

## Alteraciones hepáticas durante el embarazo

Eduardo de Lima, Gustavo Mariño

Dentro del embarazo ocurren cambios en algunas pruebas hepáticas y éstos pueden considerarse fisiológicos. Hay elevación de fosfatasa alcalina con ascenso a 2 o 3 veces lo normal en el tercer trimestre, cayendo rápidamente en las primeras 24 horas después del parto; este aumento es secundario principalmente a una elevación en la fracción termoestable de origen placentario, cuyo papel fisiológico no es claro. La fosfatasa alcalina es producida en forma considerable por las células trofoblásticas y aparentemente alcanza la circulación materna a través de una proximidad anatómica del trofoblasto con la circulación materna en el espacio intervilloso.

No es frecuente encontrar elevaciones de las

aminotransferasas (AST y ALT). En un estudio de 304 mujeres embarazadas sanas se observó una discreta elevación en el último trimestre, también en el período del parto o en los primeros días postparto. La causa de las elevaciones de dichas enzimas y su base fisiológica, no han sido demostradas. En cuanto a la gama glutamil transferasa (GGT) hay informes contradictorios en la literatura sobre cambios en sus niveles, pero en un estudio reciente los autores concluyeron que, aunque puede haber niveles fluctuantes bajos, en general las cifras no se alteran en forma significativa durante el embarazo.

Durante el embarazo normal hay un aumento de un 40-50% del volumen minuto cardíaco (4-6); sin embargo, el flujo hepático no cambia y permanece en su nivel de 1.5/l min. Por lo tanto, dicho volumen sanguíneo hepático hacia el final de la gestación, corresponde a una fracción menor del volumen minuto cardíaco. Exceptuando algunos casos, como en el síndrome de

---

Dr. Eduardo de Lima: Profesor titular, Departamento de Medicina Interna, Facultad de Salud, Universidad del Valle; Dr. Gustavo Mariño: Residente Gastroenterología, Departamento de Medicina Interna, Facultad de Salud, Universidad del Valle, Cali.

colestasis del embarazo, los niveles de bilirrubina se mantienen en cifras normales. Los de estrógenos plasmáticos influyen sobre los diferentes procesos metabólicos y al parecer son también responsables de algunos de los cambios cutáneos observados frecuentemente en el embarazo, como el eritema palmar y las arañas vasculares que se observan en el 60% de los casos. También es posible que la vasodilatación sea responsable de estos cambios, los cuales regresan a las 4 o 6 semanas del parto.

Las enfermedades hepáticas que ocurren durante el embarazo pueden dividirse en tres categorías: a) aquellas exclusivas del embarazo, b) enfermedades intercurrentes que a su vez se presentan fuera del embarazo como la hepatitis, neoplasias, patología biliar de diversas causas, etc. y c) enfermedades hepáticas preexistentes. Dentro del primer grupo deben considerarse la colestasis del embarazo, la hiperemesis gravídica, el hígado graso agudo del embarazo y las toxemias, las cuales incluyen el síndrome de HELLP.

## Trastornos hepáticos exclusivos del embarazo

### 1. Colestasis del embarazo

La colestasis del embarazo fue descrita originalmente como un síndrome en 16 mujeres suecas, con un cuadro caracterizado por prurito e ictericia leve. Constituye la causa más frecuente de alteraciones hepáticas propias del embarazo y es la segunda causa de ictericia durante el embarazo después de la hepatitis viral. La mayor parte de los casos ocurren hacia el final del tercer trimestre, pero el 25% pueden aparecer más tempranamente. Generalmente se inicia como un prurito de intensidad variable con ausencia de ictericia inicialmente. Hay evidencia de que existe un cuadro familiar, especialmente en poblaciones en las cuales se presenta con mayor frecuencia como en Escandinavia y en Chile. También se ha visto transmisión de tipo mendeliano dominante. El 70% presentan recurrencias en embarazos subsiguientes. El estudio sugiere que las pacientes que desarrollan este síndrome durante el embarazo, o cuando reciben anovulatorios orales, presentan alteraciones en el metabolismo del estriol aunque no hay evidencia clara que demuestre que los cambios observados tengan relación con la patología del síndrome.

El cuadro puede ser reproducido en pacientes susceptibles mediante la administración de estos compuestos hormonales. A su vez, estudios en familias han demostrado que el hombre puede transmitir esta susceptibilidad a sus hijas. Hay especulación en cuanto al mecanismo por el cual los estrógenos pueden producir

colestasis e incluyen la posibilidad de cambios en la permeabilidad del epitelio biliar, una disminución de la actividad de la sodio-potasio-ATPasa de membrana, un cambio en la fluidez de la membrana, alteraciones en el metabolismo de los estrógenos para generar productos colestáticos o un cambio en los receptores de ácidos biliares. Cualquiera que sea el mecanismo, éste acarrea un bloqueo intrahepático de transporte y/o en la excreción de bilirrubina. Los cambios a nivel de las pruebas hepáticas más frecuentemente observados en este síndrome son idénticos a aquellos que se encuentran en otros procesos obstructivos de la vía biliar, ya sea intra o extrahepáticos.

En algunas ocasiones aparecen discretas alteraciones transitorias de las aminotransferasas hasta 5 a 7 veces los valores normales, pero cuando las superan, el cuadro puede confundirse con una hepatitis viral. Por el contrario, la fosfatasa alcalina se eleva hasta 7 a 10 veces el valor normal frecuentemente, con predominio de la isoenzima hepática. La ictericia generalmente es leve, con cifras de bilirrubina usualmente por debajo de 5 mg/dL. La biopsia hepática muestra generalmente colestasis leve focal.

El prurito desaparece dentro de las 24-38 horas después del parto. Por el contrario, los cambios a nivel de las pruebas de laboratorio y las alteraciones histológicas se normalizan posteriormente, en los siguientes meses. El diagnóstico puede confirmarse mediante la determinación de ácidos biliares, los cuales aumentan entre 10 y 100 veces su valor normal.

En Suecia se ha logrado un seguimiento a largo plazo hasta de 15 años, de pacientes con este síndrome y aparte de una incidencia mayor entre 1.4 y 2.3% de coledolitiasis, el pronóstico para estas pacientes es en general excelente; sin embargo, ocasionalmente puede haber casos más severos en los cuales es frecuente encontrar hepatomegalia sensible a la palpación y la presencia de esteatorrea, signo este que se correlaciona con la severidad. Hay 34 casos publicados, además de hemorragia severa postparto asociada con este síndrome. El pronóstico para el feto no ha sido tan bueno como para la madre; se describe un aumento en la presencia de partos prematuros y mortinatos con cifras hasta del 11%. La causa del aumento de las complicaciones no es clara pero puede estar relacionada con la deficiencia de vitamina K o con un aumento en la sensibilidad del miometrio en estas pacientes.

La monitoria fetal ha logrado comprobar una alta incidencia de sufrimiento fetal durante el trabajo de parto, entre el 19 y el 60% de los casos cuya causa no es clara, así como la presencia de meconio en el momento del nacimiento en el 35%. Este último aspecto ha sido atribuido por algunos autores a una estimulación de las sales biliares sobre el músculo colónico fetal. Al

combinar los estudios de Suecia y Finlandia aparece una tendencia hacia un leve aumento de la mortalidad fetal (1.7% entre 159 niños de madres con este síndrome, comparado con 0.77% de mortalidad entre 199 niños nacidos de madres sanas). Dentro del espectro de esta entidad, algunas pacientes no presentan ictericia; en ellas solamente se encuentra prurito asociado con la presencia de colestasis demostrada bioquímicamente; se reserva el término prurito gravidarum para estos casos a diferencia del síndrome de ictericia colestática, cuando la ictericia es evidente.

**Tratamiento.** Este se enfoca hacia el manejo de los síntomas; el prurito puede responder a la administración de colestiramina, así como al empleo del fenobarbital. Otros autores han utilizado hipnóticos con algunos resultados, ya que el prurito nocturno puede ser la manifestación más desagradable. En casos de ictericia y colestasis prolongada, se recomienda la administración de vitamina K, especialmente hacia el término del embarazo. También se ha empleado la S-adenosil-L-metionina en pocos casos. El compuesto produce una metilación de fosfolípidos y al parecer antagoniza algunos de los efectos colestáticos de los estrógenos en humanos.

En un estudio pequeño aleatorio, el prurito y las pruebas hepáticas mejoraron significativamente en seis mujeres a las cuales se les administraron dosis altas por vía endovenosa de S-adenosil-metionina por periodos hasta de tres semanas, comparado con 12 pacientes, las cuales recibieron dosis menores o un placebo. Un informe preliminar de los mismos investigadores sugiere que la administración oral de dicho compuesto previno el desarrollo de anomalías en las pruebas hepáticas en cuatro mujeres con historia de colestasis del embarazo, a las cuales se les administró un compuesto estrogénico por vía oral. Hay reservas en cuanto al efecto de la S-adenosil-metionina sobre el feto.

Con relación al manejo obstétrico, se recomienda monitoria fetal intensiva incluyendo amniocentesis para determinación de meconio e inducción del parto a término o con índice de maduración de lecitina/esfingomielina, con lo cual se ha reducido la mortalidad perinatal al 3.5% en la serie de Fisk.

## 2. Hiperemesis gravídica

Esta entidad no es considerada una enfermedad hepática, pero con frecuencia ocurren alteraciones en dicha función en pacientes severamente afectadas. En dos estudios publicados en pacientes que requirieron hospitalización por deshidratación y pérdida de peso, se presentaron alteraciones en la función hepática e ictericia, al menos en 40% de los casos. Los cambios en la función hepática ocurren después del comienzo

del cuadro y pueden ser: ictericia, orinas oscuras y ocasionalmente prurito. Se observa un aumento moderado en las cifras de aminotransferasas hasta de dos a tres veces los valores normales, en aproximadamente 50% de los casos. A su vez, la fosfatasa alcalina se eleva en un número menor de pacientes. La excreción de BSP, la cual es un indicador muy sensible de capacidad hepática para transporte de aniones, se encuentra severamente alterada en pacientes con anomalías en la función hepática y en hiperemesis, comparado con pacientes embarazadas controles. La autopsia practicada en 19 pacientes que fallecieron como consecuencia de una hiperemesis gravídica, seis de las cuales presentaban ictericia, demostró la presencia de cantidad excesiva de pigmento en áreas centrilobulillares sin necrosis. También se encontraron depósitos de grasa en cantidad moderada en forma de vacuolas grandes, usualmente en hepatocitos centrilobulillares en 12 de estas pacientes. En algunos casos, la biopsia hepática ha demostrado la presencia de colestasis, pero la mayor parte de las biopsias son normales. La etiología de las alteraciones hepáticas en este síndrome es desconocida, pero puede estar relacionada aparentemente con deshidratación y defectos nutricionales. Las anomalías en la función hepática en general son benignas y sin implicaciones clínicas importantes. En las pacientes que han fallecido con el síndrome, la causa de la muerte ha sido inanición y deshidratación y no falla hepática. Si se logra controlar el vómito adecuadamente, las alteraciones hepáticas mejoran rápidamente, usualmente en el curso de pocos días, aunque el cuadro puede aparecer nuevamente en embarazos posteriores.

Recientemente, Moraly describe un grupo de pacientes con hiperemesis gravídica en las cuales se observó una relación directa entre niveles elevados, de cetonuria y la presencia de alteración de aminotransferasas, sugiriendo lógicamente un grado más severo de inanición y deshidratación. Los hallazgos refuerzan el concepto de que la inanición y deshidratación son factores importantes en el desarrollo de alteraciones hepáticas en esta entidad.

## 3. Hígado graso agudo en el embarazo

Es una entidad poco frecuente, idiopática, la cual se presenta en el tercer trimestre del embarazo con alta mortalidad materna y fetal. Fue descrita inicialmente por Stander y Caden y posteriormente por Sheehan en 1940, en seis pacientes. Se han documentado casos en múltiples países del mundo, incluyendo Colombia. Hasta la década del 70, la mortalidad tanto materna como fetal llegaba al 85%. El diagnóstico temprano que conlleva a una terminación rápida del embarazo ha logrado una reducción considerable de mortalidad fetal

y materna a 23 y 18%, respectivamente. Hasta 1980 se habían publicado menos de 100 casos con un estimativo de incidencia de un caso por un millón de embarazos. Entre los años 80 y 85 se publicaron 45 casos adicionales en la literatura, con una incidencia de uno por cada 13.628 partos. La causa más probable del aumento en la incidencia se debe al hecho de que la enfermedad se ha reconocido con mucha más precisión que antes. El cuadro se presenta con mucha más frecuencia en primíparas, especialmente en embarazos gemelares con fetos de sexo femenino; sin embargo, puede ocurrir en otras circunstancias y hay un caso publicado, el cual se presentó en el duodécimo embarazo. Su aparición es mucho más común después de la semana 33, pero aun desde la semana 30. El tiempo de aparición es igual a los casos de toxemia y como en ella el hígado graso se asocia frecuentemente con edema periférico, hipertensión y proteinuria. La característica histológica principal es la infiltración de hepatocitos centrilobulillares con grasa en forma de microvesículas, la cual se hace evidente con la coloración de aceite rojo. El cuadro histológico es muy semejante al que se encuentra en el síndrome de Reye, en la enfermedad del vómito de Jamaica, en los casos de hepatotoxicidad por ácido valproico y tetraciclina y en pacientes con deficiencias de cadenas media y larga de acil-CoA dehidrogenasa. A este grupo de entidades se le ha denominado esteatosis microvesicular hepática y ellas comparten muchos aspectos clínicos y de laboratorio. Ciertamente, el cuadro no es infeccioso ni hereditario y tradicionalmente se ha manifestado que la enfermedad no recurre en embarazos siguientes; sin embargo, recientemente se han publicado dos casos de recurrencia en embarazos subsiguientes.

Kaplan, clásicamente, ha dividido los pacientes con esta entidad en dos grupos: temprano y tardío; en el primer caso no hay alteraciones de la coagulación, mientras en el tardío ya se manifiestan y aparecen signos de falla hepática. Además, recomienda estar alerta, durante el tercer trimestre, a la aparición de síntomas sugestivos y, en dicho caso, solicitar tempranamente aminotransferasas. Estos síntomas incluyen manifestaciones no específicas, como náuseas, vómito, en ocasiones dolor abdominal en hipocondrio derecho o epigastrio, ictericia, sangrado en diferentes formas y en casos tardíos con manifestaciones de encefalopatía hepática. Hay un caso descrito de ruptura hepática asociada con hígado graso agudo del embarazo. Frecuentemente hay leucocitosis y trombocitopenia. Los casos en los cuales no hay alteraciones de los mecanismos hemostáticos se consideran tempranos y se recomienda en ellos llevar a cabo una biopsia hepática para confirmar el diagnóstico y proceder rápidamente a la interrupción del embarazo. Asimismo, en

pacientes en las cuales ya hay alteraciones de la coagulación que contraindiquen la biopsia hepática, se recomienda la misma conducta de terminación del embarazo habiéndose logrado una marcada disminución en la mortalidad materno infantil.

Recientemente se ha descrito el empleo de la tomografía computarizada en el diagnóstico de esta entidad. Los hallazgos a nivel de la tomografía computarizada secundarios a infiltración grasa focal, son específicos. También puede emplearse el ultrasonido, pero es menos específico y menos sensible que la tomografía computarizada. La concentración normal de grasa en el hígado, estimada en 5%, aumenta hasta 50% en el hígado graso. La tomografía computarizada puede detectar cambios desde 20%. Por lo tanto, no permite llegar al diagnóstico cuando las cifras de grasa son inferiores a este nivel. La especificidad de la resonancia para cambios de infiltración grasa no es muy alta y se considera inferior a la tomografía computarizada.

Una ventaja muy clara en el empleo de la resonancia magnética es que ésta no representa radiación para la madre y el feto. Ciertamente, el uso de estas técnicas no invasivas abre una nueva posibilidad diagnóstica en el armamentario para el diagnóstico de esta entidad.

**Tratamiento.** El pilar fundamental del manejo de esta entidad es la detección temprana, con lo cual está indicada la interrupción del embarazo, tanto en los casos tempranos como en los tardíos; en lo posible con una adecuada hidratación y corrección de trastornos electrolíticos y de coagulación incluyendo transfusión de sangre total y plasma para controlar la hemorragia.

### **Alteraciones hepáticas relacionadas con la toxemia del embarazo**

La preeclampsia es una entidad frecuente, que se encuentra en 5-10% de todos los embarazos y puede involucrar múltiples órganos, entre ellos el hígado, presentándose en éste un espectro de manifestaciones que van desde necrosis hepatocelular leve, hasta la ruptura hepática. Otras alteraciones importantes y que pueden relacionarse con el compromiso hepático incluyen la falla renal, coagulopatía, anemia hemolítica microangiopática y necrosis isquémica en parches de muchos tejidos.

El hígado se ve involucrado en aproximadamente 50% de las mujeres con preeclampsia y este compromiso puede ser la causa de muerte en la quinta parte de las pacientes con eclampsia. Actualmente, la opinión de algunos autores es que la preeclampsia se manifiesta en el hígado como una de las enfermedades de infiltración grasa microvesicular, representando así una

de las manifestaciones del espectro de esta entidad que en el extremo más severo se denomina hígado graso agudo del embarazo. Una de las pruebas de ello es el hallazgo reciente de que la densidad de grasa hepatocelular se correlaciona positivamente con el ácido úrico y con la trombocitopenia. Inclusive hay dificultad en el diagnóstico diferencial con el hígado graso agudo por ocurrir ambas entidades en el tercer trimestre, más frecuentes en embarazos gemelares y en nulíparas.

La intensidad del daño hepático se correlaciona con la alteración de las pruebas de función hepática. Estas incluyen elevación de aminotransferasas mayor de cinco veces y que puede alcanzar 100 veces su valor normal y además un aumento de fosfatasa alcalina. Las bilirrubinas generalmente no superan el nivel de 6 mg/dL.

#### **Histopatología hepática**

La lesión histopatológica del hígado en preeclampsia tiene las siguientes características:

1. Depósitos de fibrina a lo largo de los sinusoides, en los tractos portales y arteriolas hepáticas.
2. Hemorragia periporuil y del tracto portal.
3. Necrosis isquémica, usualmente focal, que aumenta según la severidad del cuadro.

En los casos severos llama la atención las grandes áreas de necrosis y hematomas que se hacen visibles en el parénquima hepático o en la región subcapsular.

Debe resaltarse la ausencia de reacción inflamatoria. La presencia de necrosis centrizonal representa usualmente un cuadro de choque.

#### **Síndrome de Hellp**

Se trata de una entidad que probablemente representó el punto medio del espectro del compromiso hepático en preeclampsia. Fue descrito por Weinstein en 1982. Las características clínicas típicas de ella son la presencia de hemólisis, elevación de enzimas hepáticas y recuento de plaquetas bajo. La elevación de bilirrubina es secundaria al proceso de necrosis hepatocelular; la trombocitopenia es ocasionada por el daño del endotelio vascular que ocurre en la preeclampsia, lo cual precipita depósito de plaquetas y fibrina; y la hemólisis en el caso típico de la preeclampsia severa se debe a anemia hemolítica microangiopática. El cuadro clínico de esta entidad usualmente se presenta antes del embarazo a término, es decir, menos de 36 semanas y en 90% de los casos con malestar, dolor epigástrico o en el cuadrante superior derecho y en la mitad de ellos con náusea y vómito. En algunos pacientes se manifiesta con los síntomas de un cuadro de tipo viral. La hipertensión y proteinuria, que usualmente son las claves diagnósticas de la preeclampsia, pueden estar ausentes o ser leves y el

cuadro se hace manifiesto únicamente por la sintomatología descrita antes, por lo cual aun en ausencia de estas dos pistas clínicas (hipertensión y proteinuria) se debe tener un alto índice de sospecha en pacientes sintomáticas y solicitar las pruebas de laboratorio correspondientes.

El pronóstico del síndrome de Hellp afecta más que todo al feto, con una mortalidad alta, debida en especial a insuficiencia placentaria y a hipoxia fetal. La mortalidad materna en este síndrome es baja (2.4%), con el manejo adecuado.

**Tratamiento.** Este involucra un recuento frecuente de plaquetas y control de las pruebas hepáticas. Además, se debe hacer el manejo propio de la eclampsia o preeclampsia, que incluye antihipertensivos, sulfato de magnesio, expansión de volemia y terminación del embarazo a la mayor brevedad posible, de acuerdo con los parámetros de madurez fetal. El uso de esteroides en esta entidad no ha demostrado hasta ahora que produzca un beneficio claramente determinado.

#### **Hemorragia hepática**

Esta es la complicación hepática más importante que ocasiona mortalidad a pacientes con preeclampsia y eclampsia y típicamente afecta a las multigrávidas. Se ha descrito con mayor frecuencia desde el desarrollo de la tomografía computarizada. Cuando se ha practicado TAC en forma rutinaria a pacientes embarazadas con dolor en el cuadrante superior derecho, se ha encontrado la presencia de hematomas hepáticos en 1-2% de los casos. En aproximadamente la mitad, el cuadro conlleva a choque y generalmente esto se debe a ruptura hacia la cavidad peritoneal. La hemorragia hepática es probablemente debida a una necrosis hepática confluyente secundaria a la preeclampsia, ya que se correlaciona con los hallazgos histológicos típicos descritos en hígado de preeclampsia en 92% de los casos.

El diagnóstico diferencial de este cuadro es con otras entidades abdominales, tales como el abrupcio de placenta, la ruptura de un adenoma hepático, la perforación de viscera abdominal, infarto intestinal, pancreatitis con coledoclitiasis o una colecistitis aguda. El diagnóstico se hace de la manera más fidedigna con la tomografía computarizada, la cual es el método más específico y sensible para detectar hematoma y ruptura hepática.

Dentro del manejo de estas pacientes se debe hacer énfasis en el soporte hemodinámico, el cual usualmente es el factor vital en la supervivencia de estos casos. Cuando se necesitan volúmenes grandes de transfusiones, debe sospecharse una ruptura a cavidad y en todos ellos debe llevarse la paciente a cirugía, mientras que

cuando el manejo de la volemia es fácil y no se sospecha ruptura hacia la cavidad peritoneal, el manejo médico es suficiente.

En casos de necrosis extensa y hematoma que han persistido por un período prolongado, éstos pueden servir como nido para la formación de absceso hepático. En estos casos está indicado el drenaje e incluir antibióticos que cubran posibles gérmenes anaerobios.

### **Enfermedades hepáticas no exclusivas del embarazo**

#### **Hepatitis**

Entre las enfermedades hepáticas que pueden coincidir en el embarazo debe considerarse la hepatitis viral, la cual constituye la causa más común de ictericia durante esta época. La más frecuente es la hepatitis A, cuyo virus no es teratogénico; tampoco se han documentado casos de transmisión vertical. Sin embargo, se asocia con aumento en la aparición de parto prematuro. A su vez, la mortalidad neonatal también es alta.

Las manifestaciones clínicas de la hepatitis viral no se alteran con el embarazo y son semejantes a las de otras pacientes. En los casos de hepatitis B, la transmisión vertical, o sea aquella que ocurre de madre a niño en el momento del parto, es muy alta y aun mayor si la madre es portadora de antígenos E; en dicha circunstancia alcanza 90%. Por ello recomendamos la determinación de antígeno de superficie (AgSHB) como examen de rutina en pacientes embarazadas. Cuando este antígeno es positivo, el niño debe recibir inmunoprofilaxis, idealmente entre las primeras 12 a 24 horas con inmunoglobulina hiperinmune y vacuna para virus B. La inyección de inmunoglobulina hiperinmune previene la infección en el niño en 70% de los casos, por el contrario, la combinación de ésta con la vacuna aumenta esta prevención hasta 90-95%.

#### **Alcohol**

La ingestión de alcohol durante el embarazo puede acarrear compromiso fetal, incluyendo el denominado síndrome alcohólico fetal. Este cuadro comprende malformaciones congénitas, tales como anomalías faciales, retardo en el crecimiento y también alteraciones en el sistema nervioso central. En algunos casos se han demostrado cambios en la función hepática. En cinco niños estudiados se encontró hepatomegalia y elevación de aminotransferasas y fosfatasa alcalina. La histología fue anormal en todos los casos con grados variables de infiltración grasa, degeneración centronal de hepatocitos, esclerosis perivenular, fibrosis portal y perisinusoidal y proliferación de canalículos biliares. Uno de los niños afectados desarrolló cirrosis hepática

y várices esofágicas a los ocho años de edad.

Las pacientes con enfermedad hepática crónica pueden presentar frecuentemente disminución en la fertilidad. En los casos de hepatopatía alcohólica es usual encontrar alteraciones gonadales irreversibles con amenorrea e infertilidad.

#### **Hepatitis crónica**

En siete mujeres con hepatitis crónica persistente probablemente de origen autoinmune, se llevó a cabo un seguimiento durante 3 a 8 años. En los siete casos se presentó por lo menos un embarazo en cada una de ellas sin complicaciones hepáticas, con embarazos a término y partos normales. Asimismo, con la terapia inmunosupresora se ha logrado una mayor sobrevivencia en pacientes con hepatitis crónica activa de origen autoinmune; algunas de ellas han logrado quedar en embarazo. En general, estas pacientes con tratamiento inmunosupresor toleran los embarazos relativamente bien. Pueden encontrarse, sin embargo, algunas alteraciones en las pruebas hepáticas sobre todo de bilirrubina y fosfatasa alcalina. Estos cambios en general regresan después del parto. En dos casos se observó una exacerbación de la enfermedad hepática durante el embarazo, la cual respondió a un incremento en la dosis de esteroides; otras dos mujeres que no estaban recibiendo terapia inmunosupresora desarrollaron falla hepática y murieron.

Sin embargo, como no hay estudios controlados al respecto, se desconoce si la evolución desfavorable en estos casos representa un efecto nocivo del embarazo sobre la enfermedad hepática existente previamente. Las implicaciones para el feto son mucho más frecuentes que para la madre. En 42 pacientes con hepatitis crónica activa se presentaron siete abortos espontáneos y siete muertes perinatales. Los niños que sobrevivieron no tuvieron complicaciones posteriores. Al parecer con el uso de terapia inmunosupresora se cree que mujeres con hepatitis crónica activa de origen autoinmune pueden llevar a cabo embarazos y partos normales en muchos casos.

#### **Cirrosis**

Hasta el momento se han publicado solamente dos casos de embarazos en pacientes con hepatitis crónica activa y cirrosis secundaria a virus B. En ambos casos se presentó deterioro de la función hepática y muerte. Uno de los niños nació vivo, aunque prematuro; el otro murió durante la gestación.

En presencia de cirrosis hepática no es frecuente que ocurran embarazos, aunque se han publicado embarazos en 115 pacientes con cirrosis de etiología variable.

Es difícil evaluar el riesgo real de complicaciones

hepáticas durante el embarazo. Se han encontrado alteraciones de fosfatasa alcalina y bilirrubina en 30-40% de mujeres cirróticas, pero en el 70% de ellas dicho valor regresó a lo normal después del parto. Se cree que en parte estas anomalías observadas reflejan simplemente los cambios de colestasis que ocurren durante el embarazo. Sin embargo, la morbi-mortalidad materna es alta en pacientes cirróticas (10.5% en los 115 casos publicados). Es frecuente encontrar ictericia, ascitis, encefalopatía hepática y hemorragia posparto. Las muertes maternas son secundarias principalmente a hemorragia gastrointestinal por várices esofágicas. Asimismo, la falla hepática es responsable del resto de las muertes, pero al mismo tiempo, la morbi-mortalidad de pacientes cirróticas durante el embarazo puede no ser muy diferente a la observado normalmente en estas mujeres fuera del embarazo.

La presencia de aborto espontáneo, parto prematuro y muerte perinatal es mayor en mujeres cirróticas. Los niños que sobreviven generalmente tienen buena evolución posterior. Las mortalidad perinatal y otras complicaciones del feto pueden ser secundarias al menos parcialmente, a descompensación hepática de la madre con alteraciones metabólicas. La hiperbilirrubina materna es una causa posible y teóricamente puede producir kernicterus en el útero. Hay dos casos bien documentados de hiperbilirrubinemia materna (16 y 33 mg/dl), en los cuales los niños nacieron severamente icterícos debidos a la transmisión placentaria de bilirrubina no conjugada. Ambos niños tuvieron sufrimiento fetal *in utero*, requirieron múltiples exsanguinotransfusiones después del nacimiento y presentaron complicaciones variadas durante los primeros días de vida. Uno de los niños presentó manifestaciones neurológicas de kernicterus. Ambos niños evolucionaron bien posteriormente sin alteraciones en la función neurológica. Es recomendable que se lleve a cabo una monitoria muy cuidadosa en los fetos de madres cirróticas y considerar inducción temprana del parto cuando hay signos de sufrimiento fetal y/o la presencia de hiperbilirrubina materna severa.

#### **Enfermedad de Wilson**

En la enfermedad de Wilson la terapia con agentes quelantes ha mejorado considerablemente la sobrevida de estas pacientes. Algunas de ellas han logrado embarazos a término. Es frecuente encontrar en pacientes con esta entidad aún no tratada, la presencia de amenorrea, infertilidad y abortos espontáneos, en parte secundarios a las altas concentraciones de cobre en los tejidos y a las alteraciones hepáticas; el tratamiento con los agentes descritos mejora las posibilidades de fertilidad. En los casos en que esté presente la cirrosis se observa un aumento de la morbi-mortalidad materna y fetal.

#### **Hiperbilirrubinemias familiares**

El efecto del embarazo sobre las hiperbilirrubinemias familiares es variable. En el caso del síndrome de Gilbert no se observan cambios secundarios al embarazo.

Este síndrome se caracteriza por el aumento de bilirrubina indirecta. Por el contrario, en los síndromes de Dubin-Johnson y de Rotor el predominio es a expensas de bilirrubina directa. Los niveles de bilirrubina aumentan considerablemente, especialmente durante el tercer trimestre en el síndrome de Dubin-Johnson, pero no en el de Rotor. Se describe una asociación entre abortos y mortinatos en pacientes con el síndrome de Dubin-Johnson. El embarazo o el empleo de anovulatorios orales producen frecuentemente un aumento de dos a dos y media veces de la cifras de bilirrubina en pacientes con esta entidad. Sin embargo, los niveles de ácidos biliares permanecen normales. A pesar de la ictericia, no es frecuente encontrar prurito durante las alteraciones secundarias a la colestasis en el síndrome de Dubin-Johnson. La exacerbación transitoria del síndrome durante la gestación al parecer es secundaria a los efectos colestáticos de los estrógenos que se agregan a las alteraciones en la excreción canalicular de bilirrubina conjugada presentes en esta entidad.

#### **ABSTRACT**

During pregnancy, biochemical evaluation of the liver is affected in many significant ways. Alkaline phosphatase increases in the third trimester and rapidly returns to the normal limits after delivery. This increase is clearly secondary to the placental isoenzyme. AST and ALT are usually normal and GGTP doesn't changes significantly. Hepatic flow remains unchanged and estrogen levels increase leading to several metabolic and cutaneous changes, such as hepatic palms and systemic vasodilatation. Liver diseases that occur during pregnancy can be classified as follows: a) Entities exclusive of pregnancy, b) Pregnancy associated diseases, and c) Previous liver diseases.

The first group included: 1. Cholestasis of pregnancy, described mainly in Scandinavian and Chilean women and characterized by pruritus in the third trimester, biochemical evidence of cholestasis, increased frequency of cholelithiasis and fetal problems. The entity usually recurs in other pregnancies or during exposure to estrogens. Prognosis is good and the patient improves rapidly after delivery. Several reports have shown that s-Adenosyl-Methionine can be effective. 2) Hyperemesis gravidarum, characterized by protracted vomiting associated to significant malnutrition. Liver function tests are usually abnormal and the liver biopsy shows no specific changes. Prognosis is usually good

and most of the patients improved spontaneously. 3) Acute fatty liver, is one of the causes of liver failure during the third trimester and is associated with a very high maternal mortality. Clinically the patient presents with encephalopathy, biochemical evidence of liver failure and microvesicular fat in the liver. Prognosis is good if detected early, and the correct treatment is interruption of pregnancy. 4) Hepatic abnormalities related to toxemia such as: fibrin deposits along the hepatic sinusoids, portal and periportal hemorrhages and in severe cases ischemic necrosis in focal areas. Spontaneous hepatic rupture and the Hellp syndrome (hemolysis, liver enzyme abnormalities and low platelets) have been described.

The second group is associated with the following entities: 1) Viral hepatitis, the most common cause of jaundice in pregnancy Hepatitis A being the most frequent, and associated with prematurity and neonatal mortality. Vertical transmission doesn't occurs. Hepatitis B is also seen, and clearly associated with vertical transmission in the third trimester. When the mother is HBeAg positive the risk of transmission is about 90%. In order to prevent neonatal infection hepatitis B vaccine and gammaglobulin must be administered to the newborn in the first 12 hours. Efficacy is more than 90%. Alcohol intake during pregnancy is associated with the fetal-alcohol syndrome and cirrhosis in general is a common cause of infertility in women, usually causes decompensation with increase frequency of bleeding varices and ascites. Finally familiar hyperbilirubinemias are frequently aggravated, with elevation of bilirubin in the Dubin-Johnson syndrome.

#### BIBLIOGRAFIA

1. **Adams RH, Gordon J, Combes B.** Hyperemesis gravidarum. I. evidence of hepatic dysfunction. *Obstet Gynecol* 1968; **31**: 659.
2. **Adlercreutz H, Tik kane MJ, Witchmann K, Svanborg A, Anberg A.** Recurrent jaundice of pregnancy. N. quantitative determination of urinary and biliary estrogens, including studies in pruritus gravidarum. *L'Erp Endocrinol Metab* 1974; **38**: 51 -57.
3. **Ahola SJ, Lyman BT, Hogan AF, Schimd RE.** Acute fatty liver of pregnancy: increased survival by early recognition and aggressive therapy. *Diagn Gynecol Obstet* 1982; **4**: 69-74.
4. **Alexander J, Cuéllar RE, Van Thiel DH.** Toxemia of pregnancy and the liver. *Seminario in Liver Disease* 1987; **7**: 55-58.
5. **Anday EK, Cohen A.** Liver disease associated with pregnancy. *Ann Clin Lab Science* 1989; No. 4 20: 233-238.
6. **Barhanmanesh F, Haghighi P.** Pregnancy in patients with cirrhosis of the liver. *Obstet Gynecol* 1990; **36**: 315.
7. **Barton JR, Sibal BM, Mabie WC, Shanklin DR.** Recurrent acute fatty liver of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1990; **163**: 534-538.
8. **Beasley RP, Hwang LY, Lee G CY et al.** Prevention of perinatally transmitted hepatitis B virus infections with hepatitis B immunoglobulin and hepatitis B vaccine. *Lancet* 1983; **2**: 1099.
9. **Beasley RP, Hwang LY, Stevens CF, et al.** Efficacy of hepatitis B immunoglobulin for prevention of perinatal transmission of hepatitis B. Virus carrier state: final report of a randomized double-blind, placebo-controlled trial. *Hepatology* 1983; **3**: 135.
10. **Berg B, Petersohn L, HeimG, Trydingt N.** References values for serum components in pregnant women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1984; **63**: 583-586.
11. **Bernau J, Degott C, Noel O, Rueff B, Benhamou JP.** Non fatal acute fatty liver of pregnancy. *Gut* 1983; **24**: 340-344.
12. **Bourgeois C, Olson L, Comer D et al.** Encephalopathy and fatty degeneration of the viscera. A clinicopathologic analysis of 40 cases. *Am J Clin Pathol* 1971; **56**: 558.
13. **Brazy JE, Grimm JK, Little VA.** Neonatal manifestations of severe maternal hypertension occurring before the thirty sixth week of pregnancy. *J Pediat* 1982; **100**: 265.
14. **Britton RC.** Pregnancy and esophageal varices. *Am J Surg* 1982; **143**: 421.
15. **Brown HJ.** Splenorenal shunt during pregnancy. *Am Surg* 1971; **37**:441.
16. **Burroughs AK, Seong NH, Dojcinov DM, Scheuer PJ, Sherlock S VP.** Idiopathic acute fatty acid liver of pregnancy in 12 patients. *QJM Med* 1982; **51**: 481-497.
17. **Carlisle WR.** The liver and pregnancy. *Alabama Medicine, The Journal of MASA*, Sep. 1987: 32-34.
18. **Case records of the Massachusetts General Hospital (Case 4-1981).** *New Eng J Med* 1981; **304**: 216-224.
19. **Chattopadhyay TK, Kapoor VK, Iyer KS et al.** Successful splenorenal shunt performed during pregnancy. *JPN J Surg* 1984; **14**: 405.
20. **Chatwani A, Schwartz R.** A severe case of hyperemesis gravidarum. *Am J Obstet Gynecol* 1982; **143**: 964.
21. **Cheng YS.** Pregnancy in liver cirrhosis and/or portal hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 1977; **128**: 812.
22. **Choudhury KL, Chogtu L.** Chronic active hepatitis and pregnancy. *J Indian Med Assoc* 1974; **63**: 196.
23. **Cohen L, Lewis C, Aris IM.** Pregnancy, oral contraceptives and chronic familial jaundice with predominantly conjugated hyperbilirubinemia (Dubin-Johnson syndrome). *Gastroenterology* 1972; **62**: 1182-1190.
24. **Combes B, Adams RH, Gordon J et al.** Hyperemesis gravidarum. II. alterations in sulfobromophthalein sodium removal mechanisms from blood. *Obstet Gynecol* 1968; **31**: 665.
25. **Combes B, Whalley PJ, Adams RH.** Tetracycline and the liver. In: Popper H, Schaffner F, eds. *Progress in liver disease*. New York, Grune & Stratton 1972; **4**: 589.
26. **Cotton DB, Brock BJ, Schiffrin BS.** Cirrhosis and fetal hyperbilirubinemia. *Obstet Gynecol* 1981; **57** (Suppl): 25S.
27. **Cunningham FG, Lowet T, Guss S et al.** Erythrocyte morphology in women with severe preeclampsia and eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1985; **153**: 358.
28. **Cunningham FG, MacDonald PC, Grant NF eds.** *Williams Obstetrics* 18th. ed. Norwalk: Appleton and Lange, 1989: 129-162.
29. **Davies MH, Wilkinson SP, Hanid MA et al.** Acute liver disease with encephalopathy and renal failure in late pregnancy and the early puerperium: a study of fourteen patients. *Br J Obstet Gynaecol* 1980; **87**: 1005-1014.
30. **Di Padova C, Tritapepe R, Cammareri G et al.** S-adenosyl-L-methionine antagonizes ethynylestradiol-induced bile cholesterol supersaturation in humans without modifying the estrone plasma kinetics. *Gastroenterology* 1982; **82**: 223.
31. **Dizoglio JA, Cardillo E.** The Dubin-Johnson syndrome and pregnancy. *Obstet Gynecol* 1973; **42**: 560-563.
32. **Ebert EC, Sun EA, Wright SH et al.** Does early diagnosis and delivery in acute fatty liver of pregnancy lead to improvement in maternal and infant survival? *Dig Dis Sci* 1984; **29**: 453-455.
33. **Farine D, Newhouse J, Owen J, Fox HE.** Magnetic resonance imaging and computed tomography scan for the diagnosis of acute fatty liver of pregnancy. *Am J Of Perinat* 1990; **7**: 316-318.
34. **Fisk NM, Storey GN.** Fetal outcome in obstetric cholestasis. *British Journal Obstetrics Gynaecology* 1988; **9S**: 1137-1143.
35. **Freund B, Arvan DA.** Clinical biochemistry of preeclampsia and related

- liver diseases of pregnancy: a review. *Clin Chim Acta* 1990; **191**:123-152.
36. **Frezza M, Pozzato G, Chiesa L et al.** Reversal of intrahepatic cholestasis of pregnancy in women after high dose S-adenosyl-L-methionine administration. *Hepatology* 1984; **4**: 274.
  37. **Frezza M, Tritapepe R, Di Padova C.** S-adenosylmethionine and hepatobiliary function in women with previous intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Hepatology* 1986; **6**: 1144.
  38. **Friedlander P, Osler M.** Icterus and pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1977; **4**: 297-317.
  39. **Furhoff AK, Hellstrom K.** Jaundice in pregnancy. A follow-up study of the series of women originally reported by L. Thorling II. Present health of the women. *Acta Medica Scand* 1974; **196**: 181.
  40. **Gerety RJ, Schweitzer IL.** Viral hepatitis type B during pregnancy, the neonatal period, and infancy. *J Ped* 1977; **90**: 368.
  41. **Gómez A, Zúñiga JE.** Degeneración grasa aguda del hígado en el embarazo. Atrofia hepática amarilla aguda obstétrica. Informe de 3 casos. *Revista Colombiana Obstétrica Ginecol* 1970; **21**: 471-477.
  42. **Habbick BF, Casey R, Zaleski WE et al.** Liver abnormalities in three patients with fetal alcohol syndrome. *Lancet* 1979; **1**: 580.
  43. **Haemmerli R.** Jaundice during pregnancy with special emphasis on recurrent jaundice during the pregnancy and its differential diagnosis. *Acta Med Scand* 1966; **179 (Suppl 444)**: 1.
  44. **Haemmerli UP.** Jaundice during pregnancy with special emphasis in recurrent jaundice during pregnancy and its differential diagnosis. *Acta Med Scand* 1966; **444 (Suppl)**: 1-111.
  45. **Haemmerli UP.** Jaundice during pregnancy: with special emphasis on recurrent jaundice during pregnancy and its differential diagnosis. *Acta Med Scand* 1966; **444 (Suppl)**: 1-111.
  46. **Heubi JE, Parlin JC, Parlin JS et al.** Reye's syndrome: current concepts. *Hepatology* 1987; **7**: 155.
  47. **Holguin J, Blank A, Santamaría C, De Lima E, Mayoral LG, Forero MS, Nessim E, García FT.** Hígado graso agudo del embarazo. *Colombia Médica* 1989; **20**: 130-134.
  48. **Holzbach RT et al.** Familial recurrent intrahepatic cholestasis of pregnancy: a genetic study providing evidence for transmission of a sex-limited, dominant trait. *Gastroenterology* 1983; **85**: 175-179.
  49. **Hou SH, Levin S, Ahola S et al.** Acute fatty liver of pregnancy: survival with early cesarean section. *Dig Dis Sci* 1984; **29**: 449-452.
  50. **Iber FI.** Jaundice in pregnancy-review. *Am J Obstet Gynecol* 1965; **91**: 721-753.
  51. **Infeld DS, Borkowf HJ, Varma RR.** Chronic persistent hepatitis and pregnancy. *Gastroenterology* 1979; **77**: 524.
  52. **Jaschke H, Trummer E, Krell H.** Increase in biliary permeability subsequent to intrahepatic cholestasis by estradiol valerate in rats. *Gastroenterology* 1987; **93**: 533-538.
  53. **Johnson P, Samsioe G, Gustafson A.** Studies in cholestasis of pregnancy. I. Clinical aspects and liver function tests. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1975; **54**: 77.
  54. **Joske RA, Pawsey HK, Martin JD.** Chronic active liver disease and successful pregnancy. *Lancet* 1963; **2**: 712.
  55. **Kaplan MM.** Acute fatty liver of pregnancy. *New Engl J Med* 1985; **313**: 367-370.
  56. **Kreek MJ.** Female sex steroids and cholestasis. *Semin Liver Dis* 1987; **7**: 8-23.
  57. **Krol-Van Straaten J, De Maat CEM.** Successful pregnancies in cirrhosis of the liver before and after portacaval anastomosis. *Neth J Med* 1984; **27**: 14.
  58. **Laakso L, Routsalainen P, Punnonen R et al.** Hepatic blood flow during late pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1971; **50**: 175.
  59. **Laatikainen T, Ikonen E.** Serum bile acids in cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol* 1977; **50**: 313-318.
  60. **Larrey D, Rueff D, Feldmann G et al.** Recurrent jaundice caused by recurrent hyperemesis gravidarum. *Gut* 1984; **25**: 1414.
  61. **Lee AKY, Ip HHH, Wong VCW.** Mechanisms of maternal-fetal transmission of hepatitis B virus. *J Infect Dis* 1978; **138**: 668.
  62. **Lefkowitz JH, Rushton AR, Feng-Chen KC.** Hepatic fibrosis in fetal alcohol syndrome. *Gastroenterology* 1983; **85**: 951.
  63. **Lund CJ, Donovan JC.** Blood volume during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1967; **98**: 393.
  64. **Manos KJ, Welsh JD, Rankin Ra et al.** Hepatic hemorrhage without rupture in preeclampsia. *N Eng J Med* 1985; **312**: 424-426.
  65. **Meek DR, Mills PR, Gray HW et al.** A comparison of computed tomography, ultrasound and scintigraphy in the diagnosis of alcoholic liver disease. *Br J Radiol* 1984; **57**: 23-27.
  66. **Minakami H, Okan Sato T, Tamada T, Yasuda Y, Hirota N.** Preeclampsia: a microvesicular fat disease of the liver? *Am J Obstet Gynecol* 1988; **159**: 1043-1047.
  67. **Minuk GY, Lui RC, Kelly JK.** Rupture of the liver associated with acute fatty liver of pregnancy. *Am J of Gastroenterology* 1987; **82**: 457-460.
  68. **Mock DM.** Fatty acids and Reye's syndrome. *Hepatology* 1986; **6**:1414.
  69. **Moller J, Brant NJ, Tygstrup I.** Hepatic dysfunction in patients with fetal alcohol syndrome. *Lancet* 1979; **1**: 605.
  70. **Moore RM, Hughes PK.** Cirrhosis of the liver in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1960; **15**: 753.
  71. **Morali GA, Braverman DZ.** Abnormal liver enzymes and ketonuria in hyperemesis gravidarum. A retrospective review of 80 patients. *Clin Gastroenterology* 1990; **12(3)**: 303-305.
  72. **Munnell EW, Taylor HC Jr.** Liver blood flow in pregnancy - hepatic vein catheterization. *J Clin Invest* 1947; **26**: 952.
  73. **Niven P, Williams D, Zeegen P.** Pregnancy following the surgical treatment of portal hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 1971; **110**: 1100.
  74. **Partin JC, Schubert WK, Partin JS.** Mitochondrial ultrastructure in Reye's syndrome (encephalopathy and fatty degeneration of the viscera). *N Engl J Med* 1971; **285**: 1339.
  75. **Pockros PJ, Peters RL, Reynolds TB.** Idiopathic fatty liver of pregnancy: findings in ten cases. *Medicine (Baltimore)* 1984; **63**: 1-11.
  76. **Powell D.** Pregnancy in active chronic hepatitis on immunosuppressive therapy. *Postgrad Med J* 1969; **45**: 292.
  77. **Pritchard JA.** Changes in the blood volume during pregnancy and delivery. *Anesthesiology* 1965; **26**: 393.
  78. **Purhoff AK.** Itching in pregnancy. *Acta Med Scand* 1974; **96**: 403.
  79. **Reyes H, Radrigan ME, Gonzalez MC et al.** Steatorrhea in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Gastroenterology* 1987; **93**: 584-590.
  80. **Reyes H, Ribalta J, Gonzalez MC et al.** Sulfobromophthalein clearance test before and after ethinyl stradiol administration, in women and men with familial history of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Gastroenterology* 1981; **81**: 226-231.
  81. **Riely CA.** Case studies in jaundice of pregnancy. Seminar in Liver Disease No. 2 1988; **8**:191-198.
  82. **Riely CA.** The liver in pregnancy. In: Schiff L, Schiff ER, eds. Disease of the liver. 6th. ed. Philadelphia: Lippincott 1987: 1059-1073.
  83. **Rolfes DB, Ishak KG.** Acute fatty liver of pregnancy: a clinicopathologic study of 35 cases. *Hepatology* 1985; **5**: 1149.
  84. **Rovinsky JJ, Jaffin H.** Cardiovascular hemodynamics in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1966; **95**: 787.
  85. **Salam AA, Warren WD.** Distal splenorenal shunt for the treatment of variceal bleeding during pregnancy. *Arch Surg* 1972; **105**: 643.
  86. **Scheinberg I H, Sterlieni I.** Pregnancy in penicillamine-treated patients with Wilson's disease. *N Engl J Med* 1975; **293**: 1300.
  87. **Schoeman MN, Batey RG, Wilken B.** Recurrent acute fatty of pregnancy associated with a fatty-acid oxidation defect in the offspring. *Gastroenterology* 1991; **100**: 544-548.
  88. **Scholtes G.** Liver function and liver diseases during pregnancy. *J Perinat Med* 1979; **7**: 55-68.
  89. **Schreyer P, Caspi E, El-Hindi JM et al.** Cirrhosis pregnancy and delivery: a review. *Obstet Gynecol Surv* 1982; **37**: 304.
  90. **Schweitzer IL, Peters RL.** Pregnancy in hepatitis B antigen positive

- cinchosis. *Obstet Gynecol* 1976; **48** (Suppl 1): 53S.
91. **Shani M, Seligsohn U, Gilon E et al.** Dubin-Johnson syndrome in Israel. *QJ Med* 1970; **39**: 549.
  92. **Sheehan HL.** The pathology of acute yellow atrophy and delayed chloroform poisoning. *J Obstet Gynecol Br Emp* 1940; **47**: 40.
  93. **Sheehan HL.** The pathology of acute yellow atrophy and delayed chloroform poisoning. *J Obstet Gynecol Br Emp* 1940; **47**: 49-62.
  94. **Sheehan HL.** The pathology of hyperemesis and vomiting of late pregnancy. *J Obstet Gynaecol Br Emp* 1939; **46**: 685.
  95. **Sherlock S.** Disease of the liver and biliary system. Blackwell Scientific Publications, 8a. Ed., Oxford, 1989: 523-532.
  96. **Sherlock S.** Acute fatty liver of pregnancy and the microvesicular fat diseases. *Gut* 1983; **24**: 265.
  97. **Stalter KD, Sterling WA.** Hepatic subcapsular hemorrhage associated with pregnancy. *Surgery* 1985; **98**: 112-113.
  98. **Stander HJ, Caden JF.** Acute yellow atrophy of the liver in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1934; **28**: 61-69.
  99. **Steven MM, Buckley JD, Mackay IR.** Pregnancy in chronic active hepatitis. *Q J Med* 1979; **1**: 580.
  100. **Stevens CE, Neurath RA, Beasley RP et al.** HBeAg and anti-HBe detection by radioimmunoassay: correlation with vertical transmission of hepatitis B virus in Taiwan. *J Med Virol* 1979; **3**: 237.
  101. **Stramentinoli G, Di Padova C, Gualano M et al.** Ethynylestradiol-induced impairment of bile secretion in the rat. Protective effects of S-adenosyl-L-methionine and its implications in estrogen metabolism. *Gastroenterology* 1981; **80**: 154.
  102. The Clinical NMR Group. Magnetic resonance imaging of parenchymal liver disease: a comparison with ultrasound, radionuclide scintigraphy and x-ray computed tomography. *Clin Radiol* 1987; **38**: 495-502.
  103. **Thiagarajah S, Bourgeois F.J, Harvert GM Jr et al.** Trombocytopenia in preeclampsia: associated abnormalities and management principles. *Am J Obstet Gynecol* 1984; **150**: 1.
  104. **Thorling L.** Jaundice in pregnancy. A clinical study. *Acta Med Scand* (Suppl.) 1955; **302**: 131.
  105. **Thorling L.** Jaundice in pregnancy. A clinical study. *Acta Med Scand* 1955; **151** (Suppl 302): 1.
  106. **Toaff R, Toaff ME, Peyser MR et al.** Hepatolenticular degeneration (Willson's diseases) and pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 1977; **32**: 497.
  107. **Tong MJ, McPeak CN, Thursby MW et al.** Failure of immune serum globulin to prevent hepatitis B. Virus infection in infants born to HBsAg-positive mothers. *Gastroenterology* 1979; **76**: 535.
  108. **Tong MJ, Thursby M, Rakela J et al.** Studies on the maternal-infant transmission of the viruses which cause acute hepatitis. *Gastroenterology* 1981; **80**: 999.
  109. **Treem WR, Witzleben CA, Piccoli DA et al.** Medium-chain and long-chain acyl CoA dehydrogenase deficiency: clinical, pathological and structural differentiation from Reye's syndrome. *Hepatology* 1986; **6**: 1270.
  110. **Van Dyke WR.** The liver in pregnancy. In: Zaskim and Boyer (eds.). *Hepatology: a textbook of liver disease*. Second edition. WB Saunders Co. Philadelphia 1990: 1438-1485.
  111. **Varma RR, Michelsohn NH, Borkowf HI et al.** Pregnancy in cirrhotic and non-cirrhotic portal hypertension. *Obstet Gynecol* 1977; **50**: 217.
  112. **Varma RR.** Course and prognosis of pregnancy in women with liver disease. *Seminars in Liver Disease* 1987; **7**: 59-66.
  113. **Varner M, Rinderknecht NK.** Acute fatty metamorphosis of pregnancy: a maternal mortality literature review. *J Reprod Med* 1980; **24**: 177-180.
  114. Verdy M. BSP retention during total fasting. *Metabolism* 1966; **15**: 769.
  115. **Villegas H, Azuela JC, Maqueo M.** Spontaneous rupture of liver in toxemia of pregnancy. *Int J Gynecol Obstet* 1970; **8**: 836.
  116. **Vore M.** Estrogen cholestasis. Membranes, metabolites or receptors? *Gastroenterology* 1987; **93**: 443-449.
  117. **Vore M.** Estrogen cholestasis: membranes, metabolites, or receptors? *Gastroenterology* 1987; **93**: 643-647.
  118. **Waffarn F, Carlisle S, Pena I et al.** Fetal exposure to maternal hyperbilirubinemia. *Am J Dis Child* 1982; **136**: 416.
  119. **Walshe JM.** The management of pregnancy in Willson's disease treated with trientine. *QJ Med* 1986; **58**: 81.
  120. **Webber BL, Freidman I.** The liver in kwashiorkor. *Arch Pathol* 1974; **98**: 400.
  121. **Weinstein L.** Preeclampsia eclampsia with hemolysis, elevated liver enzymes, and thrombocytopenia. *Obstet Gynecol* 1985; **66**: 657.
  122. **Weinstein L.** Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet counts: a severe consequence of hypertension in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1982; **142**: 159-167.
  123. **Whelton MJ, Scherlock S.** Pregnancy in patients with hepatic cirrhosis. *Lancet* 1968; **2**: 995.
  124. **Wilkinson ML.** Diagnosis and management of liver disease in pregnancy. *Adv Intern Med* 1990; **35**: 289-310.
  125. **Ylostalo P.** Liver functions in hepatitis of pregnancy and preeclampsia with special reference to modified bromsulphthalein test. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1970; (Suppl. 4) **49**: 4.
-