

PROCESOS HEPATOBILIARES Y GESTACIÓN

J Salmerón
A Ruiz
A Palacios

Practicamente todas las enfermedades hepáticas pueden presentarse durante el embarazo, clasificándose en tres grandes grupos: 1) enfermedades hepáticas propias del embarazo, 2) enfermedades hepáticas concomitantes y 3) enfermedades hepáticas previas al embarazo. La ictericia se presenta en una por cada 1.500-5.000 (0,067%) gestaciones: el 50% es secundaria a hepatitis viricas, el 30% a colestasis gravídica y el 20% restante a otras entidades específicas del embarazo.

En la gestante normal no se palpa el hígado ni el bazo, por lo que el aumento de su tamaño implica una enfermedad hepática. El edema pretibial es frecuente por la presión del útero gravídico sobre el drenaje venoso y linfático de los miembros inferiores. Otros cambios habituales son la aparición de arañas vasculares y eritema palmar (60%), sobre todo en el tercer trimestre, debido a la mayor tasa de estrógenos y a un incremento de la circulación periférica. El aumento de estrógenos y progesterona determina una alteración de las funciones hepáticas: se inhibe la función excretora y aumenta la función de síntesis. Ésto da lugar a un aumento de las globulinas, fibrinógeno, colesterol y triglicéridos. El hematocrito, urea, ácido úrico, albúmina y proteínas totales disminuyen por la hemodilución. Las transaminasas no se modifican, pero la GGT desciende en un 50% reflejando una alteración de su secreción. La fosfatasa alcalina aumenta al triple por su producción en la placenta y el sistema óseo fetal. La alfafetoproteína también aumenta pudiendo alcanzar los 400 ng/ml.

HIPEREMESIS GRAVÍDICA

Aparece en el primer trimestre de gestación y se caracteriza por náuseas, vómitos intensos e ictericia. Las manifestaciones digestivas impiden una adecuada nutrición y los casos más graves terminan en deshidratación y malnutrición. Se presenta en el 0,3%-1% de los embarazos, afecta con más frecuencia a gestantes jóvenes menores de 20 años, primíparas, obesas y no fumadoras.

No se conoce con seguridad la etiopatogenia y se ha relacionado con diversos factores, sobre todo hormonales. Se ha detectado una mayor

concentración de BHCG (hormona gonadotropina coriónica), principalmente en aquellas que presentan hipertiroxinemia. Otros estudios han demostrado una mutación en el receptor de la tirotropina, que da lugar a cambios en la concentración sérica de gonadotropina coriónica y que podría tener relación con el hipertiroidismo transitorio que aparece en la hiperemesis gravídica. El embarazo molar también tiene relación con esta patología.

En general, la bilirrubina no supera los 4 mg/dl, las transaminasas son inferiores a las 200 U/l y la fosfatasa alcalina puede aumentar dos veces el valor normal. Esta enfermedad es autolimitada y no tiene tendencia a las recurrencias. La biopsia hepática, que no es necesaria para el diagnóstico, objetiva ausencia de cambios histológicos, o tan solo una esteatosis leve, colestasis y excepcionalmente necrosis hepatocitaria.

TRATAMIENTO

En un principio no son necesarias medidas específicas, sólo un adecuado soporte hídrico y nutricional para normalizar la función hepática. En los casos refractarios, se ha ensayado la administración de metilprednisolona a una dosis de 16 mg cada 8 horas durante tres días y después dosis decrecientes durante dos semanas. En los casos muy graves se puede optar por la nutrición enteral mediante gastroyeyunostomía percutánea endoscópica.

COLESTASIS GRAVÍDICA

Es la segunda causa de ictericia después de la hepatitis aguda, presentándose en el 0,1%-0,2% de las gestaciones. Es muy frecuente en Chile y en los países escandinavos; en cambio es excepcional en China, Japón y Corea. No se conoce su etiología. Tiene carácter familiar y tendencia a reaparecer en embarazos sucesivos (20%-40%), especialmente cuando la colestasis es intensa. Las mujeres con colestasis secundaria a la toma de anticonceptivos están predispuestas a presentar esta enfermedad. Aparece casi siempre en el último trimestre (84%), aunque también se presenta en el segundo. El pronóstico es bueno para la madre; sin embargo, para el recién nacido hay un alto riesgo de prematuridad (39%).

El síntoma más importante es el prurito generalizado, de predominio nocturno, sobre todo en tronco, palma de las manos y planta de los pies. En los casos leves no se acompaña de ictericia; en el resto, ésta suele aparecer dos semanas después del prurito, con coluria e hipocolia. No suele haber síntomas digestivos acompañantes y si los hay son muy inespecíficos: náuseas, vómitos y, ocasionalmente, dolor en hipocondrio derecho. El síndrome tiene la misma duración que el embarazo y se resuelve habitualmente después del parto en un tiempo máximo de 4 semanas.

En los exámenes biológicos se observa un aumento moderado de la bilirrubinemia a expensas de la directa (menos de 6 mg/dl). La fosfatasa alcalina aumenta 4 veces su valor normal, la GGT también se eleva. Las transaminasas están normales ó algo aumentadas. Se puede producir un alargamiento del tiempo de protrombina por déficit de vitamina K y por el uso de colestiramina. Es habitual encontrar un aumento poco intenso de colesterol y otros lípidos séricos. La ecografía es normal. La biopsia hepática, aunque no necesaria, demuestra colestasis sin o con mínimos cambios inflamatorios.

TRATAMIENTO

No existe un tratamiento específico. Es conveniente que la madre sea atendida en centros especializados en neonatos de bajo peso. La colestiramina (8-16 g/día) es el tratamiento sintomático más aceptado. La colestasis y el uso prolongado de colestiramina pueden originar una disminución de la vitamina K. Hay que vigilar semanalmente el tiempo de protrombina y si es necesario administrar vitamina K. El fenobarbital (90 mg/día por la noche) está indicado en las pacientes que no responden a la colestiramina. La administración oral de ácido ursodeoxicólico (15 mg/kg/día) durante 20 días alivia el prurito y reduce la concentración de sales biliares y transaminasas, e incluso podría tener cierto efecto beneficioso sobre el niño. Se ha demostrado que la S-adenosil-L-metionina (SAME) administrada por vía intravenosa a dosis de 800 mg/día, durante 20 días, mejora el prurito, la ictericia y disminuye la concentración de ácidos biliares; en las formas graves es menos efectiva. Se precisa un control obstétrico riguroso, pues este proceso se acompaña de prematuridad y la mortalidad perinatal es relativamente alta. Es aconsejable la inducción del parto a partir de la 37ª semana. La colestasis gravídica no contraindica la lactancia materna.

COLEDOCOLITIASIS

La patología biliar se presenta habitualmente en el tercer trimestre con la misma frecuencia que en la mujer no gestante. El cuadro clínico se caracteriza por dolor intenso en hipocondrio derecho y a veces fiebre. La ictericia aparece cuando el cálculo obstruye la vía biliar. La ecografía es básica para el diagnóstico. La CPRE está indicada no sólo como método diagnóstico sino también terapéutico. La papilotomía y extracción de los cálculos mejora la obstrucción con mínimos riesgos para la madre y con mínima radiación para el feto.

HEPATITIS TÓXICAS

Se desconoce su frecuencia; no obstante, es raro que se presenten en el embarazo, ya que se evita la administración de fármacos. El hígado

gestante tiene alterada la función excretora y disminuye su aclaramiento, ésto condiciona una mayor posibilidad de lesión hepática. Algunos medicamentos tienen un claro potencial hepatotóxico, como los nitrofuranos usados en las infecciones urinarias, la clorpromacina para las hiperemesis, la ritodrina empleada como tocolítico, la difenilhidantoína como anticonvulsivante y la metildopa como antihipertensivo, que incluso puede actuar sobre el feto originando un cuadro de colestasis y alteración de la función hepática. La reacción tóxica se puede presentar en cualquier momento del embarazo. El cuadro clínico es similar al observado en pacientes no gestantes.

TUMORES HEPÁTICOS

Están relacionados con la toma de anticonceptivos orales. Los altos niveles de estrógenos circulantes en el embarazo estimularían el crecimiento tumoral. Es habitual que el diagnóstico sea casual durante la ecografía. El curso clínico y el pronóstico es muy similar a las no gestantes, sobre todo los de carácter maligno. Los síntomas dependen del tamaño del tumor, que si es lo suficientemente grande puede originar dolor en hipocondrio derecho y colestasis bioquímica. A veces, para completar el diagnóstico, hay que realizar exploraciones que podrían estar contraindicadas en las embarazadas. Todas ellas están condicionadas por el tiempo de gestación, su necesidad y las radiaciones. Se suele aceptar que las embarazadas, especialmente al principio de la gestación, no deben ser sometidas a exploraciones isotópicas. Por lo tanto, en cada situación se debe analizar si el beneficio esperado es superior o no al riesgo potencial del uso de las radiaciones. La RM carece de los riesgos que entraña el uso de radiaciones ionizantes y no siempre necesita la administración de contraste oral o intravenoso, lo que la convierte en una técnica muy interesante en las gestantes. No obstante, esta técnica no se recomienda en el primer trimestre hasta que no se demuestre de una manera fiable su inocuidad para el feto.

HEPATITIS VÍRICAS

Es la causa más frecuente de ictericia durante el embarazo (50%), aparece con la misma frecuencia que en la población general. También la clínica y la evolución son parecidas, excepto en la hepatitis E que es más grave con una mortalidad en la gestante del 15%-20%. La hepatitis adquirida en el primer trimestre no conlleva mayor riesgo de aborto ni de anomalías fetales. En cambio, en el tercer trimestre la tasa de mortalidad fetal, que se atribuye a la prematuridad, es más elevada. El diagnóstico definitivo se realiza con los marcadores virales de infección aguda y la ecografía.

ESTEATOSIS AGUDA DEL EMBARAZO

Aparece exclusivamente en el tercer trimestre de embarazo (entre

la 28ª y 39ª semana), con una frecuencia de 0,008%. La etiopatogenia es desconocida y se ha sugerido que forma parte de la preeclampsia. En el 50% de los casos se presenta en mujeres jóvenes, obesas y primíparas; es más frecuente en embarazos gemelares que en gestaciones únicas. La tasa actual de mortalidad fetal es menor del 20% y la materna del 18%. Se caracteriza por una infiltración grasa microvesicular del hígado.

El cuadro clínico presenta un amplio espectro, desde cuadros subclínicos con discreta alteración de la función hepática a casos graves con fracaso hepático e incluso manifestaciones extrahepáticas. Los síntomas iniciales son inespecíficos: náuseas y vómitos (70%), cansancio, cefaleas y dolor abdominal epigástrico o localizado en el cuadrante superior derecho (50%-80%). La ictericia se presenta a los 7-14 días del inicio. El prurito es raro, si está presente sugiere otro diagnóstico. En el 20%-40% aparecen manifestaciones de preeclampsia. Los casos no tratados pueden evolucionar hacia una insuficiencia hepática grave con fallo multiorgánico y CID.

En los datos de laboratorio destaca una anemia normocítica, leucocitosis superior a los 15.000/mm³ y trombopenia o plaquetas normales. Son datos indicativos de coagulopatía de consumo la prolongación del tiempo de protrombina y de tromboplastina parcial, la disminución de fibrinógeno y la presencia de monómeros de fibrina. La antitrombina III es un factor sanguíneo que en condiciones normales disminuye durante el embarazo, en la esteatosis aguda desciende en el 80% a 100% de los casos y se relaciona con la morbimortalidad materna y fetal. La hiperbilirrubinemia es menor de 15 mg/dl. Las transaminasas se mantienen alrededor de las 300 U/l y la fosfatasa alcalina está algo aumentada. Otros datos son la hipoglucemia, hiperuricemia y aumento de urea y creatinina. En la ecografía se aprecia hiperecogenicidad difusa, siendo la TAC más exacta para medir densidades, aunque ninguna de las dos técnicas es lo suficientemente sensible y específica. El diagnóstico exacto precisaría su confirmación histológica.

TRATAMIENTO

No existe un tratamiento etiológico y la principal medida consiste, generalmente, en poner fin al embarazo provocando el parto. Si la coagulación se encuentra próxima a la normalidad se realizará una cesárea con anestesia epidural. Son elementales las medidas de soporte para el control de la coagulopatía (transfusiones de plasma fresco, plaquetas y antitrombina III), de la insuficiencia renal y de la hipoglucemia entre otras. Las manifestaciones clínicas y analíticas de este proceso mejoran sólo después del parto. El trasplante hepático tiene un papel muy limitado.

TOXEMIA GRAVÍDICA: PREECLAMPSIA Y ECLAMPSIA

La toxemia gravídica se presenta en el 5%-10% de las gestaciones,

afecta más a primíparas y siempre se acompaña de algún grado de compromiso hepático. Aunque la causa es desconocida, se relaciona con una reactividad endotelial anormal que conduce a la hipertensión y a depósitos intravasculares de fibrina. La preeclampsia es una enfermedad multisistémica que aparece a partir de la 20 semana de gestación y se caracteriza por la triada de hipertensión arterial, proteinuria y edemas generalizados. Se define la hipertensión cuando se observa, con respecto al primer trimestre, un aumento de 30 mmHg en la sistólica o de 15 mmHg en la diastólica, o bien cualquier valor superior a 140/90 mmHg. La presencia de convulsiones y coma indican su evolución a la eclampsia, debido a la hemorragia cortical, microinfartos, hemorragia subaracnoidea o hematoma cerebral.

El hígado se afecta sobre todo en los casos graves. Los síntomas son dolor en epigastrio e hipocondrio derecho acompañado de náuseas y vómitos. La ictericia (40%) no supera los 6 mg/dl. Si la bilirrubina es superior a esta cifra hay que investigar una patología acompañante o complicaciones propias de la enfermedad como el infarto hepático, la hemorragia subcapsular o la rotura hepática. Las transaminasas son inferiores a las 500 U/l. La LDH aumenta de manera proporcional a la gravedad del cuadro. La biopsia hepática demuestra depósitos de fibrina en los sinusoides periportales, zonas hemorrágicas e incluso trombosis de los vasos pequeños. El diagnóstico se basa en los datos clínicos y analíticos. No obstante, las técnicas de imagen actuales como la eco-doppler mejoran las posibilidades diagnósticas mediante el estudio del flujo sanguíneo placentario: se ha demostrado en la preeclampsia, entre la 18 y 24 semana de gestación, un menor flujo placentario e intervelloso.

TRATAMIENTO

El tratamiento precoz de la toxemia gravídica previene el desarrollo de la disfunción hepática. En los casos leves o moderados sin evidencia de daño fetal, se puede intentar un tratamiento conservador con reposo en cama y medicación hipotensora. Aunque no hay consenso se recomienda una breve hospitalización durante un mínimo de 24 horas; transcurrido este tiempo y según la evolución se puede seguir con tratamiento ambulatorio, hospitalario o incluso la inducción del parto. En los graves, dependiendo del cuadro y de la madurez fetal, se realizará un tratamiento conservador o la provocación del parto o la cesárea.

El tratamiento del hematoma hepático puede ser conservador, pero se requiere una monitorización muy estrecha y disponer de medios para realizar una laparotomía urgente. Hay que evitar traumas abdominales sobreañadidos como la palpación abdominal repetida, vómitos y convulsiones. Durante este tiempo se realizarán las transfusiones de sangre y plasma fresco necesarias. También se han obtenido buenos resultados con la embolización transcáteter. Si por motivos obstétricos fuera necesario una cesárea y la paciente presentara un hematoma de un tamaño considerable

con la cápsula de Glisson intacta, se realizará una laparotomía para evacuar en el mismo acto quirúrgico el hematoma, ya que éste previene su ruptura. Las indicaciones de laparotomía, independientemente de los problemas obstructivos, son: 1) inestabilidad hemodinámica a pesar de las transfusiones; 2) aumento del dolor y de los signos peritoneales; 3) aumento progresivo del hematoma según la TAC y 4) sospecha de hematoma infectado. Los puntos sangrantes serán controlados mediante ligadura del vaso o electrocoagulación. En los casos de sangrado intenso se realizará compresión digital de la arteria hepática y vena porta. La hepatectomía sólo está indicada en casos de dislaceración hepática o cuando no se controla la hemorragia. En el trascurso de la laparotomía hay que realizar una cesárea.

SÍNDROME HELLP

Se caracteriza por hemólisis, alteración de las pruebas de función hepática y disminución del número de plaquetas. Se puede considerar como una complicación grave de la preeclampsia o eclampsia. La frecuencia de este síndrome es del 0,1%-0,6% de las gestantes y entre las pacientes con toxemia gravídica es del 4%-12%.

El cuadro clínico generalmente se inicia antes del parto (entre la 24 y 38 semana), pero en un 30% se presenta en el postparto. Habitualmente son pacientes de raza blanca, multíparas y mayores de 25 años. Los síntomas y signos son parecidos a la preeclampsia: dolor en hipocondrio derecho o epigastrio (65%), náuseas y vómitos (36%), cefaleas (30%) y cuadro seudogripal (40%). En algunas mujeres la hipertensión y la proteinuria están ausentes (20%) o son muy leves; esto puede dificultar el diagnóstico. En ocasiones aparecen complicaciones graves como la coagulación intravascular diseminada (21%), desprendimiento de placenta (16%), fallo renal agudo (8%), edema pulmonar (6%) y más raro el hematoma subcapsular hepático y el desprendimiento de retina. La lesión hepática característica es la necrosis periportal o focal con depósito de hialina en el sinusoides.

Aunque la anemia hemolítica microangiopática es característica, al inicio está ausente en muchas pacientes. La bilirrubina es superior a 1,2 mg/dl. La ictericia aparece en el 5%-15% y refleja tanto la hemólisis como la disfunción hepática. La LDH supera las 600 U/l; es la enzima que más aumenta en relación con la hemólisis y la disfunción hepática. La ALT es inferior a las 500 U/l. Las alteraciones en las enzimas hepáticas se van normalizando después de 5-7 días. El recuento de plaquetas es inferior a 100.000/mm³, aunque puede alcanzar cifras menores de 50.000/mm³. La mortalidad del HELLP es del 2%-8%.

TRATAMIENTO

Se han propuesto tratamientos profilácticos en la preeclampsia y

HELLP, como los suplementos de calcio. En un metaanálisis se ha demostrado que el calcio disminuye significativamente la tensión arterial sistólica y diastólica, pero no modifica el riesgo de las complicaciones de esta patología. También se ha usado el ácido acetilsalicílico sin resultados favorables.

Hay autores que consideran al HELLP como una indicación absoluta para interrumpir el embarazo. No obstante, se podría adoptar una postura conservadora si la situación no es grave y existe inmadurez fetal. En éstos estaría indicado el reposo en cama, la plasmaféresis para los casos de trombopenia persistente y por la hemólisis y, por último, los corticoides para acelerar la maduración pulmonar fetal: dexametasona a dosis de 30 mg/día. Además hay que atender los trastornos hemodinámicos y de la coagulación. Por desgracia, en la mayoría hay que inducir el parto pasados uno a 10 días, por el deterioro de la madre o del niño. Es necesario resaltar que la prolongación del embarazo conlleva el riesgo de las complicaciones antes indicadas. Si el síndrome aparece a partir de la 34 semana de gestación y no hay inmadurez fetal el tratamiento definitivo es inducir el parto, el cual puede tener lugar por vía vaginal o cesárea.

ENFERMEDADES HEPÁTICAS PREVIAS AL EMBARAZO

Hepatitis crónica

La hepatitis autoinmune se relaciona con una disminución de la fertilidad, con mayor riesgo de abortos, prematuridad y toxemia. El curso clínico no cambia con el embarazo y se pueden mantener los esteroides. Tampoco se modifica la hepatitis crónica vírica, aunque se han descrito casos aislados de reactivación del virus delta. El tratamiento antivírico con interferón o ribavirina está contraindicado en el embarazo por los posibles efectos sobre el feto.

Cirrosis hepática

Se asocia frecuentemente con ciclos anovulatorios y amenorrea lo que dificulta la gestación. Ésta puede descompensar la cirrosis en las últimas semanas. Aunque no hay mayor riesgo de malformaciones fetales, si aumenta la prematuridad (14%) y la mortalidad fetal (18%). Se considera que hay una mayor riesgo de sangrado por varices esófagicas, debido al aumento del volumen sanguíneo, del gasto cardíaco, de la presión venosa central y del flujo de la vena ácigos. En el tratamiento se evitarán los fármacos vasoactivos por el riesgo de isquemia placentaria. El uso de betabloqueantes está permitido, pero solo en el caso de varices grado III y IV, ya que origina retraso uterino. Probablemente el mejor tratamiento es la esclerosis de varices o la colocación de bandas, que no tienen complicaciones para el feto.

Enfermedad de Wilson

Está indicado seguir el tratamiento con D-penicilamina o trientina a la dosis de 0,75-1 g/día durante los 2 primeros trimestres del embarazo y disminuir a 0,5 g/día el último trimestre. La interrupción del tratamiento conlleva un riesgo no aceptable de episodios hemolíticos con insuficiencia hepática y mortalidad para la madre. Por otro lado, no hay datos que indiquen que estos fármacos a la dosis ya indicadas tengan efectos teratogénicos. Recientemente se ha introducido el zinc, que previene la absorción intestinal del cobre, como tratamiento para las gestantes con buenos resultados; sin embargo, este estudio no controlado no ha sido contrastado.

Trasplante hepático

El ciclo menstrual en pacientes que han sido trasplantadas se restablece en un plazo de 2 a 6 meses. Durante los primeros 6 meses el embarazo está formalmente contraindicado porque aumenta las reacciones injerto contra-huesped. En este periodo hay que tomar medidas anticonceptivas activas, los métodos de barrera son los más indicados por la ausencia de hepatotoxicidad. Después del año el embarazo es posible, aunque se asocia con mayor frecuencia a complicaciones hipertensivas, preeclampsia, anemia e hiperbilirrubinemia. En el feto se describen más casos de prematuridad y crecimiento intrauterino retardado. Se aconseja mantener el tratamiento inmunosupresor, la mayoría de los autores se inclinan por la ciclosporina y el tacrolimus. A pesar de los avances conseguidos en los últimos años, estos embarazos son considerados de riesgo y necesitan un equipo multidisciplinario.

RESUMEN

- **Hiperemesis gravídica** El soporte hídrico y nutricional normalizan la función hepática. A veces es necesario el uso de metrilprednisolona (16 mg/8h).
- **Colestasis gravídica** Alto grado de prematuridad en el recién nacido. Control del prurito (colestiramina 88-16grs/día). Acido ursodesoxicólico (15 mg/kg/día, durante 20 días).SAME puede ser beneficiosa (800 mg/día, vía i.v. durante 20 días).
- **Toxemia gravídica** Tratamiento precoz previene el desarrollo de disfunción hepática.

Según la gravedad del cuadro (desarrollo de un

síndrome de HELLP) y de la madurez fetal se realizará un tratamiento conservador o se provocará el parto.

- Esteatosis aguda del embarazo Riesgo de insuficiencia hepática aguda grave. El tratamiento es adelantar el parto.

BIBLIOGRAFÍA

Bucher HC, Guyatt GH, Cook RJ, et al. Effect of calcium supplementation on pregnancy-induced hypertension and preeclampsia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 1996;276: 1388.

Caritis S, Sibai BM, Hauth J, et al. Low-dose aspirin to prevent preeclampsia in women at high risk. *N Engl J Med* 1998; 338: 701-705.

Dani R, Mendes GS, Medeiros J, et al. Study of the liver changes occurring in preeclampsia and their possible pathogenic connection with acute fatty liver of pregnancy. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 292-294

Knox TA, Olans LB. Liver disease in pregnancy. *N Engl J Med* 1996; 335: 569-76.

Leylek OA, Toyakci M, Erselcan T, et al. Immunologic and biochemical factors in hyperemesis gravidarum with or without hyperthrombinemia. *Gynecol Obstet Invest* 1999; 47: 229-234.

Ozeren M, Dinc H, Elmen U, et al. Umbilical and middle cerebral artery doppler indices in patients with preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1999; 82:11-16.

Palma J, Reyes H, Ribalta J, et al. Ursodeoxycholic acid in the treatment of cholestasis of pregnancy: a randomized, double-blind study controlled with placebo. *J Hepatol* 1997; 27: 1022-1028.

Reyes H. Review: intrahepatic cholestasis. A puzzling disorder of pregnancy. *J Gastroenterol Hepatol* 1997; 12: 211-216.

Safari HR, Fassett MJ, Outer IC, et al. The efficacy of methylprednisolone in the treatment of hyperemesis gravidarum: a randomized, double-blind, controlled study. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 921-924.

Sibai BM, Ramadan MK, Usta I, et al. Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP syndrome). *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 1000-1006.

Sternlieb I. Wilson's disease and pregnancy. *Hepatology* 2000; 31: 531-532.

Xiong X, Mayes D, Demiannczuk N, et al. Impact of pregnancy-induced hypertension on fetal growth. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 207-213.