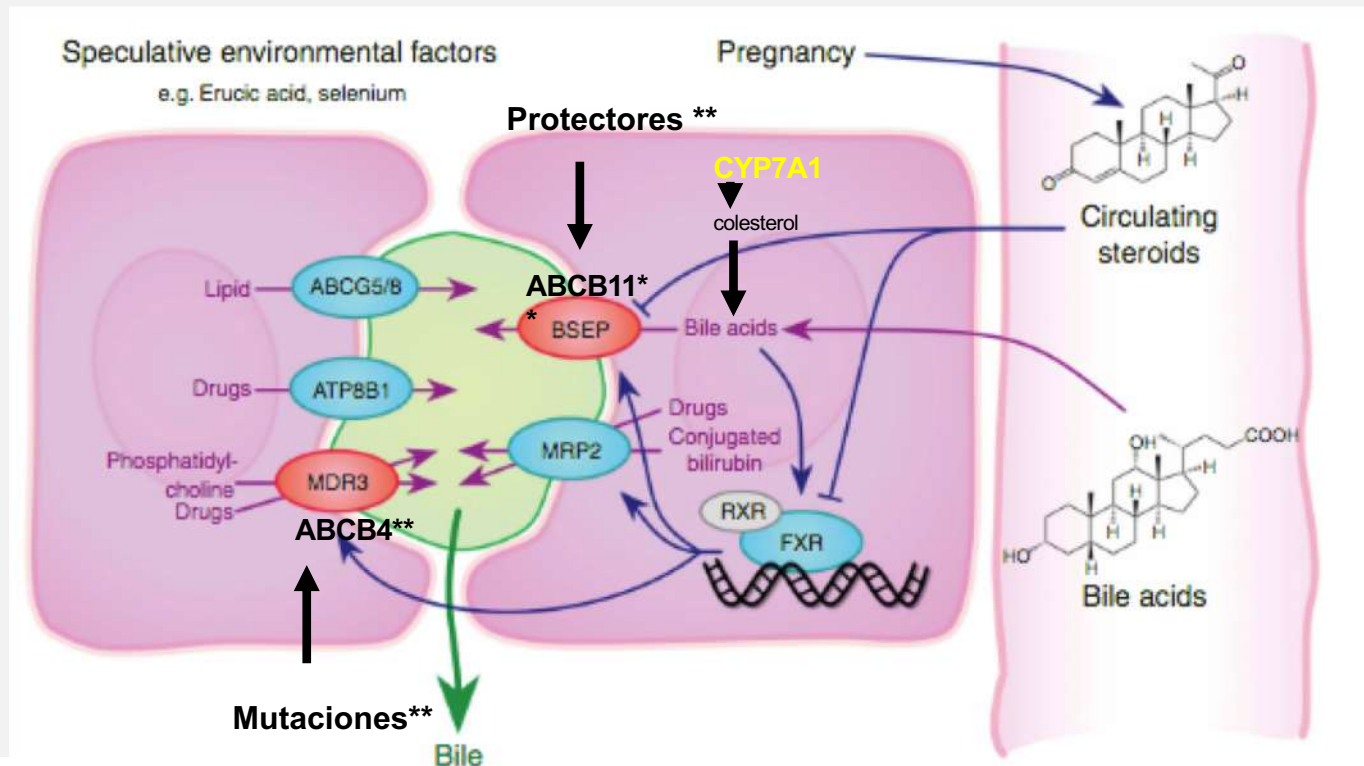
Fisiopatología



- Elevación de ac. Biliares aumenta los mediadores pro inflamatorias lo que atraen células inmunitarias e inician la inflamación, lo que produce el daño hepático.
- Disminución de la excreción de ac. Biliares y un acumulo excesivo plasmático . Elevación de TA, Bili, FA.
- Alteración de metabolitos del glicerol + enzima autotaxina aumentan ac. lisofostatídico – Prurito.

- La activación de la vía NF- κ B a través del receptor 1 BA acoplado a proteína G (GPBAR1) es inducida por los ácidos biliares, lo que resulta en niveles elevados de genes inflamatorios en los trofoblastos, infiltración anormal de leucocitos e inflamación placentaria.
- Aumentando los TH1 hacia una respuesta inflamatoria.

Transportadores



Webb GJ, Elsharkawy AM, Hirschfield GM. The etiology of intrahepatic cholestasis of pregnancy: towards solving a monkey puzzle. *Am J Gastroenterol.* 2014 Jan;109(1):85-8. doi: 10.1038/ajg.2013.437. PMID: 24402531.

A Comprehensive Analysis of Common Genetic Variation Around Six Candidate Loci for Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy

Peter H. Dixon, PhD^{1,3}, Christopher A. Wadsworth, PhD², Jennifer Chambers, BPhil¹, Jennifer Donnelly, MD³, Sharon Cooley, MD³, Rebecca Buckley, MSc¹, Ramona Mannino, MSc¹, Sheba Jarvis, MBBS¹, Argyro Syngelaki, RM⁴, Victoria Geenes, PhD¹, Priyadarshini Paul, BSc¹, Meera Sothinathan, MBBS¹, Rafi Kubitz, MD⁵, Frank Lammert, MD⁵, Rachel M. Tribe, PhD⁷, Chin Lye Ch'ng, MD⁸, Hanns-Ulrich Marschall, PhD⁹, Anna Glantz, PhD¹⁰, Shahid A. Khan, PhD², Kypros Nicolaides, MD⁴, John Whittaker, PhD^{11,12}, Michael Geary, MD³ and Catherine Williamson, MD^{1,13}

- OBJECTIVES:** Intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP) has a complex etiology with a significant genetic component. Heterozygous mutations of canalicular transporters occur in a subset of ICP cases and a population susceptibility allele (p.444A) has been identified in *ABCB11*. We sought to expand our knowledge of the detailed genetic contribution to ICP by investigation of common variation around candidate loci with biological plausibility for a role in ICP (*ABCB4*, *ABCB11*, *ABCC2*, *ATP8B1*, *NR1H4*, and *FGF19*).
- METHODS:** ICP patients ($n=563$) of white western European origin and controls ($n=642$) were analyzed in a case-control design. Single-nucleotide polymorphism (SNP) markers ($n=83$) were selected from the HapMap data set (Tagger, Haploview 4.1 (build 22)). Genotyping was performed by allelic discrimination assay on a robotic platform. Following quality control, SNP data were analyzed by Armitage's trend test.
- RESULTS:** Cochran-Armitage trend testing identified six SNPs in *ABCB11* together with six SNPs in *ABCB4* that showed significant evidence of association. The minimum Bonferroni corrected P value for trend testing *ABCB11* was 5.81×10^{-4} (rs3815676) and for *ABCB4* it was 4.6×10^{-7} (rs2109505). Conditional analysis of the two clusters of association signals suggested a single signal in *ABCB4* but evidence for two independent signals in *ABCB11*. To confirm these findings, a second study was performed in a further 227 cases, which confirmed and strengthened the original findings.
- CONCLUSIONS:** Our analysis of a large cohort of ICP cases has identified a key role for common variation around the *ABCB4* and *ABCB11* loci, identified the core associations, and expanded our knowledge of ICP susceptibility.

HEPATOLOGY

Biliary transporter gene mutations in severe intrahepatic cholestasis of pregnancy: Diagnostic and management implications

Sze Pheh Yeap,^{*} Hugh Harley,^{*.†} Richard Thompson,[‡] Kate Diana Williamson,[§] John Bate,^{*} Farah Sethna,[¶] Geoffrey Farrell^{**.§††} and William "Bill" Hague^{‡‡.§§} 

^{*}Liver Unit, Royal Adelaide Hospital, [†]Department of Medicine, University of Adelaide, Adelaide, ^{§§}Robinson Research Institute, University of Adelaide, ^{‡‡}Obstetric Medicine, Women's and Children's Hospital, North Adelaide, South Australia, [§]Department of Obstetrics and Gynaecology ^{**}Liver Research Unit, Canberra Hospital, ^{††}The Australian National University Medical School, Canberra, Australian Capital Territory, Australia; and [¶]Institute of Liver Studies, King's College Hospital, London, and [§]Nuffield Department of Medicine, University of Oxford, Oxford, UK

El análisis de mutaciones genéticas para las deficiencias del transportador de ac biliares se realizó utilizando la secuenciación de Next Generation/Sanger, con análisis de deleciones/duplicaciones de genes.

- UDCA puede ser útil para retrasar los síntomas en personas con deficiencia de MDR3 (**ABCB4**).
- La rifampicina debe iniciarse temprano en mujeres con deficiencia sintomática de BSEP (**ABCB11**).

Review

Genetics in Familial Intrahepatic Cholestasis: Clinical Patterns and Development of Liver and Biliary Cancers: A Review of the Literature

Giovanni Vitale ^{1,*}, Alessandro Mattiaccio ^{2,3}, Amalia Conti ², Laura Turco ¹, Marco Seri ^{2,3}, Fabio Piscaglia ⁴ and Maria Cristina Morelli ¹

Table 1. List of genes associated with progressive familial intrahepatic cholestasis and their related phenotypes.

Year	Gene	Protein	Phenotypes	Hepatobiliary Cancers
1998	ATP8B1	ATP8B1	ICP BRIC PFIC 1	Not reported
1998	ABCB11	BSEP	ICP DIC LPAC BRIC PEIC 2	HCC CCA
1996	ABCB4	MDR3	ICP DIC LPAC PFIC 3	HCC CCA Gallbladder cancer
2014	TJP2	TJP2	ICP PFIC 4	HCC CCA
2016	NR1H4	FXR	ICP PFIC 5	Not reported
2017	MYO5B	MYO5B	BRIC MVID MYO5B-PFIC	Not reported
2019	USP53	USP53 protein	BRIC PFIC 7	Not reported
2019	KIF12	KIF12	PFIC 8	Not reported
2020	SLC51A	OST α -OST β	PFIC 6	Not reported

Abbreviations: BRIC, benign recurrent intrahepatic cholestasis; PFIC, progressive familial intrahepatic cholestasis; ICP, intrahepatic cholestasis of pregnancy; HCC–CCA, hepatocellular carcinoma–cholangiocarcinoma; DIC, drug-induced cholestasis; LPAC, low-phospholipid-associated cholelithiasis.

Daño Fetal



Intrahepatic cholestasis of pregnancy and fetal cardiac dysfunction: A systematic review and meta-analysis

Yongchi Zhan • Tingting Xu • Tiantian Chen • ... Yao Kong • Yaqian Li • Xiaodong Wang   •

Show all authors

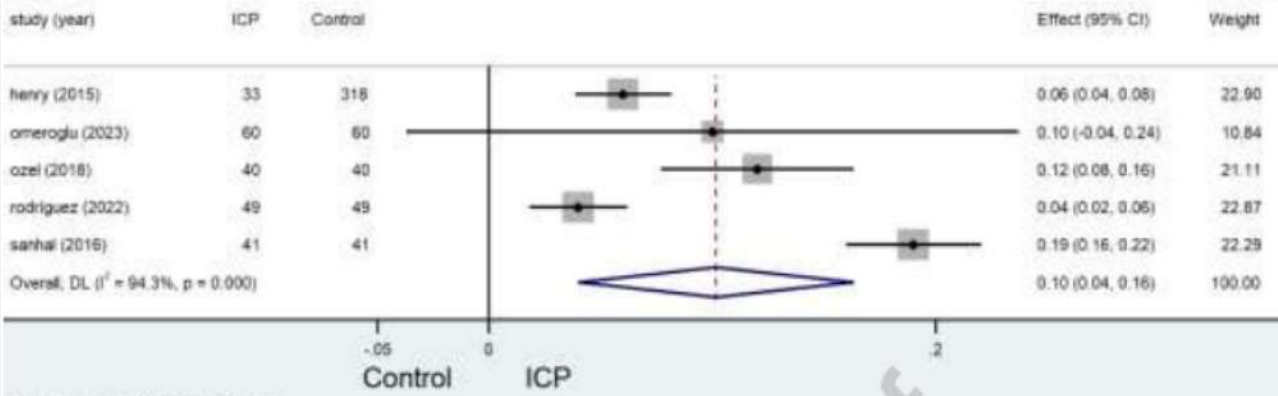
Published: April 04, 2023 • DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2023.100952>

Zhan Y, Xu T, Chen T, Deng X, Kong Y, Li Y, Wang X. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and fetal cardiac dysfunction: A systematic review and meta-analysis. Am J Obstet Gynecol MFM. 2023 Apr 4:100952. doi: 10.1016/j.ajogmf.2023.100952. Epub ahead of print. PMID: 37023984.

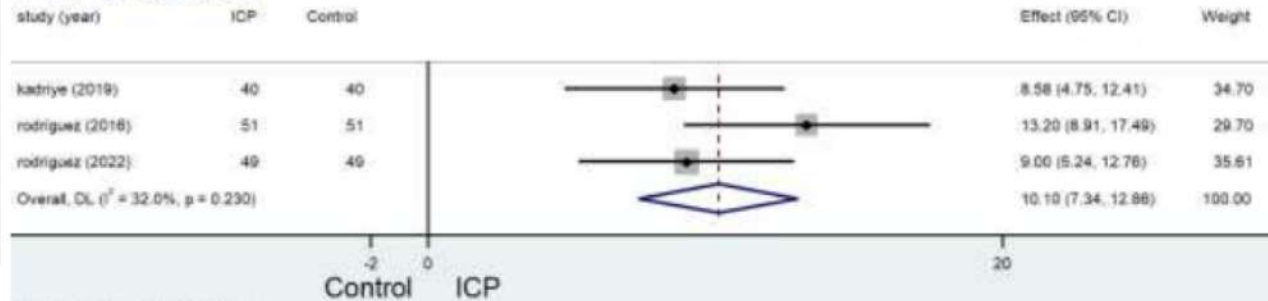
- En un estudio que examinó vasos coriónicos placentarios
 - Altas concentraciones de ácidos biliares mostrando un efecto vasoconstrictor dosis dependiente.
- El ácido biliar taurocolato parece inducir la vasoconstricción en la vasculatura placentaria de ratas mediante la activación de múltiples vías, incluido el estrés oxidativo y la autofagia.
- El taurocolato puede unirse al receptor muscarínico M2 y sirve como agonista parcial de este receptor en términos del efecto inhibitorio sobre el AMPc intracelular y la respuesta cronotrópica negativa, bajando la FC

- Otra teoría muestra que los ácidos biliares pueden afectar la función cardíaca fetal y causar arritmia fetal, que puede ser una posible explicación alternativa para FMIU.
- Casos reportados:
 - TSV , FA, Bradicardia → Obito
- Objetivo evaluar CIE en el corazón en relación a evaluación funcional cardíaca

MPI



PR interval



NOTE: Weights are from random-effects model

- Este estudio reveló deterioro de la función ventricular fetal global y del sistema de conducción cardíaca fetal en embarazos con CIE.
- En comparación con los grupos de control (sanos), los datos mostraron valores del TEI significativamente más altos e intervalos PR más largos en fetos de embarazos CIE.
- No encontró una relación E/A fetal significativamente diferente en los embarazos con CIE.

Diagnóstico

- Clínico
- Ac. Biliares

Table 1. The reference range of serum BAs' concentration in the diagnosis of ICP.

Guidelines	Bile Acids	Reference
RCOG	>19 $\mu\text{mol/L}$	[98]
SMFM	>10 $\mu\text{mol/L}$	[99]
SAPPG	>19 $\mu\text{mol/L}$	[100]
PGS	>10 $\mu\text{mol/L}$	[101]
ChSH and ChMA	>10 $\mu\text{mol/L}$	[102]

Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG); Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM); South Australian Perinatal Practice Guideline (SAPPG); Polish Gynecological Society (PGS); Chinese Society of Hepatology (ChSH); Chinese Medical Association (ChMA).

Tratamientos / Interrupción



Articles 

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

Caroline Ovadia, Paul T Seed, Alexandros Sklavounos, Victoria Geenes, Chiara Di Ilio, Jenny Chambers, Katherine Kohari, Yannick Baqç, Nuray Bozkurt, Romana Brun-Furrer, Laura Bull, Maria C Estiú, Monika Grymowicz, Berin Gunaydin, William M Hague, Christian Haslinger, Yayi Hu, Tetsuya Kawakita, Ayse G Kebapçilar, Levent Kebapçilar, Jüratė Kondrackienė, Maria P H Koster, Aneta Kowalska-Karika, Limas Kupçinskas, Richard H Lee, Anna Locatelli, Rocio I R Macias, Hanns-Ulrich Marschall, Martijn A Oudijk, Yael Raz, Eli Rimon, Dan Shan, Yong Shao, Rachel Tribe, Valeria Tripodi, Cigdem Yayla Abide, Ilter Yenikede, Jim G Thornton, Lucy C Chappell*, Catherine Williamson*

Summary

Background Intrahepatic cholestasis of pregnancy is associated with adverse perinatal outcomes, but the association with the concentration of specific biochemical markers is unclear. We aimed to quantify the adverse perinatal effects of intrahepatic cholestasis of pregnancy in women with increased serum bile acid concentrations and determine whether elevated bile acid concentrations were associated with the risk of stillbirth and preterm birth.



Lancet 2019; 393: 899-909
Published Online
February 14, 2019
[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)11877-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)11877-4)

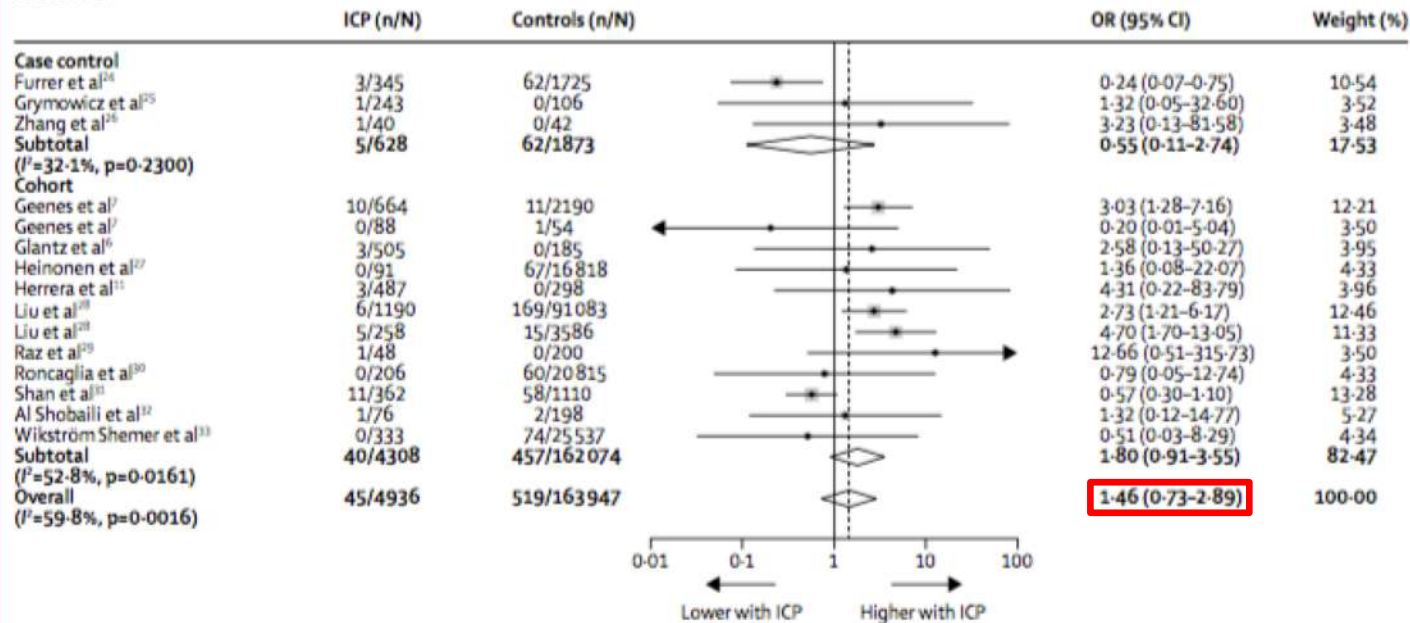
To our knowledge, no studies have been adequately powered to assess whether intrahepatic cholestasis of pregnancy-associated fetal death occurs above a certain bile acid threshold, and clinical guidelines are largely reliant upon expert consensus to determine the optimal management of affected women.^{12,13} Clinicians often recommend management ranging from surveillance to iatrogenic delivery to prevent the subsequent risk of fetal death, at gestations typically between 36 weeks and 40 completed weeks, although the evidence behind this approach is scarce.¹⁴ Certainly, early delivery is associated with short-term neonatal problems and long-term issues with impairments in educational performance shown with even early-term birth.^{15,16}

We did a systematic review and meta-analysis to quantify the adverse perinatal effects of intrahepatic cholestasis of pregnancy in women with increased serum bile acid concentrations. We also aimed to determine whether elevated bile acid concentrations were associated with the risk of stillbirth. For the first aim, we extracted

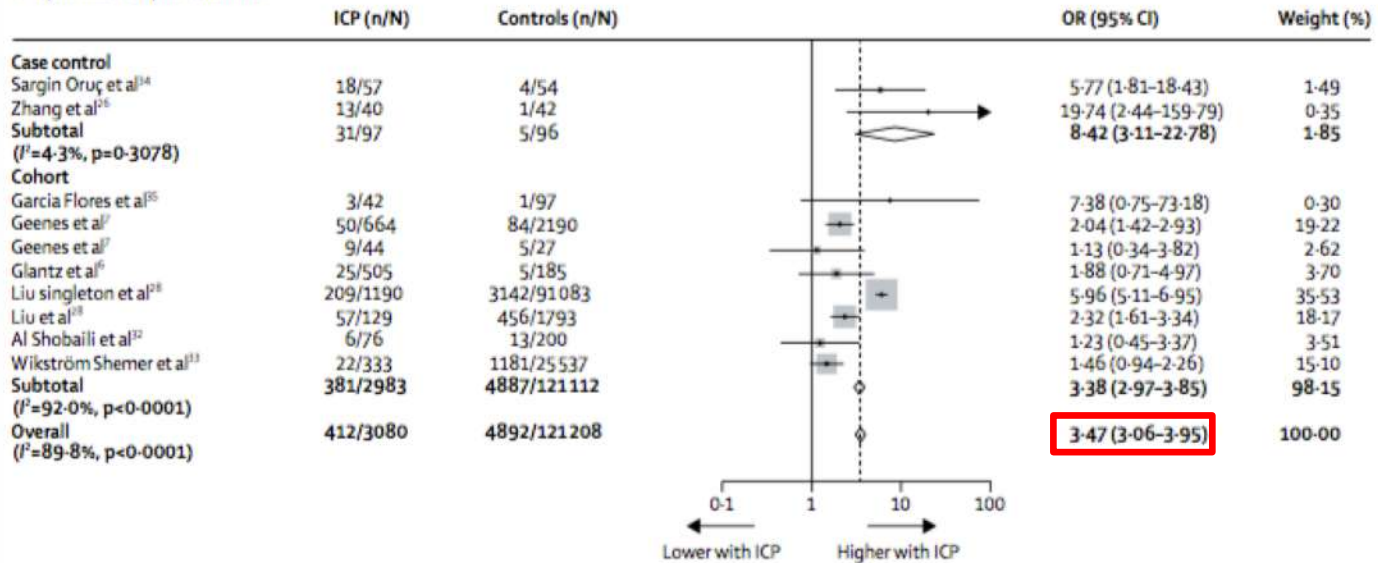
Interpretation The risk of stillbirth is increased in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy and singleton pregnancies when serum bile acids concentrations are of 100 $\mu\text{mol/L}$ or more. Because most women with intrahepatic cholestasis of pregnancy have bile acids below this concentration, they can probably be reassured that the risk of stillbirth is similar to that of pregnant women in the general population, provided repeat bile acid testing is done until delivery.

Se realizó una revisión sistemática y un metanálisis para cuantificar los efectos perinatales adversos de la colestasia intrahepática del embarazo en mujeres con concentraciones séricas de ácidos biliares aumentadas. También intento determinar si las concentraciones elevadas de ácidos biliares estaban asociadas con el riesgo de muerte fetal.

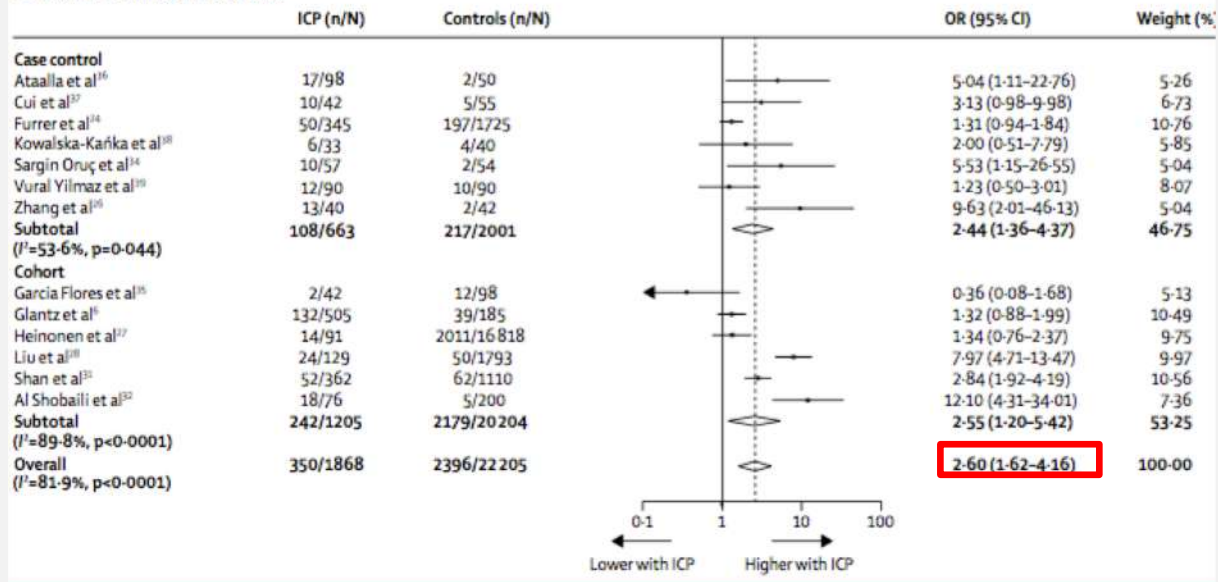
A Stillbirth

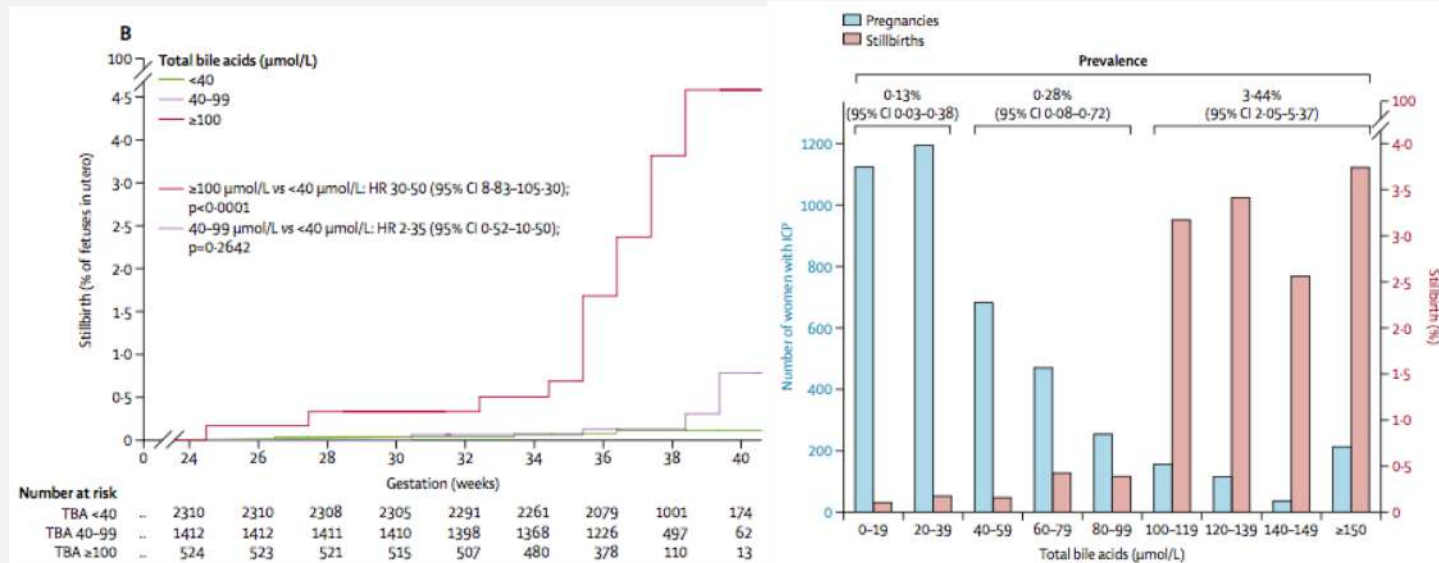


B Spontaneous preterm birth



C Meconium-stained amniotic fluid





<40 ----- 0.13%, 3/2310
 $40-100$ ----- 0.28% 4/1412
 >100 -----3.44% 18/524

AC. Ursodeoxicolico



- Origen natural que se forma en el tracto gastrointestinal a través del metabolismo bacteriano de los ácidos biliares primarios.

-Después de su administración, la concentración máxima en sangre se alcanza después de unos 30 a 60 minutos.

El mecanismo de acción de UDCA es multidireccional:

-contribuye a la descomposición de las micelas en los intestinos y reduce la tasa de absorción del colesterol

-reduce la síntesis hepática y la secreción de colesterol

-tiene un efecto colerético, tiene un efecto antiapoptótico

-corrige la cinética alterada del transporte transplacentario de ácidos biliares en embarazos complicado con CIE.

-reduce la concentración de ácidos biliares primarios en la sangre del cordón umbilical y en el líquido amniótico.

Ursodeoxycholic acid versus placebo in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy (PITCHES): a randomised controlled trial



Lucy C Chappell, Jennifer L Bell, Anne Smith, Louise Linsell, Edmund Juszczak, Peter H Dixon, Jenny Chambers, Rachael Hunter, Jon Dorling, Catherine Williamson*, Jim G Thornton*, for the PITCHES study group†

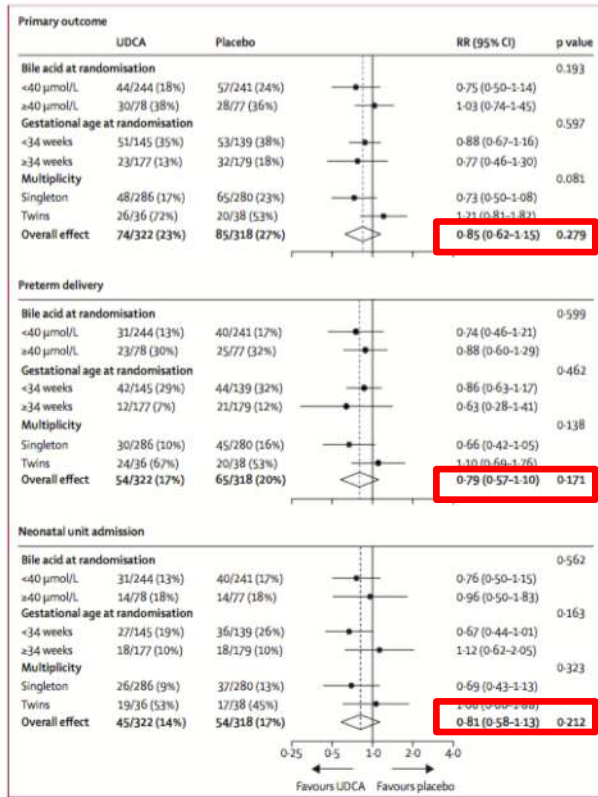


Summary

Background Intrahepatic cholestasis of pregnancy, characterised by maternal pruritus and increased serum bile acid concentrations, is associated with increased rates of stillbirth, preterm birth, and neonatal unit admission. Ursodeoxycholic acid is widely used as a treatment without an adequate evidence base. We aimed to evaluate whether ursodeoxycholic acid reduces adverse perinatal outcomes in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy.

Published Online
August 1, 2019
[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31270-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31270-X)
See Online/Comment

Estudio doble ciego, multicéntrico, aleatorizado y controlado con placebo en 33 unidades de maternidad de hospitales en Inglaterra y Gales. Se reclutaron mujeres con colestasis intrahepática del embarazo, mayores de 18 años y con una edad gestacional entre 20 semanas y 40 semanas y 6 días, con embarazo único o gemelar y sin anomalía fetal letal conocida. 605 mujeres
Los participantes fueron asignados al azar 1:1 al ácido ursodesoxicólico o al placebo, administrados en forma de dos tabletas orales al día a una dosis equivalente de 500 mg dos veces al día.



El tratamiento con ácido ursodesoxicólico no reduce los resultados perinatales adversos en mujeres con colestasia intrahepática del embarazo.

Por lo tanto, debe reconsiderarse su uso rutinario para esta afección.

Ursodeoxycholic acid in intrahepatic cholestasis of pregnancy: a systematic review and individual participant data meta-analysis

Caroline Ovadia*, Jenna Sajous*, Paul T Seed, Kajol Patel, Nicholas J Williamson, George Attilakos, Francesco Azzaroli, Yannick Bacq, Linoy Batsry, Kelsey Broom, Romana Brun-Furrer, Laura Bull, Jenny Chambers, Yue Cui, Min Ding, Peter H Dixon, Maria C Estiú, Fergus W Gardiner, Victoria Geenes, Monika Grymowicz, Berrin Günaydin, William M Hague, Christian Haslinger, Yayi Hu, Ugo Indraccolo, Alexander Juusela, Stefan C Kane, Ayse Kebapcilar, Levent Kebapcilar, Katherine Kohari, Jüратė Kondrackienė, Maria P H Koster, Richard H Lee, Xiaohua Liu, Anna Locatelli, Rocio I R Macias, Riza Madazli, Agata Majewska, Kasia Maksym, Jessica A Marathe, Adam Morton, Martijn A Oudijk, Deniz Öztekin, Michael J Peek, Andrew H Shennan, Rachel M Tribe, Valeria Tripodi, Naciye Türk Özterlemez, Tharni Vasavan, L F Audris Wong, Yoav Yinon, Qianwen Zhang, Keren Zloto, Hanns-Ulrich Marschall, Jim Thornton, Lucy C Chappell, Catherine Williamson

Summary

Background Ursodeoxycholic acid is commonly used to treat intrahepatic cholestasis of pregnancy, yet its largest trial detected minimal benefit for a composite outcome (stillbirth, preterm birth, and neonatal unit admission). We aimed to examine whether ursodeoxycholic acid affects specific adverse perinatal outcomes.

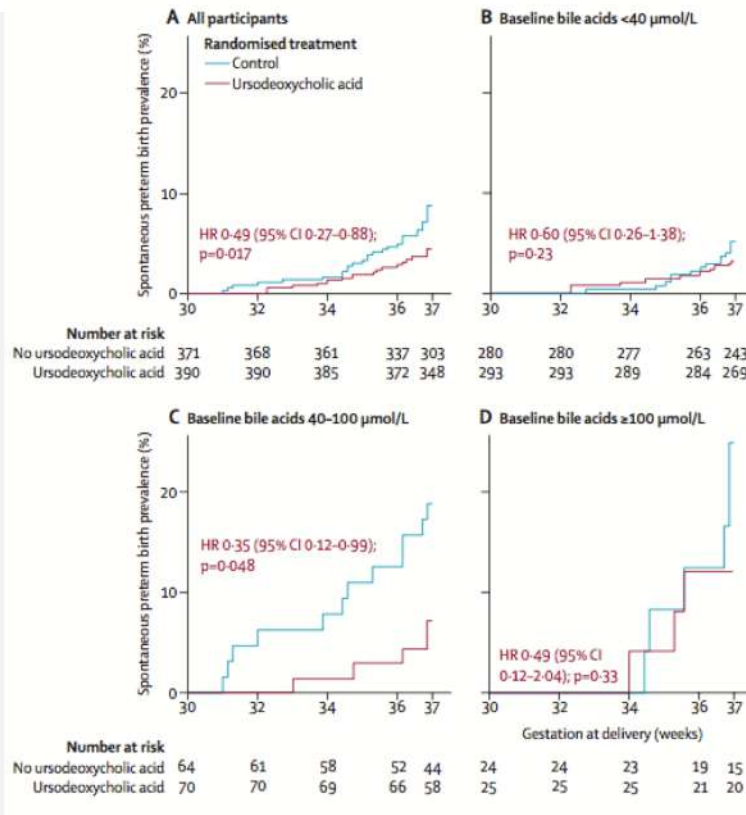


Lancet Gastroenterol Hepatol
2021; 6: 547–58

Published Online
April 26, 2021

Se utilizó los datos de la bibliografía existente para examinar si el ácido ursodesoxicólico afecta los resultados perinatales adversos, predominantemente la mortinatalidad y el parto prematuro. Se planificó utilizar datos a nivel de participantes individuales para permitir el ajuste adecuado de los factores de confusión principales y la inclusión de estudios observacionales, randomizados.

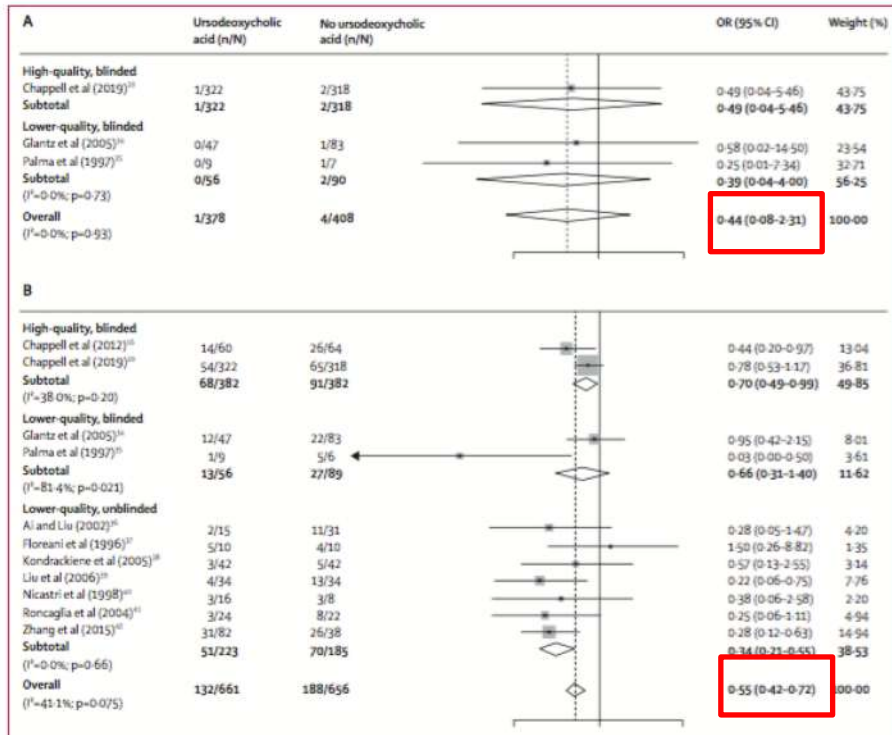
34 studies with individual participant data available included
4 randomised controlled trials
6 case-control studies
22 cohort studies
2 unpublished cohorts



-Figura A, El riesgo de parto prematuro espontáneo fue menor para las mujeres tratadas con ácido ursodesoxicólico que para las mujeres no tratadas con ácido ursodesoxicólico.

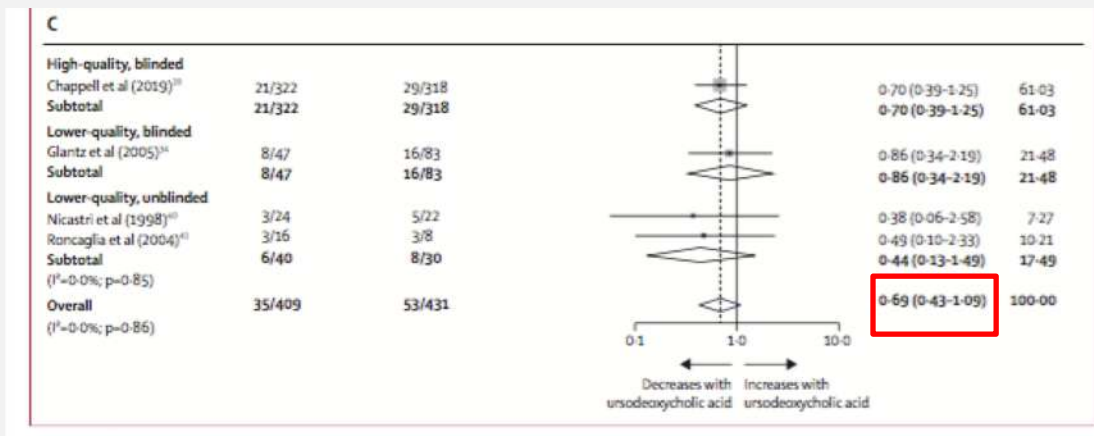
-Figura B–D, Cuando se comparó el impacto del tratamiento con ácido ursodesoxicólico con diferentes concentraciones de ácidos biliares, con ácido ursodesoxicólico se asoció significativamente con un riesgo reducido de parto prematuro espontáneo solo en aquellas con concentraciones séricas de ácidos biliares entre 40 μmol/L y 100 μmol/L

-El impacto del tratamiento con ácido ursodesoxicólico en el parto prematuro iatrogénico no fue significativo.



obito

PP Totales



PP espontaneos

El tratamiento con ácido ursodesoxicólico no tuvo un efecto significativo sobre la prevalencia de muerte fetal intrauterina en mujeres con colestasis intrahepática del embarazo, pero estuvo limitado por la baja tasa general de eventos.

Sin embargo, al considerar solo los ensayos controlados aleatorios, el ácido ursodesoxicólico se asoció con una reducción del parto prematuro, lo que proporciona evidencia del beneficio clínico del tratamiento con ácido ursodesoxicólico prenatal.

Intrahepatic cholestasis of pregnancy

Green-top Guideline No. 43 June 2022

Joanna Girling | Caroline L. Knight | Lucy Chappell | on behalf of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists

TABLE 1 Terminology for pregnant women with itching of normal skin

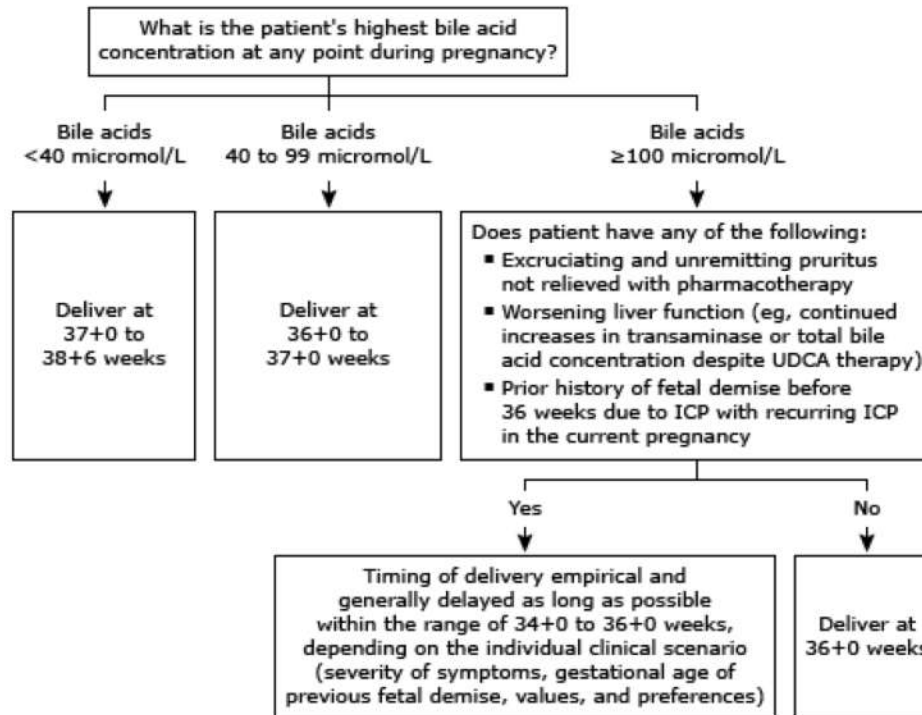
Diagnosis	Clinical features
Gestational pruritus	Itching and peak bile acid concentrations <19 micromol/L ^a
Mild ICP	Itching and raised peak bile acid concentrations 19–39 micromol/L
Moderate ICP	Itching and raised peak bile acid concentrations 40–99 micromol/L

TABLE 2 Association between peak bile acid concentration and prevalence of stillbirth in singleton pregnancy (adapted from Ovadia et al.)⁷

	Peak bile acid concentrations	Prevalence of stillbirth (with 95% CI)	Absolute numbers of stillbirths	Hazard ratio (with 95% CI)
National UK stillbirth rate from 28 weeks (2015)	–	0.29% ^a	–	–
Mild ICP	Raised bile acids 19–39 micromol/L	0.13% (0.02–0.38%)	3/2310	Referent
Moderate ICP	40–99 micromol/L	0.28% (0.08–0.72%)	4/1412	2.35 (0.52–10.50) <i>p</i> = 0.2642
Severe ICP	≥100 micromol/L	3.44% (2.05–5.37%)	18/524	30.50 (8.83–105.30) <i>p</i> < 0.0001

^a95% confidence intervals not given.

Timing of delivery in ICP



CERPO

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



FISIOPATOLOGÍA DE LA COLESTASIA ROL DE LOS TRANSPORTADORES MATERNOS Y SU MANEJO ACTUAL

Dr. Cristóbal Jacobsen Collado

Programa de Especialización Medicina Materno Fetal
Facultad de Medicina, Universidad del Desarrollo
Junio 2023