

MANUAL DE MEDICINA MATERNO- FETAL

Coordinadora:
Dra. Eva Carmona
Domínguez



MANUAL DE MEDICINA MATERNO-FETAL

Coordinadora:

Dra. Eva Carmona Domínguez

Manual de medicina materno-fetal

Coordinadora: Dra. Eva Carmona Domínguez

©2024 Activa Médica Editorial, SL. activa@activamedica.es

ISBN: 978-84-09-65221-1

Diseño y maquetación: Consuelo Algarra Vergara • mconsu72@gmail.com • Barcelona

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, almacenada en ningún sistema de reproducción o transmitida de ninguna manera o por ningún medio, electrónico, mecánico, fotocopia, grabación o cualquier otro medio, sin el permiso expreso del editor.

El editor y los autores han puesto todo su empeño en la correcta confección de este material, pero declinan cualquier responsabilidad si hubiera algún error u omisión. En particular se ha tenido especial cuidado en las dosis de los fármacos, pero aún así es posible que se hayan de administrar cualquiera de los fármacos aquí recomendados.

Edición digital

Índice

Índice de autores	V
Prólogo	VII
Presentación	IX
01 Asistencia al parto eutócico de bajo riesgo	1
02 Cambios fisiológicos del embarazo	9
03 Valoración del bienestar fetal intraparto	23
04 Control de bienestar fetal intraparto en situaciones especiales	33
05 Métodos farmacológicos de inducción del parto	41
06 Disminución de los movimientos fetales	47
07 Amnioinfusión intraparto	57
08 Patología del líquido amniótico	63
09 Períodos intergenésicos largo y corto	73
10 Macrosomía fetal	81
11 Nutrición en el embarazo	87
12 Protocolo de diagnóstico de aloinmunización materna y prevención de enfermedad hemolítica del recién nacido (EHRN)	117
13 Enfermedad tromboembólica y gestación	129
14 Síndrome antifosfolípido y gestación	135
15 Lupus eritematoso sistémico y gestación	143

16	Esclerosis múltiple y gestación	159
17	Miastenia gravis y gestación	171
18	Epilepsia y gestación	177
19	Obesidad y gestación	197
20	Patología tiroidea y gestación	209
21	Hepatitis B, sífilis y Chagas en la gestación	223
22	Citomegalovirus, toxoplasma y parvovirus B19	237
23	VIH y gestación	247
24	Enfermedad inflamatoria intestinal y gestación	261
25	Dermatosis y gestación	273

Índice de autores

Facultativos del Hospital Virgen Macarena. Sevilla

Mohamed Al-Banyahyati

UGC de Ginecología y Obstetricia

Eulogio Ambite Lobato

UGC de Ginecología y Obstetricia

Federico Argüelles Arias

Servicio de Digestivo

Marta Arnáez de la Cruz

UGC de Ginecología y Obstetricia

Leticia Azcona Sutil

UGC de Ginecología y Obstetricia

Sara Bartolomé Bermudo

UGC de Neonatología

José Luis Barroso Castro

UGC de Ginecología y Obstetricia

Laura Bonilla García

UGC de Ginecología y Obstetricia

José María Bravo-Ferrer Acosta

UGC de Enfermedades Infecciosas y Microbiología

Víctor Carmona Bravo

UGC de Neurología

Ángel Domínguez Castellano

UGC de Enfermedades Infecciosas y Microbiología

Isabel Durán Castellanos

UGC de Ginecología y Obstetricia

Sara Eichau Madueño

Responsable de la Unidad CSUR de Esclerosis Múltiple

Cristina Félix Santamaría

UGC de Ginecología y Obstetricia

Patricia Fernández Angulo

UGC de Ginecología y Obstetricia

Isabel María Fontán Atalaya

UGC de Ginecología y Obstetricia

María Desiré García García

Servicio de Digestivo

José Antonio Girón Ortega

UGC de Medicina Interna

Carla Gómez Ortiz

UGC de Ginecología y Obstetricia

Elena González Conde

UGC de Ginecología y Obstetricia

Manuel Lozano Vidal

UGC de Ginecología y Obstetricia

Pablo Luque González

UGC de Ginecología y Obstetricia

Tomás Martín Hernández

UGC de Endocrinología

Eva María Martínez Fernández

Responsable de la Unidad de
Enfermedades Neuromusculares

Virginia Moreira Navarrete

Servicio de Reumatología

David Moreno Ramírez

Servicio de Dermatología Médico-
Quirúrgica y Venereología

Marina Muñoz Infante

UGC de Ginecología y Obstetricia

María Pineda Mateo

UGC de Ginecología y Obstetricia

Julia Quesada Moruno

Matrona de la UGC de Ginecología
y Obstetricia

Luis Redondo Vergé

UGC de Neurología

Ana Redondo Villatoro

UGC de Ginecología y Obstetricia

Alba Rodríguez Pérez

UGC de Ginecología y Obstetricia

Julia Rodríguez Sánchez-Reyman

UGC de Ginecología y Obstetricia

Francisco Manuel Sánchez Caballero

UGC de Neurología

Inmaculada Tallón Ruiz

UGC de Hematología

María Tous Romero

UGC de Endocrinología

Francisco Javier Toyos Sanz de Miera

Servicio de Reumatología

Prólogo

Francisca Sonia Molina García

Facultativo Especialista en Medicina Fetal. Hospital Universitario Clínico San Cecilio y Centro Gutenberg. Granada

En el complejo campo de la medicina a menudo nos encontramos con desafíos que requieren un enfoque multidisciplinario y una colaboración efectiva entre especialidades. La medicina materno-fetal, en particular, es sin duda un campo donde la coordinación entre expertos es esencial para garantizar el bienestar de la madre y el feto.

En este libro de actualización de temas los autores comparten su conocimiento sobre las complejidades que enfrentan las embarazadas con patologías no comunes para conseguir un tratamiento integral: desde la falta de coordinación entre especialistas hasta las prácticas médicas cuestionables por no entender cómo el embarazo influye en las patologías maternas y viceversa.

El resultado de este arduo trabajo es un libro que no solo recopila la última evidencia sobre diversas patologías materno-fetales, sino que también sirve como un testimonio del poder de la colaboración interdisciplinaria y la iniciativa individual.

Está dividido en capítulos que abarcan desde el embarazo y parto de bajo riesgo hasta patologías maternas específicas, y busca llenar un vacío en la literatura médica por la rareza de las patologías expuestas, para las que no tenemos siempre protocolos publicados.

No es un tratado sistemático, sino más bien una actualización de temas que emergen en la consulta diaria y que se abordan con dedicación y rigor.

Felicito a los autores por el trabajo y espero que pronto se publique un segundo volumen de esta obra imprescindible de consulta práctica.

Presentación

José Luis Barroso Castro

UGC de Ginecología y Obstetricia. Hospital Virgen Macarena. Sevilla

Es un gran orgullo para mí presentar este *Manual de medicina materno-fetal* fruto del esfuerzo y del trabajo de muchos de los facultativos especialistas y residentes, tanto médicos como matronas, de la Unidad de Gestión Clínica (UGC), así como de otros especialistas de nuestro hospital que se han prestado a colaborar con entusiasmo.

Este equipo, liderado por la Dra. Eva Carmona, de quien partió la idea y que ha sido el motor que ha empujado sin cesar hasta conseguir el objetivo, ha elaborado para esta obra 25 capítulos que abordan algunos de los temas más importantes y frecuentes de nuestra práctica obstétrica diaria.

Para todos los que se dedican a la obstetricia es evidente la gran complejidad que esta ha alcanzado en los últimos años, reflejada en la multitud de publicaciones que aparecen continuamente y sobre todo en los avances científico-técnicos que la han cambiado. Todo esto hace que manuales como este sean hoy de un gran valor y casi indispensables en nuestra cabecera. Cada tema tratado en este volumen se ha revisado atendiendo a las últimas actualizaciones publicadas, y sus recomendaciones se han adaptado a la realidad en la que nos movemos para conseguir una guía que sea lo más útil y práctica posible en nuestra actividad clínica. Resulta especialmente interesante el abordaje de distintas patologías médicas durante la gestación, que a menudo plantean importantes cuestiones para su manejo, y para el que se ha contado con excelentes expertos de nuestro hospital a quien tenemos que agradecer de manera particular su desinteresada colaboración.

Por tanto, no tengo dudas de que esta obra que ahora se edita, y que viene a satisfacer una antigua demanda de la mayoría de los profesionales de nuestro servicio, nos va a acompañar en nuestro quehacer diario, beneficiando a nuestras gestantes y facilitando a los facultativos una mejor atención de estas.

Asistencia al parto eutócico de bajo riesgo

01

Marina Muñoz Infante¹, Sara Bartolomé Bermudo²
y Julia Quesada Moruno³

¹UGC de Ginecología y Obstetricia. ²UGC de Neonatología.

³Matrona de la UGC de Ginecología y Obstetricia.

Hospital Virgen Macarena. Sevilla

INTRODUCCIÓN

En la práctica clínica diaria, el profesional sanitario se encuentra con la necesidad de tomar decisiones continuamente; estas suelen surgir de conocimientos aprendidos durante su formación, de la propia experiencia o de sugerencias o indicaciones de otros profesionales¹. Por estos motivos, entre otros, es necesario fundamentar la práctica profesional en la evidencia científica reconocida en diferentes protocolos y guías de manejo clínico elaboradas por sociedades y organizaciones científicas, sobre todo en procesos de alta prevalencia como es el parto eutócico de bajo riesgo, en el cual nos centraremos en este capítulo.

DEFINICIÓN DE PARTO EUTÓCICO DE BAJO RIESGO

Según las definiciones aportadas por la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO), la Federación de Asociación de Matronas de España (FAME) y la guía de prácticas clínicas (GPC) del Sistema Nacional de Salud, para hablar de parto eutócico deben cumplirse los siguientes puntos¹⁻⁸:

- La mujer finaliza su gestación a término (37-41 + 6 semanas).
- El inicio es espontáneo.
- El feto se encuentra en posición cefálica.
- El desarrollo y la finalización (nacimiento, alumbramiento y puerperio) no presentan complicaciones, de manera fisiológica.
- La madre y el bebé están en buenas condiciones.
- No se precisa más intervención que un apoyo integral y respetuoso.

Respecto al riesgo obstétrico, se clasifica a una gestante de bajo riesgo cuando no es posible identificar factores de riesgo que presupongan una mala evolución en la gestación y/o parto, lo cual no significa ausencia de este, ya que esta situación no existe¹⁻⁸.

CIRCUITO DE ASISTENCIA A LA MUJER EN EL TRABAJO DE PARTO

En el hospital, la mujer gestante que acude por trabajo de parto espontáneo entre las semanas 37 a 42 de gestación y que está clasificada de bajo riesgo será atendida en la consulta de urgencias por la matrona del siguiente modo¹:

- Durante todo el proceso, el profesional que la asiste se presentará con nombre y categoría profesional, se verificará la identidad inequívoca de la mujer, se garantizará la privacidad e intimidad y se llevarán a cabo medidas generales de higiene de manos y uso correcto de guantes.
- Se efectuará una valoración clínica y obstétrica (Fig. 1):
 - Verificar y revisar la historia clínica digital y el documento de salud de la embarazada, así como las analíticas previas.
 - Anamnesis, incluyendo alergias.
 - Tomar constantes maternas (PA, pulso y temperatura).
 - Comprobar el latido fetal mediante auscultación fetal intermitente (AFI, estetoscopio o Sonicaid) y posteriormente con registros cardiotocográficos (RCTG).
 - Realizar una exploración obstétrica vaginal y maniobras de Leopold.
 - Registrar en el sistema de información asistencial Diraya de urgencias obstétricas-ginecológicas y efectuar en dicho sistema el alta con «alta a planta» para el ingreso de la mujer.
 - Ingreso en parto si: fase activa de parto (dinámica uterina regular, borramiento cervical > 50% y una dilatación de 3-4 cm); bolsa rota > 12 h; líquido amniótico meconial; RCTG poco tranquilizador; mal control del dolor, u otras consideraciones por parte del obstetra.
 - Ingreso en planta si: bolsa rota de < 12 h (tras consultar con obstetra), 2 cm de dilatación con buen control del dolor y RCTG tranquilizador, y larga distancia del domicilio-hospital.
 - Alta a domicilio si: fase activa de parto no establecida, buen control del dolor y bolsa íntegra.
 - En caso de ingreso, se abrirá la hoja obstétrica.
 - Transferir la información a la matrona referente de parto y al obstetra para la valoración y el tratamiento pertinentes según el protocolo.

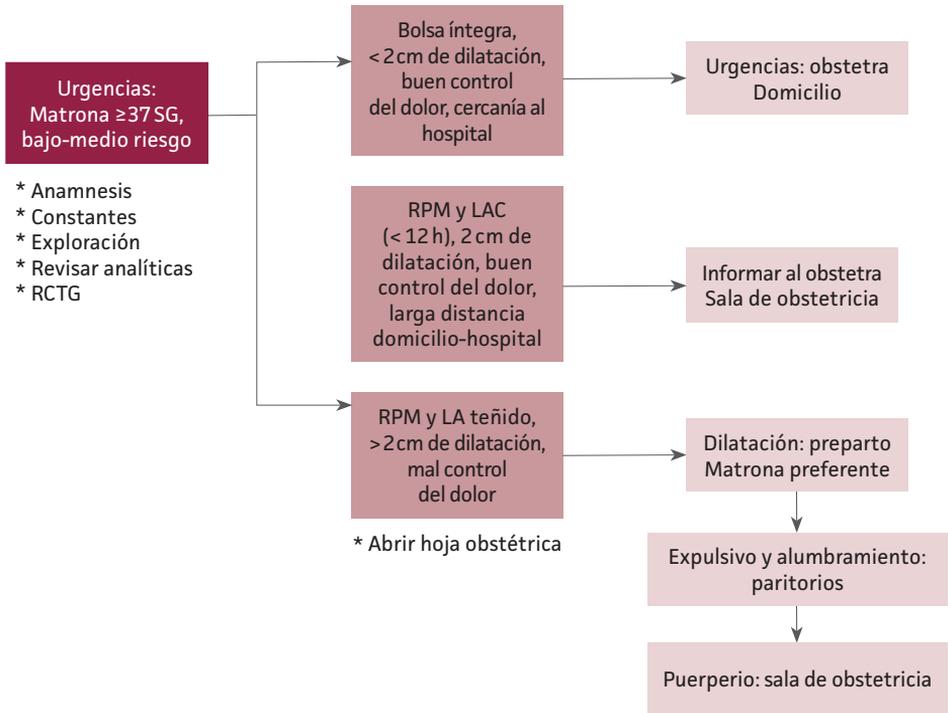


Figura 1. Pasos para la valoración clínica y obstétrica. AFI: auscultación fetal intermitente (estetoscopio, Sonicaid); LAC: líquido amniótico claro; RCTG: registro cardiotocográfico; RPM: rotura prematura de membranas; SG: semanas de gestación.

ATENCIÓN Y CUIDADOS

Fase de dilatación (1.ª etapa del parto)

- Fases: latente (inicio perceptible de contracciones hasta 4 cm de dilatación) y activa (4 cm de dilatación hasta la dilatación completa)⁸.

- Proceder:
 - Asignar a la matrona preferente (matrona al cargo de la paciente).
 - La paciente podrá elegir un familiar que la acompañe, así se favorecerá la intimidad y un ambiente tranquilo.
 - Canalizar una vía periférica.
 - Tomar las constantes y hacer una exploración al ingreso y cada 4 h.
 - RCTG al ingreso. Si es tranquilizador, se permitirán períodos ventana de 2 h, salvo si hay líquido amniótico meconial, alteración del latido cardíaco fetal por auscultación, fiebre materna, sangrado durante el parto, uso de oxitocina o demanda de la mujer.
 - Ofrecer a la mujer las opciones de control de dolor disponibles en el hospital.

Fase de expulsivo (2.ª etapa del parto)

- Comprende desde la dilatación completa hasta el nacimiento del feto. Es importante conocer los tiempos para estar atentos ante un expulsivo prolongado y actuar en consecuencia⁸.

	Sin epidural	Con epidural
Nulípara	3 h	4 h
Múltipara	2 h	3 h

- Proceder:
 - Descenso pasivo de la presentación (máximo 2 h en nulíparas con epidural y 1 h y media en múltiparas con epidural).
 - Mantener intimidad, higiene y asepsia, permitiendo la movilidad materna si es posible.
 - Controlar el globo vesical con sondaje cada 3 h si la analgesia es epidural.
 - RCTG continuo. Si la madre no lo desea y es posible, se permitirán períodos ventanas de 5 min o de 2-3 contracciones para el control fetal durante los pujos.
 - Prevenir el traumatismo perineal.
 - Identificar al recién nacido (pulsera bebé y madre).
 - Favorecer el contacto piel con piel colocando al recién nacido en el abdomen o pecho materno sin camisión (barriga con barriga), cubriéndolo con un paño seco y caliente.

El tiempo mínimo recomendable es de 2 h y hasta que haya finalizado la primera toma. Durante este tiempo, el recién nacido debe ser supervisado por la matrona y la técnico en cuidados auxiliares de enfermería con la finalidad de identificar posibles complicaciones.

- Si hay un buen estado materno-fetal, hay que optar por un clampaje óptimo (hasta que el cordón deje de latir) o tardío del cordón umbilical (1-3 min tras expulsivo), ya que aporta numerosos beneficios para el bebé (mejor adaptación al medio extrauterino, aumento del peso, menor incidencia de anemia en los próximos meses) y, además, para la madre no aumenta el riesgo de hemorragia posparto o anemia ni necesidad de alumbramiento manual, es más, mejora el vínculo materno-fetal y favorece la lactancia materna⁹⁻¹⁹.
 - Del mismo modo, actualmente hay evidencia de que se favorece este tipo de clampaje en partos instrumentales, de bebés pretérmino tardíos e, incluso, en cesáreas, CIR, siempre que sea posible, tras el visto bueno de pediatría⁹⁻¹⁹.

Fase de alumbramiento (3.ª etapa del parto)

- Esta etapa comprende el lapso que media entre el nacimiento del recién nacido y la expulsión de la placenta⁸.
- Proceder:
 - La OMS recomienda un alumbramiento activo/dirigido con oxitocina, previa información a la mujer.
 - Se considera prolongada si no se completa en los 30 min posteriores al nacimiento del neonato con manejo activo y 60 min con el alumbramiento espontáneo (tiempo medio de 30 a 45 min).
 - Revisar y comprobar la integridad de placenta, membranas y cordón umbilical.
 - Valorar si requiere suturas.
 - Tomar una muestra para grupo y Rh del recién nacido si se precisa y para su identificación según el protocolo de la Unidad de Gestión Clínica (UGC).

Posparto inmediato

- Comprende las primeras 24 h⁸. Las 2 h iniciales permanecerá en el área de posparto para continuar piel con piel y realizar controles materno-fetales. Posteriormente pasarán a la sala de obstetricia.

Valoración del recién nacido

La matrona será la responsable de la valoración inicial y evaluación continua del recién nacido/a en partos normales de bajo riesgo. El pediatra hará una valoración inicial antes de las 6 h de vida en la sala de obstetricia y, si todo es correcto, otra a las 18-40 h de vida²⁰ (Fig. 2).

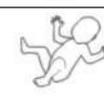
	Puntuación 0	Puntuación 1	Puntuación 2
Color			
Frecuencia cardíaca	Sin pulso	< 100/min	> 100/min
Respuesta a estímulos			
Actividad			
Frecuencia respiratoria	No respira	Débil, quejido	Llanto vigoroso

Figura 2. Test de Apgar. Valorar a los 1,5 y 10 min.

Avisar a neonatología

- Antes del parto SI no es riesgo 0-1 y más concretamente:
 - Cesárea urgente o programada.
 - Parto instrumental o distócico.
 - RCTG no tranquilizador.
 - Recién nacido pretérmino o postérmino.
 - Sospecha o confirmación de crecimiento intrauterino retardado o macrosomía fetal.
 - Partos múltiples.
 - Problemas placentarios.
 - Anomalías de líquido amniótico.
 - Riesgo social.
 - Juicio razonado de la matrona.
- Tras un parto piel con piel SI:
 - Recién nacido menor de 2 500 g o mayor de 4 000 g de peso.
 - Fiebre materna mayor de 38 °C.
 - Embarazo mal controlado o sin control.

- Enfermedad materna (diabetes, estados hipertensivos del embarazo).
- Rotura de membranas ovulares mayor de 18 h.
- Cultivo EGB materno positivo con profilaxis incompleta/no realizada.
- Serología AgHBs, VHC, VIH, lúes, CMV, VHS, VVZ o Chagas POSITIVOS.
- Consumo materno de tóxicos.
- Malformaciones fetales detectadas prenatalmente.
- Sospecha de riesgo social.

Profilaxis neonatal. En nuestro hospital se efectúa una vez en la sala de obstetricia. Todos los recién nacidos reciben pasadas las primeras 2 h y antes de las 4 h de vida²⁰:

- Oftalmia neonatal: se aplica pomada de clortetraciclina (aureomicina) al 1% o pomada de eritromicina al 0,5%, dosis única, y es recomendable que se usen en formato unidosis para aumentar la seguridad (recomendación A)^{4,19}.
- Enfermedad hemorrágica del recién nacido: se administra 1 mg de vitamina K por vía intramuscular; si hay una negativa de los padres para la administración parenteral, se les ofrecerá la pauta oral con 1 dosis inicial de 2 mg de vitamina oral tras el nacimiento, seguida de 1 mg oral semanalmente hasta la 12.^a semana de vida (recomendación fuerte)¹⁹ (recomendación A).
- Se deja constancia (fecha, hora y firma) en la hoja clínica pediátrica de la profilaxis realizada según el protocolo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Protocolo de la asistencia al parto eutócico de bajo riesgo en el hospital Universitario Virgen Macarena (actualización 2019).
2. Guía de práctica clínica sobre la atención al parto normal.
3. Asistencia a la gestante en sala de partos. Protocolo Hospital Clínic.
4. Bienestar fetal anteparto. Hospital Clínic.
5. Control gestacional en gestaciones de bajo y medio riesgo. Hospital Clínic.
6. Prendiville WJ, Elbourne D, McDonald S. Conducta activa *versus* conducta expectante en el alumbramiento (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2007 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2006 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
7. Protocolos de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. SEGO. www.prosego.es.
8. Recomendaciones para la Organización de un Servicio de Obstetricia y Ginecología. Documentos de la Sociedad Española de Obstetricia y Ginecología. SEGO; 2005.
9. McDonald SJ, Middleton P, Dowswell T, Morris PS. Effect of timing of umbilical cord clamping of term infants on maternal and neonatal outcomes. Cochrane Database Syst Rev 2013;7.

10. Rabe H, Gyte GML, Díaz-Rossello JL, Duley L. Effect of timing of umbilical cord clamping and other strategies to influence placental transfusion at preterm birth on maternal and infant outcomes. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019;(9).
11. Tarnow-Mordi W, Morris J, Kirby A, Robledo K, Askie L, Brown R, et al. Delayed *versus* Immediate Cord Clamping in Preterm Infants. *N Engl J Med Syst Rev* 2017;377:2445-55.
12. Seidler AL, Gyte GML, Rabe H, Díaz-Rossello JL, Duley L, Aziz K, et al. Umbilical Cord Management for Newborns <34 Weeks' Gestation: A Meta-analysis. *Pediatrics* 2021;147(3):e20200576.
13. Koo J, Aghai ZH, Katheria A. Cord management for non-vigorous neonates [Webinar] Neonatal Research Institute, 2021.
14. Qian Y, Ying X, Wang P, Lu Z, Hua Y. Early *versus* delayed umbilical cord clamping on maternal and neonatal outcomes. *Archives of Gynecology and Obstetrics* 2019;300:531-43.
15. Rincón D, Foguet A, Rojas M, Segarra E, Sacristán E, Teixidor R, et al. Tiempo de pinzamiento del cordón umbilical y complicaciones neonatales, un estudio prospectivo. *An Pediatr* 2014;81(3):142-8.
16. Balasubramanian H, Ananthan A, Jain V, Rao SC, Kabra N. Umbilical cord milking in preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2020;105:572-80.
17. Fogarty M, Osborn DA, Askie L, Seidler AL, Hunter K, Lui K, et al. Delayed vs early umbilical cord clamping for preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2018;218:1-18.
18. Zhao Y, Hou R, Zhu X, Ren L, Lu H. Effects of delayed cord clamping on infants after neonatal period: A systematic review and meta-analysis. *Int J Nurs Stud* 2019;92:97-108.
19. Pinzamiento tardío del cordón umbilical. Hospital Clínic.
20. Zeballos Sarrato G, Ávila Álvarez A, Escrig Fernández R, Izquierdo Renau M, Ruiz Campillo CW. Guía española de estabilización y reanimación neonatal 2021. Análisis, adaptación y consenso sobre las recomendaciones internacionales. *An Pediatr* 2022;96(2):145.e1-145.e9. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2021.06.003>.

Marina Muñoz Infante, Elena González Conde
y Eva Carmona Domínguez

UGC de Ginecología y Obstetricia.

Hospital Virgen Macarena. Sevilla

INTRODUCCIÓN

Durante la gestación, el cuerpo de la mujer experimenta un proceso complejo en el que tienen lugar importantes cambios a nivel fisiológico que comprenden desde cambios en el aspecto físico, como son el progresivo aumento de peso y volumen abdominal, la alteración en la coloración de la piel y mucosas genitales, hiperflexibilidad de las articulaciones, hasta cambios fisiológicos mayores como son los que se producen en los diversos sistemas del organismo.

CAMBIOS FISIOLÓGICOS POR SISTEMAS EN LA GESTACIÓN

Los cambios que experimenta la gestante ocurren de manera gradual pero continua, y están enfocados a adaptarse a los requerimientos fetales. Además, están influenciados por diversos factores como la edad materna, las gestaciones previas, el estado físico y nutricional y los cambios hormonales.

En este capítulo nos centraremos en aquellas patologías médicas relacionadas con los cambios fisiológicos del embarazo más frecuentes que son motivo de consulta en urgencias o en las propias visitas del embarazo.

Piel y tegumentos

La piel de la mujer gestante se ve expuesta a una serie de modificaciones vasculares, endocrinas, metabólicas e inmunitarias que la hacen propensa a sufrir diversos

cambios, tanto fisiológicos como patológicos. Respecto a los cambios cutáneos fisiológicos podemos observar hiperpigmentación (cloasma, línea nigra, melasma), estrías por distensión (*striae gravidarum*), cambios vasculares (hemangioma, granuloma piogénico, arañas vasculares y varices)¹⁻⁶, además de cambios en el cabello (hirsutismo, caída del cabello), las uñas (crecimiento acelerado, onicólisis distal, hiperqueratosis subungueal), las glándulas sebáceas (aumento de la secreción ecrina y sebácea, disminución de la función apocrina) y las mucosas (gingivitis, hiperemia gingival)¹⁻⁶.

Como se ha comentado, estos cambios no suponen una patología, por tanto, durante el embarazo no se requiere tratamiento, sino que es fundamental la prevención con medidas de protección solar, mantener la hidratación (ingesta de 2 l de agua al día, uso de emolientes y aceites tipo rosa mosqueta en la piel), buena higiene bucal y una correcta alimentación¹⁻⁶.

Young y cols⁵. Llevaron a cabo un estudio clínico en el que compararon los resultados de varias cremas con extracto de centella asiática, alfa tocoferol e hidrolizados de colágeno y elastina que se aplicaron a 100 mujeres con estrías del embarazo respecto a los resultados de cremas con placebo. No hubo cambios significativos en ninguno de los casos⁶.

Sistema cardiovascular

Es importante saber que el embarazo conlleva una serie de cambios fisiológicos a nivel cardiovascular (elevación y desplazamiento a la izquierda del eje cardíaco por ascenso diafragmático y cambios respiratorios, aumento del tamaño del ventrículo izquierdo y las aurículas, ligero derrame pericárdico por edema tisular, soplo sistólico leve por aumento del flujo sanguíneo a través de las válvulas aórtica y pulmonar) que se expresan clínicamente como signos que no deben ser considerados patológicos en ausencia de otros síntomas acompañantes, tales como disnea, fatiga, disminución de la tolerancia al esfuerzo, edemas de miembros inferiores, palpitaciones, mareos y cuadros sincopales^{1,2}. Todo ello tiene como consecuencia cambios en las pruebas complementarias: ruidos cardíacos más intensos, auscultación frecuente del 3.^{er} y 4.^o ruido, incremento de la frecuencia cardíaca 15-20 latidos por minuto, aumento del gasto cardíaco, descenso de la resistencia vascular periférica y pulmonar, entre otras^{1,2}.

Además, es interesante destacar la aparición de **varices**, generalmente en aquellas pacientes con predisposición a estas. Las varices son venas superficiales dilatadas y tortuosas con válvulas incompetentes que aparecen en las partes bajas del cuerpo, sobre todo en los miembros inferiores y en la zona vulvar^{1,2}. El diagnóstico es clínico (sensación de pesadez, dolor, edema) y no están indicadas pruebas complementarias salvo si hay signos de alarma o complicaciones (varicoflebitis, varicorragias, enfermedad

tromboembólica venosa)^{1,2}. El tratamiento incluye reposo relativo con elevación de la extremidad, medias elásticas de compresión, analgésicos y deambulación precoz^{1,2}.

Sistema genital femenino

En el sistema genital femenino se produce un aumento del grosor del tejido adiposo y el número de glándulas mamarias, con un incremento del tamaño mamario y consistencia nodular¹⁻³. También se observa hiperpigmentación del complejo areola-pezones con acentuación de las nodulaciones areolares (glándulas sebáceas de Montgomery), así como incremento de la sensibilidad de este¹⁻³.

El útero aumenta de tamaño y volumen^{1,2}. El cuello uterino también experimenta una serie de cambios en su consistencia (reblandecido), coloración (violácea), posición (se centraliza a medida que se acerca el parto) y longitud, como consecuencia del aumento de la vascularización, edema, hiperplasia e hipertrofia del tejido cervical¹⁻⁴.

Con el embarazo, se produce el cese de la ovulación y la maduración folicular por los elevados niveles de estradiol y progesterona, con un aumento del tamaño por incremento de la vascularización y el edema.

A nivel vaginal se produce un incremento de la secreción, reblandecimiento y un color violeta característico (**signo de Chadwick**) debido al aumento de la vascularización y al edema, relajación, hidratación y al aumento de la distensibilidad, con elevación del tamaño y la posibilidad de aparición de varices. Los fondos de saco laterales de la vagina están parcialmente rechazados y abombados por el crecimiento uterino (**signo de Noble-Budin**)¹⁻⁴.

Por último, a nivel vulvar y del periné, se objetiva una hipertrofia de los labios mayores y menores; las carúnculas se hacen prominentes. Se produce hiperemia en la piel, la mucosa y los músculos del periné y la vulva, y se acentúa la pigmentación¹⁻⁴.

Sistema hematológico

De forma característica, durante la gestación existe una anemia dilucional o fisiológica debida al aumento del volumen plasmático (hemodilución, volúmenes eritrocitarios normales) con respecto al incremento experimentado por la masa celular eritrocitaria^{1,2,7,8}. El incremento del volumen sanguíneo durante la gestación es máximo, en torno a las 34 semanas, y se debe fundamentalmente al aumento de hormonas (estrógenos, progesterona) que activan el sistema renina-angiotensina-aldosterona^{7,8}. La aldosterona y la progesterona actúan sobre sus receptores a nivel del túbulo contorneado distal, incrementando su permeabilidad al sodio y al agua, produciendo retención del volumen⁹. El

aumento de eritrocitos durante la gestación es máximo a término y se debe fundamentalmente al incremento de hormonas placentarias como la eritropoyetina, la gonadotropina coriónica humana y el lactógeno placentario⁹.

Por este motivo, la Organización Mundial de la Salud (OMS) considera anemia en la gestante cuando la hemoglobina es inferior a 11 g/dl o cuando el hematocrito es inferior al 33 % en el primer trimestre o del 32 % a partir del segundo trimestre^{10,11}. Por otro lado, de acuerdo con el British Committee for Standards in Haematology, se considera anemia según el nivel de hemoglobina y el trimestre de gestación de la siguiente forma: < 11 g/dl en el primer trimestre, < 10,5 g/dl en el segundo y tercer trimestres^{10,11}. Además, se produce otra serie de cambios como leucocitosis transitoria secundaria al estímulo estrogénico de las citocinas, trombocitosis o trombocitopenia leve incidental y alteraciones en la coagulación que predisponen a la gestante a un mayor riesgo de trombos (hipercoagulabilidad por aumento de factores procoagulantes [fibrinógeno, factores VII, VIII, IX, Von Willebrand y fragmentos 1 y 2 de la protrombina]; descenso de los inhibidores fisiológicos de la coagulación [factores XI y XIII, antitrombina III, proteína C y proteína S])⁸⁻¹¹.

Antes de tratar una anemia debemos plantear un diagnóstico diferencial que indique el tipo de anemia y asegurar que la causa de esta no es patológica.

Lo más frecuente en gestantes será la anemia dilucional y la ferropenia; en ese caso se instaurará un tratamiento empírico con hierro^{12,13}. Si la anemia es moderada-grave o no responde a ferroterapia, se deberá hacer un estudio diagnóstico en ayunas sin toma de hierro ni ácido fólico los 7 días previos a este. En dicho estudio se solicitará hemograma, recuento de reticulocitos, ferritina, transferrina, índice de saturación de transferrina, ácido fólico, vitamina B12 o cobalamina y perfil tiroideo¹³. En el caso de que los reticulocitos sean > 100 000/ μ l, deberemos descartar sangrado y realizar un estudio de hemólisis (haptoglobina, bilirrubina, LDH, Coombs); en cambio, si los reticulocitos son normales o están disminuidos (< 75 000/ μ l), es conveniente efectuar un estudio de hemoglobinopatías (electroforesis hemoglobinas), un estudio molecular de α -talasemia y solicitar parámetros inflamatorios (PCR, VSG)¹³.

Respecto al tratamiento, las diversas guías recomiendan la administración de 400 μ g/día de ácido fólico desde, al menos, 4 semanas de la preconcepción hasta el final de la gestación¹¹⁻¹⁸. Si se presenta déficit de ácido fólico previo, tratamiento con antiepilépticos, hemoglobinopatías, antecedente de defecto del tubo neural u otros (obesidad, etc.), esta dosis debe aumentarse a 5 mg/día para evitar, entre otros, efectos deletéreos, como la aparición de anemias megaloblásticas¹⁸. No está indicada la suplementación de vitamina B12, salvo en gestantes ovolactovegetarianas o veganas estrictas: 1 mg por vía oral (el preparado es un vial intramuscular bebible) a la semana de vitamina B12¹¹⁻¹⁸.

En el caso de anemias megaloblásticas ya instauradas, pautar 5 mg/día de ácido fólico durante un mínimo de 4 meses o hasta el final de la gestación. Si hay déficit de cianocobalamina demostrado, administrar 1 mg intramuscular 3 veces/semana durante 2 semanas o 1 mg semanal durante 4 semanas. Después, 1 mg cada 1-3 meses hasta restaurar las reservas^{13,18}.

Por otro lado, respecto a la ferropenia, la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) recomienda la instauración de hierro por vía oral a dosis de 80-100 mg/día en gestante de menos de 34 semanas de embarazo con reevaluación a las 2 semanas o en la semana 36 (sin necesidad de incluir ferritina en el estudio). En caso de que las concentraciones de hemoglobina no se hayan recuperado, la gestante tenga más de 34 semanas de embarazo o exista mala tolerancia oral al hierro, está recomendada la pauta de hierro intravenoso con control a las 4-6 semanas^{13,18}.

Sistema digestivo

Desde el punto de vista del aparato digestivo, especialmente durante las primeras semanas de gestación, es frecuente que la gestante experimente episodios de náuseas y/o vómitos en las primeras 5-6 semanas de embarazo con una clínica más llamativa en torno a la novena semana, que tienden a disminuir hasta desaparecer a las 16-18 semanas de gestación. Sin embargo, los estudios apuntan que hasta en un 15% de los casos pueden persistir hasta el tercer trimestre^{1,2}.

Sin embargo, se hablará de **hiperemesis gravídica** cuando los vómitos persisten en el tiempo y se acompañan de pérdida de peso > 5% y cetonuria sin relación con otras causas y que producen alcalosis metabólica hipopotasémica e hipoclorémica^{19,20}.

Inicialmente será indispensable hacer una buena anamnesis que recoja desde cuando vomita, con qué frecuencia, si permite o no tolerancia oral, si ha tomado algún tratamiento para ello, clínica acompañante, etc., de manera que permita descartar patologías que pueden relacionarse con la gestación (embarazo múltiple, mola hidatiforme, hidramnios, reflujo gastroesofágico, etc.) o no (apendicitis, gastroenteritis, colecistitis, pancreatitis, pielonefritis, etc.)²⁰.

El diagnóstico se llevará a cabo en función del peso y la presión arterial; si la paciente lleva $\geq 2-3$ días vomitando con mala tolerancia oral, es recomendable solicitar una analítica (hemograma, bioquímica [con ionograma, perfil renal y hepático]); si lleva ≥ 7 días con mala tolerancia oral, es recomendable solicitar pruebas de coagulación, sedimento de orina, perfil tiroideo y, en todos los casos, una ecografía abdominal obstétrica²⁰.

Si la clínica persiste a pesar de estar varios días en tratamiento, debe plantearse la realización de una ecografía hepatobiliar y un fondo de ojo (si se sospecha hipertensión intracraneal)²⁰.

Se debe ingresar a la gestante cuando presenta intolerancia oral, pérdida de peso, signos de deshidratación con diuresis escasa o alteraciones de la analítica.

Respecto al tratamiento, en todos los casos se darán consejos higiénico-dietéticos (reposo relativo, comidas poco abundantes pero frecuentes, mejor sólidos que líquidos, mejor comidas frías que calientes, evitar grasas, condimentos, bebidas gaseosas, tabaco, olores fuertes, etc.). Por otro lado, en función de la gravedad de la clínica, se podrá pautar²¹:

- Cuadro emético leve-moderado:
 - Jengibre 1 g al día durante 4 días.
 - Olores cítricos.
 - Doxilamina + piridoxina por vía oral 10-20 mg c/8 h (máximo 6 comprimidos al día)²².
 - Metoclopramida 10 mg (Primperan®), 1 comprimido cada 8 h por vía oral (máximo 5 días seguidos) antes de cada comida.
 - Algunos estudios mencionan los efectos beneficiosos de la acupuntura.
- Cuadro grave (hiperemesis gravídica), precisa ingreso hospitalario:
 - Tratar de mantener reposo, luz tenue y dieta absoluta.
 - Si es necesario, dar apoyo psicológico.
 - Controlar las constantes vitales, peso, diuresis e ionograma cada 24 h.
 - Tratar la deshidratación, las alteraciones metabólicas y electrolíticas con:
 - Sueroterapia: 2 000-3 000 ml/24 h, alternando suero fisiológico con glucosado al 10%, conseguir diuresis de $\geq 1\ 000$ ml/24 h.
 - Reposición de electrolitos:
 - Sodio: 60-150 mEq de ClNa/24 h, evitar reposición rápida.
 - Potasio: según los niveles en sangre; si $\geq 2,5$ mEq/l: 10 mEq/h; si ≤ 2 mEq/l, trastornos en el ECG y/o alteraciones musculares: 40 mEq/h.
 - Calcio: 0,2-0,3 mEq/24 h de gluconato cálcico al 10%.
 - Fósforo: si < 1 mg/dl, administrar fosfato monosódico intravenoso 2,5-5 mg/kg en 500 ml de suero fisiológico.
 - Prevenir alteraciones neurológicas (encefalopatía de Wernicke) con administración de vitamina B6 100 mg/24 h y vitamina B1 100 mg/24 h.
 - Requerimientos nutricionales: reiniciar la dieta oral tras 24-48 h sin vómitos, mejoría analítica y cese de la pérdida de peso. Hidratos de carbono 150-220 g/kg/24 h, lípidos 0,5-3 g/kg/24 h y proteínas 0,8-2 g/kg/24 h.

- Fármacos antieméticos: metoclopramida 10 mg intravenosa c/8 h (máximo 5 días), ondansetrón 4 mg intravenoso c/12 h, clorpromazina (Largactil®) 2,5-10 mg intravenosa c/6-8 h.

Es interesante destacar un estudio publicado en 2024 por Stephen O'Rahilly (Universidad de Cambridge, Reino Unido) y Marlena Fejzo (Universidad Southern California, Los Ángeles) en el cual se concluyó que, en mujeres gestantes con niveles elevados de hormona GDF15 (factor de diferenciación del crecimiento 15, producida por el feto y en la placenta), las probabilidades de experimentar náuseas y vómitos intensos eran superiores a la media. De modo que, la sensibilidad materna a esta hormona es uno de los factores que determina la gravedad de los síntomas²³. La proteína GDF15 se produce también cuando no hay embarazo, en niveles bajos y en todos los tejidos. Los investigadores proponen que la sensibilidad de la madre a la hormona depende de la exposición previa a la gestación. Así, por ejemplo, las mujeres con b-talasemia, que les hace tener niveles crónicamente elevados de GDF15 antes del embarazo, experimentan muy pocas náuseas o vómitos durante la gestación²³.

En segundo lugar se hablará de la **diarrea aguda**, que es aquella que se inicia en menos de 2 semanas y que no presenta síntomas de alarma (sangre en heces, fiebre, signos peritoneales, etc.)^{24,25}.

El tratamiento, en la mayoría de los casos, permite una actitud expectante por el carácter autolimitado y solo se requiere rehidratación y reposo intestinal. La pauta que hay que seguir es:

- Dieta absoluta en las primeras 24 h, con limonada alcalina según tolerancia, y posteriormente pasar a dieta astringente (pollo, zanahoria, manzana, arroz hervido, plátano). Si en 24 h no hay respuesta, hay que hacer una revaloración y, si se presentan vómitos, proporcionar las pautas mencionadas en el apartado anterior^{24,25}.
- En general no se deben usar fármacos astringentes, si bien el caolín + pectina (categoría C de la FDA) son los antidiarreicos de elección en el embarazo, porque no se absorben, y se valoran muy bien los riesgos/beneficios y el trimestre de la gestación. Sin embargo, esta combinación sola no está disponible en España y la combinada con neomicina está contraindicada durante el embarazo porque atraviesa la barrera placentaria²⁵⁻²⁸.
- En principio solo se solicitarán pruebas complementarias (analítica, coprocultivo) en caso de presentar más de 8 deposiciones al día, deshidratación severa, síntomas de más de 1 semana o sospecha de diarrea bacteriana (fiebre > 38,5 °C, diarrea sanguinolenta)²⁹. En estos casos se podrá utilizar azitromicina 500 mg c/24 h durante 3 días o eritromicina 500 mg c/12 h durante 5 días²⁹. Se deberá solicitar un cultivo especial para parásitos en caso de diarrea persistente (> 14 días) o diarrea sanguinolenta sin leucocitos en heces

y pensar en *Clostridium difficile* cuando se presente tras la toma de antibióticos²⁹. En estos casos se trata con metronidazol (amebiasis, giardiasis, *C. difficile*). Se considerará el ingreso cuando se precise rehidratación intravenosa, y endoscopia en casos de duda diagnóstica entre enfermedad inflamatoria intestinal y diarrea infecciosa (diarrea crónica o aguda que empeora progresivamente), inmunocomprometidas con riesgo de infecciones oportunistas como citomegalovirus^{27,28}.

En tercer lugar, debido a la dificultad de retorno venoso, las gestantes tendrán mayor tasa de **hemorroides** también relacionada con la ralentización del vaciamiento gástrico y el tránsito intestinal por efecto de la progesterona, causando distensión abdominal y **estreñimiento** en el 85% de los casos en el tercer trimestre de la gestación³⁰⁻³².

Para mejorar o evitar estas dos cuestiones es recomendable lo siguiente³³⁻³⁴:

- Beber **más líquidos**, más de 2 l diarios.
- Consumir **alimentos ricos en fibra** como frutas, verduras, frutos secos, pan integral y otros cereales completos.
- Limitar los alimentos que no contienen fibra o que endurecen las heces, como el azúcar, los caramelos, los quesos curados o el arroz. Son **alimentos astringentes** (no recomendables ahora) el membrillo, el plátano, la manzana rallada, el pomelo y el limón.
- Tomar un vaso de agua tibia, agua tibia con limón en ayunas, un **café** o dos o tres **ciruelas** o **kiwis** en ayunas.
- Dejar en remojo unas cinco ciruelas en un vaso de agua durante 12 h y, una vez transcurrido el tiempo, comerlas y beber el agua en ayunas o antes de acostarse.
- Para aprovechar los beneficios de la **fibra dietética**, las verduras no se deben cocinar demasiado y hay que utilizar técnicas culinarias como el **vapor**.
- Sustituir los zumos de fruta por la **fruta entera**: el jugo no contiene fibra, pero la pieza de fruta con piel sí.
- Hacer ejercicio físico regular.
- Hacer ejercicios de los **músculos abdominales**.
- No ignorar nunca el **reflejo de defecar**; la retención de este reflejo suele causar su desaparición y crear un estreñimiento crónico.
- Para la evacuación se debe tener un **hábito regular** y dedicarle un tiempo suficiente. Las prisas o el cambio frecuente de lugares suelen suprimir el reflejo de la evacuación. Sin embargo, tampoco es recomendable pasar más de 10 min sentada en el inodoro.

Si las pautas anteriores no son efectivas, se puede considerar el **uso de medidas farmacológicas**, entre las que se encuentran los agentes formadores de bolo, los emolientes o ablandadores de heces, lubricantes, laxantes osmóticos, laxantes estimulantes, enemas y supositorios (Tabla 1).

Tabla 1. Medidas farmacológicas para el tratamiento del estreñimiento en la gestante

Tipo	Descripción	Pros	Contras	Ejemplos
Formadores de bolo	No son absorbidos por el tracto gastrointestinal Absorben agua, aumentando así el bolo fecal y favorecen su eliminación	Los más fisiológicos No se han asociado a malformaciones Seguros para uso prolongado Primera opción	Efecto tardío (menos útil para un episodio agudo) Efectos secundarios: gases, hinchazón y molestias abdominales	<i>Psillyum</i> , <i>Plantago ovata</i> , metilcelulosa y salvado
Ablandadores de heces/ emolientes	Estimulan la secreción neta de agua, sodio, cloruro y potasio a la luz intestinal e inhiben la absorción neta de glucosa y bicarbonato en el yeyuno	No se han asociado a efectos adversos durante el embarazo	Un caso descrito de hipomagnesemia sintomática en el neonato con docusato de sodio No hay opción a largo plazo	Docusato de sodio y calcio

Continúa

Tabla 1. Medidas farmacológicas para el tratamiento del estreñimiento en la gestante (*cont.*)

Tipo	Descripción	Pros	Contras	Ejemplos
Laxantes lubricantes	Lubrican y disminuyen la tensión superficial del contenido del intestino para que el líquido permanezca en las heces, facilitando la evacuación y con una disminución del esfuerzo defecatorio	El aceite se absorbe de forma muy escasa en el tracto gastrointestinal, por lo que no parece estar asociado a efectos adversos en el embarazo	Existe controversia sobre si un uso prolongado reduciría la absorción de vitaminas liposolubles (p. ej., la vitamina A, D, E y K), aunque esto parece ser un riesgo teórico más que real, pero no suelen ser de primera elección durante el embarazo, ya que un déficit de vitamina K puede ocasionar hipoprotrombinemia y aumentar el riesgo de hemorragia durante el parto o cesárea	Aceite mineral o parafina
Laxantes osmóticos	Sustancias hiperosmolares que ocasionan mayor recogida de agua en las heces que producen distensión del bolo y aumento de la actividad intestinal (peristalsis), facilitando así la evacuación	La lactulosa y el polietilenglicol apenas son absorbidos en el tracto gastrointestinal, por lo que no pasan a la circulación sistémica. Su uso no se ha asociado a efectos adversos para el embarazo	Efectos secundarios: flatulencia, hinchazón Teóricamente, un uso prolongado de laxantes osmóticos puede conducir a desequilibrios de electrolitos, por lo que no están recomendados para su uso a largo plazo	Sales (cloruro de sodio y de potasio). Sulfato o citrato de magnesio Lactulosa Sorbitol Polietilenglicol o macrogol

<p>Laxantes estimulantes</p>	<p>Actúan localmente estimulando la motilidad colónica y disminuyendo la absorción de agua del intestino grueso</p>	<p>La absorción sistémica de bisacodilo y sen es muy baja, por lo que no parecen estar asociados a un mayor riesgo de malformaciones</p> <p>Funcionan de forma rápida y dependen de la dosis para el episodio agudo, promoviendo la defecación de 6 a 8 h tras su ingestión</p>	<p>Efectos secundarios: dolores abdominales tipo cólico por el efecto estimulador directo que tienen en el intestino</p> <p>Un uso prolongado puede conducir a desequilibrios de electrolitos, por lo que es recomendable evitar un uso a largo plazo o en dosis elevadas. Se debe reservar como tratamiento de dosis única en embarazadas con estreñimiento temporal</p>	<p>Bisacodilo, cáscara sagrada y sen</p>
<p>Enemas y supositorios</p>	<p>Son preparaciones de los laxantes comentados anteriormente para su administración rectal</p>	<p>Suelen pautarse cuando fallan las formas orales, buscando un alivio rápido a corto plazo debido a su actividad local</p> <p>Son útiles si la embarazada no puede tomar comprimidos (vómitos)</p>	<p>Pueden provocar irritación rectal, molestias abdominales y disconfort</p>	<p>Los más usados son los de bisacodilo y de glicerina, que actúan por contacto directo en la mucosa rectal una vez disuelto el supositorio</p>

Adaptada de Zamorano et al y Rao et al^[34,31].

Para el tratamiento específico de las hemorroides existen muchas pomadas rectales tópicas (Hemoal[®], Hemorrane[®], Ruscus[®], Cohortan[®], etc.), algunas de ellas incluyen corticoesteroides en su composición y están relativamente desaconsejadas en el embarazo, en especial durante el primer trimestre^{31,32}. Por ello han surgido productos más naturales que pueden administrarse durante el embarazo de forma segura, como por ejemplo Oleonal[®] y Cum Laude Rectal^{®31,32}. Este último se trata de un gel compuesto por elementos profilácticos y calmantes naturales con efecto antiinflamatorio, venotónico y vasoprotector que se puede aplicar externamente distribuyendo 1 g de producto con un ligero masaje hasta su absorción 2 veces al día. En caso de empeoramiento clínico o signos de trombosis, deberá valorarse la cirugía general^{31,32}.

Sistema endocrino

Desde un punto de vista endocrinológico, durante la gestación hay un aumento de las concentraciones de hormonas «diabetogénicas» (lactógeno placentario, prolactina, cortisol, estrógenos, progesterona, entre otras), en consecuencia permite la producción y secreción de leche en glándulas mamarias, así como un aumento de los niveles de colesterol y triglicéridos y resistencia a la insulina^{1,2}.

Por otro lado, el tiroides sufre una hipertrofia generalizada desde la 13.^a semana, que coincide con un aumento de metabolismo basal. Por lo tanto, la paciente se mantiene eutiroides, sin embargo existe un **aumento de la proteína transportadora de hormona tiroidea (TBG)** con T4 libre en rangos normales^{1,2}.

Sistema locomotor

Durante la gestación, las madres pueden sufrir distintos tipos de molestias en las zonas abdominal y lumbar causadas por la hiperlordosis compensatoria^{1,2}. Estas pueden aliviarse eligiendo una faja maternal que ayude a cursar con mayor comodidad los últimos meses del embarazo.

Sistema nervioso

Durante el embarazo, el sistema nervioso central también experimenta una serie de cambios fisiológicos que exacerban en la gestante los órganos de los sentidos (especialmente gusto y olfato, por mayor vascularización)^{1,2}. Además, son frecuentes las alteraciones del sueño (insomnio, somnolencia), los calambres nocturnos por compresión nerviosa de los miembros inferiores e insuficiencia circulatoria periférica y la presencia de neuralgias, cefaleas, parestesia, calambres, vértigo o lipotimias^{1,2}.

Sistema respiratorio

Como ya se ha comentado, la gestante presenta una disnea relativa con hiperventilación debido a una serie de modificaciones anatómicas (fosas nasales hiperémicas por estímulo estrogénico: congestión nasal y rinitis, aumento de la circunferencia de la caja torácica por relajación de la musculatura intercostal, elevación del ángulo costodiafragmático consecuente con lo anterior) y funcionales, que tiene como consecuencia cambios en los volúmenes respiratorios (aumento de la ventilación por minuto, del volumen total y la reserva inspiratoria, descenso de la capacidad pulmonar total y la capacidad pulmonar residual; sin embargo, no se modifica la capacidad vital)^{1,2}.

Sistema urinario

La disminución de la resistencia vascular renal y el aumento del gasto cardíaco producen un incremento del flujo plasmático al riñón y, como consecuencia, un aumento del filtrado glomerular, disminución de las concentraciones plasmáticas de creatinina y ácido úrico consecuentes y aumento de la reabsorción de sodio, proteinuria y glucosuria intermitente, todo ello acompañado de una clínica de poliuria o polaquiuria. En consecuencia, se produce un incremento del tamaño renal (1-1,5 cm), dilatación de la pelvis renal y cálices y elevación del triángulo vesical con aumento de orina residual, causando incontinencia vesical y polaquiuria^{1,2}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pérez Rodríguez AF, Roche M, Larrañaga C. Medical disorders and pregnancy. Gastrointestinal, neurological, cardiovascular and dermatological disorders. *An Sist Sanit Navar* 2009;32(Supl.1):135-57.
2. Carrillo Mora P, García Franco A, Soto Lara M, Rodríguez Vásquez G, Pérez Villalobos J, Martínez-Torres D. Cambios fisiológicos durante el embarazo normal. *Rev Fac Med UNAM* 2021;64(1):39-48. Disponible en: <http://doi.org/10.22201/fm.24484865e.2021.64.1.07>.
3. Huerta Brogueras M, Avilés JA, Martínez D, Valdivielso M, Suárez R, Lázaro P. Embarazo y piel. *Med Integral* 2003;41(2):79-87.
4. UpToDate [internet]. Keltz Pomeranz M. Maternal adaptations to pregnancy: Skin and related structures [sede web]. En: UpToDate, Lockwood CJ, Dellavalle RP (eds.). UpToDate, Waltham, Massachusetts. (Consultado el 29 de agosto de 2022). Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/maternal-adaptations-to-pregnancy-skin-and-related-structures>.
5. Young GL, Jewell D. Creams for preventing stretch marks in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(2):CD000066. doi: 10.1002/14651858.CD000066. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;11:CD000066. PMID: 10796111.
6. Guerra Tapia A. Embarazo y piel. Cambios fisiológicos y trastornos con repercusión estética. *Actas Dermosifiliogr* 2002;93(2):77-83.
7. Maldonado Durán M, Saucedo García JM, Lartigue T. Cambios fisiológicos y emocionales durante el embarazo normal y la conducta del feto. *Perinatol Reprod Hum* 2008;22(1):5-14.
8. Bellart J, Cabero LI, Gilabert R, Saceda R, Fontcuberta J, Monasterio J, et al. Obstetricia. Cambios hemostáticos en la gestación normal. *Progresos de obstetricia y ginecología* 1998;41(6):329-38.
9. Sans-Sabrafen J, Besses C, Vives JL. *Hematología Clínica*, 5.ª edición. Elsevier, 2006.
10. Gonzales GF, Olavegoya P (no date) Fisiopatología de la anemia durante el embarazo: ¿anemia O hemodilución? *Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia*. Sociedad Peruana de Obstetricia y

- Ginecología. (Consultado el 14 de febrero de 2023). Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2304-51322019000400013.
11. Ribera L, Illa M, Monterde E, Nomdedéu M, Fornells J, Esteve J, et al. Anemia durante la gestación y el puerperio. *Medicina Fetal Barcelona*; 2022. Disponible en: portal.medicinafetalbarcelona.org.
 12. Anemia en ginecología y obstetricia. Documento de Consenso SEGO 125, 2021.
 13. Ripollés-Melchor J, Jericó-Alba C, Quintana-Díaz M, García-Erce JA. From blood saving programs to patient blood management and beyond. *Med Clin (Barc)* 2018;9(151):368-73.
 14. Churchill D, Nair M, Stanworth SJ, Knight M. The change in haemoglobin concentration between the first and third trimesters of pregnancy: A population study. *BMC Pregnancy Childbirth* 2019;19:359.
 15. Pavord S, Daru J, Prasanna N, Robinson S, Stanworth S, Stanworth S, Girling J; BSH Committee. UK guidelines on the management of iron deficiency in pregnancy. *Br J Haematol* 2020;188(6):819-30.
 16. Muñoz M, Peña-Rosas JP, Robinson S, Milman N, Holzgreve W, Breyman C, et al. Patient blood management in obstetrics: Management of anaemia and haematinic deficiencies in pregnancy and in the post-partum period: NATA consensus statement. *Transfus Med* 2018;28:22-39.
 17. Breyman C. Iron Deficiency Anemia in Pregnancy. *Semin Hematol* 2015;52:339-47.
 18. Peña-Rosas JP, Viteri FE. Efectos de la administración sistemática de suplementos de hierro por vía oral con o sin ácido fólico a embarazadas. En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 2. Oxford: Update Software.
 19. Baron TH, Ramirez B, Richter JE. Gastrointestinal Motility Disorders during Pregnancy. *Annals of internal Medicine* 1993;118(5). <https://doi.org/10.7326/0003-4819-118-5-199303010-00008>.
 20. De Haro K, Toledo K, Fonseca Y, Arenas D, Arenas H, Leonher K. Hiperemesis gravídica: manejo y consecuencias nutricionales; reporte de caso y revisión de literatura [Hyperemesis gravidarum: management and nutritional implications; case report and review of literature]. *Nutr Hosp*. 2014 Oct 3;31(2):988-91. Spanish. doi: 10.3305/nh.2015.31.2.8143. PMID: 25617591.
 21. Sibaja ML, Vargas QN. Manejo de la hiperemesis gravídica. *Rev Med Cos Cen*. 2011;68(599):441-445.
 22. Dixon J, Roganti A, Cuneo JC. El clorhidrato de piridoxina (vitamina B) en la emesis e hiperemesis gravídica [Pyridoxine hydrochloride (vitamin B) in emesis and hyperemesis gravidica]. *Obstet Ginecol Lat Am*. 1946 Aug;4(8):639-47. Spanish. PMID: 20246014.
 23. Fejzo M, Rocha N, Cimino I, Lockhart SM, Petry CJ, Kay RG, et al. GDF15 linked to maternal risk of nausea and vomiting during pregnancy. *Nature* 2024;625:760-7. <https://doi.org/10.1038/s41586-023-06921-9>.
 24. Body C, Christie JA. Gastrointestinal Diseases in Pregnancy: Nausea, Vomiting, Hyperemesis Gravidarum, Gastroesophageal Reflux Disease, Constipation, and Diarrhea. *Gastroenterol Clin North Am* 2016 Jun;45(2):267-83. doi: 10.1016/j.gtc.2016.02.005.
 25. LaRocque R. Approach to the adult with acute diarrhea in resource-rich settings. En: *UpToDate*, Post TW (Ed), *UpToDate*, Waltham, MA.
 26. Smith JA. Nausea and vomiting of pregnancy: Clinical findings and evaluation. En: *UpToDate*, Post TW (Ed), *UpToDate*, Waltham, MA.
 27. Alexandraki, I. Acute viral gastroenteritis in adults. En: *UpToDate*, Post TW (Ed), *UpToDate*, Waltham, MA.
 28. Gelfand MS. Clinical manifestations and diagnosis of Listeria monocytogenes infection. En: *UpToDate*, Post TW (Ed), *UpToDate*, Waltham, MA.
 29. Betés M, Muñoz Navas, M. Protocolo diagnóstico y tratamiento de la gastroenteritis aguda. *Medicine (Spain)* 2016;12(3):147-51.
 30. Parés D, Molinet Coll C, Troya J, Altamira Queral L, Lopez-Negre JL, Martinez-Franco E. Influence of Bowel Habit and Hormonal Changes on the Development of Hemorrhoidal Disease During Pregnancy and the Postdelivery Period: A Prospective Cohort Study. *Dis Colon Rectum* 2021;64(6):724-34. doi: 10.1097/DCR.0000000000001822.
 31. Rao SSC, Qureshi WA, Yan Y, Johnson DA. Constipation, Hemorrhoids, and Anorectal Disorders in Pregnancy. *Am J Gastroenterol* 2022;117(10S):16-25. doi: 10.14309/ajg.0000000000001962.
 32. Bonapace ES Jr, Fisher RS. Constipation and diarrhea in pregnancy. *Gastroenterol Clin North Am* 1998;27(1):197-211. doi: 10.1016/s0889- 8553(05)70353-8.
 33. Trottier M, Erebara A, Bozzo P. Treating constipation during pregnancy. *Can Fam Physician* 2012;58(8):836-8.
 34. Zamorano M. El estreñimiento en el embarazo: qué tomar para aliviarlo [internet]. <https://clinicasanabria.com/estrenimiento-en-el-embarazo-que-tomar/>.

Valoración del bienestar fetal intraparto

03

Eulogio Ambite Lobato, Eva Carmona Domínguez
y Laura Bonilla García

UGC de Ginecología y Obstetricia.

Hospital Virgen Macarena. Sevilla

INTRODUCCIÓN

La valoración del bienestar fetal intraparto constituye un objetivo primordial en el campo de la obstetricia con el fin de disminuir la morbimortalidad materna y fetal. La técnica más estandarizada desde su implantación alrededor de 1968 es el registro cardiotocográfico (RCTG). Presenta dos principales inconvenientes en su utilización en la práctica clínica diaria, pues tiene una alta sensibilidad (> 95%)¹ pero una baja especificidad; es por ello por lo que tiene una amplia tasa de falsos positivos, de incluso hasta el 60%², y, por lo tanto, se puede estar tranquilo ante un RCTG normal; sin embargo un RCTG anómalo no es indicativo de acidosis o hipoxia fetal. Por otro lado, se debe considerar la variabilidad tanto intra como interobservador al interpretarlo según la guía que se use para su clasificación, por lo que su conocimiento y estudio deben ser una máxima en nuestro desarrollo profesional.

Las últimas guías clínicas centran su estudio en el conocimiento de la fisiopatología subyacente, ya que es aceptado de forma generalizada que, durante el trabajo de parto, el feto se encuentra en una situación de estrés y de posible riesgo de daño hipóxico³.

DEFINICIONES. ANÁLISIS RCTG^{3,4}

Conocer las características y variables que hay que analizar al enfrentarse a la lectura de un RCTG es fundamental.

Frecuencia cardíaca basal o línea de base

Es la frecuencia cardíaca fetal (FCF) principal que excluye los ascensos y desaceleraciones. Su valor normal se encuentra entre 110 y 160 latidos por minuto (lpm) durante un período de al menos 5-10 min de registro.

Valorar la edad gestacional es importante, ya que los fetos prematuros presentan frecuencias basales más altas debido a la inmadurez del sistema nervioso parasimpático y, por el contrario, en los fetos posttérmino se encuentra una línea de base en torno a 110 lpm.

En función de los cambios en la frecuencia cardíaca basal se considerará:

- Taquicardia fetal: frecuencia > 160 lpm durante más de 10 min.
- Bradicardia fetal: frecuencia < 110 lpm durante más de 10 min (90-110 lpm posmaturidad).

Variabilidad

Son las oscilaciones de la frecuencia cardíaca basal en 1 min. Estas variaciones se producen por la interacción entre el sistema simpático y parasimpático fetal.

Tipos de variabilidad:

- Ausente.
- Reducida: ≤ 5 lpm. Durante más de 40 min o > 3 min en las desaceleraciones.
- Normal: 6-25 lpm.
- Aumentada: > 25 lpm (ritmo saltatorio). Frecuente relación con hipoxia aguda.
- Patrón sinusoidal: ondulaciones suaves y sin presencia de aceleraciones durante un período mayor de 30 min con variabilidad de 5-15 lpm y de 3-5 ciclos por minuto. Se asocia frecuentemente con anemia fetal grave.
- Pseudosinusoidal (en dientes de sierra): aparecen ondas más onduladas y picudas durante un período menor de 30 min con un registro pre y posnormal. Se asocia con hipotensión fetal, administración de fármacos y movimientos fetales.

Aceleraciones

Aumento de la frecuencia basal mayor a 15 lpm durante más de 15 s, que recupera posteriormente la línea basal. La presencia de más de 2 aceleraciones en un período de 20 min de RCTG indica bienestar fetal y movimiento.

Desaceleraciones

Descenso de la frecuencia cardíaca basal mayor a 15 lpm durante más de 15 s. Respuesta refleja para disminuir el gasto cardíaco ante el estrés hipóxico o mecánico. Se clasifican en:

- Desaceleraciones precoces: coinciden con la contracción; se producen como una imagen en espejo con la contracción, volviendo a la línea de base al desaparecer la misma. La variabilidad aparece conservada. Están causadas por compresión de la cabeza fetal y no se asocian con hipoxia/acidosis fetal.
- Desaceleraciones tardías: presentan un decalaje de 10-20 s tras el inicio de contracción. Se asocian con situaciones de hipoxemia, hipercapnia y acidosis fetal. En condiciones de normalidad de la frecuencia cardíaca basal y variabilidad mantenida se tendrá una actitud expectante, pero si se objetiva una variabilidad disminuida, asociación con taquicardia o bradicardia fetal, se comenzará con maniobras de reanimación intrauterina o finalizará la gestación.
- Desaceleraciones variables: son las más frecuentes. Para la Federación Internacional de Obstetricia y Ginecología (FIGO)⁴, presentan forma de V, con rápida caída y recuperación en menos de 30 s. No suelen estar relacionadas con hipoxia o acidosis fetal salvo en los casos que aparece:
 - Forma de U (con disminución de la variabilidad).
 - Variabilidad aumentada/reducida intradesaceleración.
 - Duración mayor a 3 min.

Hamilton y cols. desarrollaron los «criterios Sixties»⁵ para diferenciar qué características se asocian con el desarrollo de hipoxia/acidosis, que deben cumplir al menos dos de estas características:

- Frecuencia menor a 60 lpm.
- Disminución de la FCF mayor de 60 lpm.
- Duración superior a 1 min.
- Desaceleraciones prolongadas: según la FIGO⁴, tienen una duración de más de 3 min. Si estas son superiores a los 5 min de duración con frecuencias por debajo de los 80 lpm, indican relación con el episodio de hipoxia/acidosis fetal aguda y requieren una actuación urgente.

Contracciones uterinas

Constituyen una parte fundamental del RCTG, pues de ellas depende el progreso adecuado del parto y tienen repercusión en el resto de elementos del registro. Cuando se habla de dinámica uterina (DU), se debe valorar:

- Frecuencia: número de contracciones en 10 min (normal: 3-5/10 min) que debe ser valorado en un promedio de 30 min.

- Intensidad: diferencia de presión en mmHg entre el tono uterino de base y el punto máximo de la contracción (normal: 30-60 mmHg). No valorable con la tocografía externa.
- Tono basal: presión residual intrauterina entre contracciones medida en mmHg (normal: 8-12 mmHg). Es importante calibrar correctamente el tocodinamómetro.
- Duración (normal: 30-90 s).

Es importante que se conozcan los parámetros de normalidad de la DU para poder diferenciarla de la DU anómala. Cuando se habla de anomalías de la DU, se pueden distinguir alteraciones por defecto (hipodinamia), por exceso (hiperdinamia) o debido a una incoordinación (disdinamia).

Una vez que se conocen los valores que hay que analizar al interpretar un RCTG, es el momento de clasificarlo, y existen varias guías, entre las que destacamos:

- La guía de práctica clínica de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) de 2004¹.
- La guía de la FIGO de 2015⁴.
- La guía del American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG)⁶.
- La guía de la sociedad canadiense, Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC) 2018⁷.
- La guía del National Institute for Health and Care Excellence (NICE) de 2017⁸.
- La interpretación fisiológica del grupo de Chandraharan³.

Las clasificaciones utilizadas con más frecuencia son la guía FIGO⁴, la ACOG⁶ y la interpretación fisiológica³. Esta última es la que ofrece la mejor discriminación de la acidemia, mientras que la de la FIGO presenta el mejor grado de acuerdo interobservador^{9,10}.

Reflejo de los estados de actividad fetal en el RCTG¹¹:

- Durante el período de *quiescencia* fetal existe un sueño profundo cuya duración puede ser de hasta 50 min, la FCF basal es estable, la variabilidad se encuentra disminuida y es poco frecuente que aparezcan aceleraciones.
- Sin embargo, durante los períodos de *sueño activo* y *vigilia*, la variabilidad está conservada y existen aceleraciones que serán más frecuentes en la vigilia, dificultando incluso en algunos casos identificar correctamente la FCF basal.

Los cambios entre estos diferentes estados de comportamiento se conocen como *cycling* y es un signo de bienestar neurológico y ausencia de hipoxia/acidosis. Se dan más a menudo a partir de las semanas 32-34 de gestación.

FISIOPATOLOGÍA DE LA HIPOXIA FETAL INTRAPARTO

Hipoxia fetal aguda

La hipoxia fetal aguda se presenta como una desaceleración aguda superior a 5 min de duración o superior a 3 min si la variabilidad se encuentra disminuida intradesaceleración.

En esta se deben descartar los tres accidentes mayores intraparto como son:

- Prolapso de cordón.
- Desprendimiento de placenta normoinserta.
- Rotura uterina.

También hay que descartar la hipotensión materna, fundamentalmente debido a la anestesia epidural, y la hiperdinamia.

Durante esta desaceleración se estima que hay una disminución del pH fetal de 0,01/min. Para el manejo de una desaceleración prolongada se empleará la regla de los 3 min³:

- 0-3 min: identificarla y solicitar ayuda.
- 3-6 min: diagnosticar la causa y aplicar medidas en función del motivo de la desaceleración. Si se diagnostica un accidente mayor intraparto, hay que finalizar el parto por la vía más rápida y segura. Si se diagnostica una causa yatrogénica, se deben aplicar medidas inmediatas para corregirlo: evitar la posición de supino, parar los estimulantes uterinos, iniciar sueroterapia endovenosa y administrar tocolíticos.
- 6-9 min: se deberían ver los signos de recuperación. Si no se objetivan, hay que iniciar la preparación para finalizar la gestación de la manera más rápida posible según las condiciones obstétricas.
- 9-12 min: si no se ha producido una recuperación, se comenzarán las maniobras para el parto instrumentado o cesárea. Nacimiento entre los minutos 12 y 15.

Hay que considerar que si la desaceleración es precedida por reducción de la variabilidad y ausencia de períodos de *cycling*, se deberá finalizar la gestación desde el primer momento¹². De otro modo, si la variabilidad es normal y previamente se identifican períodos de *cycling*, se debe tener en cuenta que el 90% de las desaceleraciones se recuperan a los 6-9 min una vez se hayan descartado los accidentes mayores intraparto.

Hipoxia fetal subaguda

Se presenta en aquellos fetos que se encuentran fundamentalmente la mayor parte del tiempo desacelerando. En esta se produce una caída de pH fetal en torno a los 0,01/2-3 min.

Su causa primordial es la hiperdinamia uterina, por ello para su manejo se debe:

- Parar/reducir uterotónicos. Administrar tocolíticos si no hay mejoría.
- Evitar el decúbito supino colocando a la paciente en decúbito lateral izquierdo.
- Administrar sueroterapia endovenosa si la paciente se deshidrata y/o está hipotensa.
- Evitar los pujos maternos.
- Plantear la finalización de la gestación si persiste la hipoxia subaguda por la vía más rápida.

Hipoxia progresiva

Se trata del tipo de hipoxia más frecuente que se produce de manera progresiva siguiendo un proceso¹³.

1. Evidencia de estrés hipóxico: desaceleraciones.
2. Pérdida de aceleraciones y ausencia de períodos de *cycling*.
3. Respuesta exagerada al estrés hipóxico: desaceleraciones más anchas y profundas.
4. Redistribución sanguínea a órganos vitales. Aumenta la frecuencia cardíaca basal.
5. Mayor redistribución, que afecta al cerebro: reducción de la variabilidad.
6. Fracaso cardíaco terminal en el que se presenta una frecuencia cardíaca basal inestable y una disminución progresiva de la frecuencia «en escalones».

El manejo de esta situación se basa en mejorar la situación del feto ante los primeros signos de redistribución para evitar la lesión orgánica.

Hipoxia crónica

Descrita como una hipoxia antenatal que tiene repercusiones durante el proceso de trabajo de parto.

Son fetos que tienen una frecuencia basal en el límite alto de la normalidad, asociando ausencia de *cycling* y aceleraciones infrecuentes. Presentan una reserva reducida y mayor susceptibilidad a la hipoxia con repercusiones clínicas.

Es por ello que si se presentan signos de hipoxia fetal intraparto se debe optar pronto por la finalización de la gestación.

Métodos complementarios

Estimulación de la calota fetal

Se lleva a cabo mediante la estimulación frotando la calota fetal con los dedos del propio examinador. Es un método reproducible, aunque poco fiable, ya que no hay un acuerdo sobre

las situaciones clínicas en las que se debe utilizar y presenta resultados y estudios clínicos de evidencia moderada/baja¹³.

Oximetría de pulso fetal

Existe una revisión Cochrane de 2014 que afirma que no influye en la disminución de la tasa de cesáreas o partos instrumentados, no teniendo implicaciones en los resultados perinatales¹⁴, por lo que a día de hoy se encuentra en desuso.

Analizador-ST

Este procedimiento de control fetal combina la cardiotocografía interna con el estudio del intervalo ST del electrocardiograma fetal. El STAN[®] es un sistema para el análisis del segmento ST que muestra la FCF, los cambios en el intervalo ST, la onda T y los cambios en la relación T/QRS con el objetivo de identificar la hipoxia del miocardio. Recientes estudios han concluido que su uso combinado con el RCTG disminuye la tasa de pH de calota, parto instrumentado/cesárea y acidosis metabólica neonatal¹⁵.

Puntuación fisiológica fetal

Permite evaluar un RCTG con presencia de desaceleraciones durante al menos 30 min. Se considera el porcentaje de aumento en la línea de base, así como la variabilidad en los intervalos intercontracción e interdesaceleración. Los valores superiores a 7 están relacionados con un 98 % del test de Apgar normales y el 100 % de valores de pH dentro de los rangos de normalidad^{16,17}.

Registro cardiotocográfico computarizado

Su objetivo es el desarrollo de un *software* que permita reducir la variabilidad interobservador en el momento de evaluar un RCTG y generar una respuesta clínica más consistente ante patrones normales y anómalos de la FCF.

Hay varios sistemas de monitorización computarizada que se diferencian en el tiempo necesario para procesar los datos, los parámetros que valoran y los criterios empleados para su interpretación¹⁸.

Algunos de estos sistemas son:

- OB TraceVue[®] (Philips Healthcare[®]): en este caso se consiguió la monitorización de gestaciones dobles y triples en distintas localizaciones sobre los datos del análisis del segmento ST.
- Omniview-SisPorto[®]: permite una monitorización simultánea de 16 pacientes en la misma pantalla, accesible desde un número ilimitado de localizaciones, con trazados de fe-

tos únicos y gemelares, análisis del segmento ST, datos maternos, pulsioximetría y un partograma electrónico. El análisis del trazado cardiotocográfico se basa en las guías de la FIGO para la monitorización fetal, incorporando una estimación de la línea de base, la identificación de las aceleraciones y las desaceleraciones y la evaluación a largo y corto plazo de la variabilidad. El sistema tiene alarmas a tiempo real, tanto visuales con código de color como acústicas; estas alertas combinan la CTG con los datos del segmento ST y están basadas en las últimas guías revisadas sobre el sistema STAN®.

El objetivo de la monitorización computarizada es aportar objetividad al RCTG, aunque a día de hoy necesitamos estudios que demuestren la capacidad de mejora de los sistemas de monitorización computarizada frente al análisis visual estándar de los RCTG en la actuación obstétrica y la disminución de la acidosis fetal.

Determinación del pH de la calota y lactato fetal

La determinación del pH de la calota fetal sigue siendo hoy en día la técnica de referencia según distintas sociedades científicas como la SEGO (Tabla 1). Esto es debido a la descomposición de glucosa en piruvato, que a su vez pasa a iones de hidrógeno y lactato y, como consecuencia, conlleva un descenso en el pH. Posteriormente, algunos estudios recientes han demostrado que los valores de lactato pueden tener un valor predictivo similar con respecto a la hipoxia fetal, con algunas ventajas en comparación con el pH de la calota¹⁹.

Tabla 1. Valores normales de gasometría fetal de la SEGO

	Microtoma de la calota fetal	Arteria umbilical	
pH	7,25-7,45 ≥ 7,25 7,24-7,21 ≤ 7,20	7,18-7,38 ≥ 7,18 7,10-7,18 ≤ 7,10	Normal Prepatológico Patológico
Lactato	4,2 mmol/l ≤ 4,2 mmol/l 4,3-4,7 mmol/l ≥ 4,8 mmol/l	4,2 mmol/l ≤ 4,2 mmol/l 4,3-4,7 mmol/l ≥ 4,8 mmol/l	Normal Prepatológico Patológico
pO₂	15-25 mmHg	15-25 mmHg	
pCO₂	30-70 mmHg	30-70 mmHg	

Información extraída del protocolo de la SEGO de hipoxia fetal.

Hay que considerar que estas determinaciones no deben hacerse de forma aislada, sino considerando el contexto clínico y sus implicaciones diagnóstico-terapéuticas. Actualmente, a pesar de seguir siendo la técnica de referencia, estudios clínicos demuestran que ambas poseen una baja sensibilidad y un escaso valor predictivo positivo, siendo mucho mayor su especificidad y su valor predictivo negativo. Esto hace que estas determinaciones muestren mayor rendimiento como pruebas confirmatorias que de cribado, a su vez que los valores de lactato deben analizarse detenidamente porque pueden sobreestimar la hipoxia fetal intraparto^{3,20}.

CONCLUSIONES

Hoy en día, el RCTG sigue siendo la técnica de referencia para valorar el bienestar fetal intraparto. No obstante, se debe tener en cuenta el contexto en el que este se registra y conocer tanto la fisiología como la fisiopatología que subyace tras este procedimiento para poder interpretarlo de manera correcta. A su vez, esto permitirá el desarrollo y puesta en marcha de medidas cuyo objetivo sea disminuir las tasas de morbimortalidad fetal y materna; para esto es fundamental el trabajo y la colaboración de todo el equipo clínico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Monitorización fetal intraparto, 2004.
2. Pinas A, Chandraharan E. Continuous cardiotocography during labour: Analysis, classification and management. Best practice & research. Clinical Obstetrics & Gynaecology 2016;30:33-47. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2015.03.022>.
3. Chandraharan E, Evans SA, Krueger D, Pereira S, Skivens S, Zaima A, et al. Guía de monitorización fetal intraparto basada en fisiopatología; 2018.
4. Ayres-de-Campos D, Arulkumaran, S; FIGO Intrapartum Fetal Monitoring Expert Consensus Panel. FIGO consensus guidelines on intrapartum fetal monitoring: Physiology of fetal oxygenation and the main goals of intrapartum fetal monitoring. Int J Gynaecol Obstet 2015;131:5-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2015.06.018>.
5. Hamilton E, Warrick P, O'Keeffe D. Variable decelerations: do size and shape matter?. J Matern Fetal Neonatal Med 2012;25(6):648-53.
6. American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice Bulletin. Intrapartum Fetal Heart Rate Monitoring: Nomenclature, Interpretation and General Management Principles. Obstet Gynecol 2009;114(1):192-202.
7. Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. N.º 197a. Fetal Heart Surveillance: Antepartum Consensus Guideline. J Obstet Gynaecol Can 2018;40(4): 251-71.
8. National Institute for Health and Care Excellence. Intrapartum care for healthy women and babies. Clinical Guideline 2014.

9. Zamora del Pozo C, Chóliz Ezquerro M, Mejía I, Díaz de Terán Martínez-Berganza E, Mariano Esteban L, Rivero Alonso A, et al. Diagnostic capacity and interobserver variability in FIGO, ACOG, NICE and Chandrahara cardiotocographic guidelines to predict neonatal acidemia. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2021;1-9.
10. Bhatia M, Mahtani KR, Nunan D, Reddy A. A cross-sectional comparison of three guidelines for intrapartum cardiotocography. *Int J Gynaecol Obstet* 2017;138(1):89-93.
11. Pillai M, James D. Behavioural states in normal mature human fetuses. *Arch Dis Child* 1990;65 (1 Spec N.º):39-43
12. Williams KP, Galerneau F. Fetal heart rate parameters predictive of neonatal outcome in the presence of a prolonged deceleration. *Obstetrics and Gynecology* 2002;100(5 Pt 1):951-4. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/s0029-7844\(02\)02240-8](https://doi.org/10.1016/s0029-7844(02)02240-8).
13. Richardson BS, Carmichael L, Homan J, Johnston L, Gagnon R. Fetal cerebral, circulatory, and metabolic responses during heart rate decelerations with umbilical cord compression. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175(4 Pt 1):929-36. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/s0002-9378\(96\)80027-5](https://doi.org/10.1016/s0002-9378(96)80027-5).
14. East CE, Chan FY, Colditz PB, Lau R. Fetal pulse oximetry for fetal assessment in labor. *Cochrane Database Systematic Review* 2007;2:CD004075.
15. Olofsson P, Ayres-de-Campos D, Kessler J, Tendal B, Yli BM, Devoe L. A critical appraisal of the evidence for using cardiotocography plus ECG ST interval analysis for fetal surveillance in labor. Part II: the meta-analyses. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2014;93(6):571-88. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/aogs.12412>.
16. Adam J. The future of fetal monitoring. *Rev Obstet Gynecol* 2012;5(3-4):e132-6ev. PMID: 23483429; PMID: PMC3594859.
17. Chandrahara E, Arulkumaran S. Electronic fetal heart rate monitoring in current and future practice. *J Obstet Gynecol* 2008;58(2):121-30.
18. Lutomskij E, Meaney S, Greene RA, Ryan AC, Devane D. Expert systems for fetal assessment in labour. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015;4. Art. No.: CD010708. doi: 10.1002/14651858.CD010708.pub2.
19. Pascual Mancho J, Marti Gamboa S, Redrado Giménez O, Crespo Esteras R, Rodríguez Solanilla B, Castan Mateo S. Diagnostic accuracy of fetal scalp lactate for intrapartum acidosis compared with scalp pH. *J Perinat Med* 2017;45(3):315-20. Disponible en: <https://doi.org/10.1515/jpm-2016-0044>.
20. Rodríguez-Pérez AR, Caruso A, Azona-Sutil L, Pantoja-Garrido M, Brenner Anidjar RD. Determinación de pH y del lactato mediante una microtoma sanguínea de la calota para el control de la hipoxia fetal intraparto. *Ginecol Obstet Mex* 2022;90(2):156-64.

Control de bienestar fetal intraparto en situaciones especiales

04

Eulogio Ambite Lobato, Eva Carmona Domínguez
y Laura Bonilla García

UGC de Ginecología y Obstetricia.

Hospital Virgen Macarena. Sevilla

INTRODUCCIÓN

En este capítulo se valoran los cambios que se pueden presentar en el trazado de la frecuencia cardíaca fetal (FCF) ante determinada patología materna y/o fetal. La bibliografía publicada a día de hoy acerca de la repercusión de diferentes patologías maternas en el trazado cardiotocográfico es muy escasa; por esta razón es importante conocer la existencia de patrones específicos que se asocian fuertemente a determinadas patologías durante la gestación, así como saber identificar el contexto clínico en el que se desarrollan para poder reconocerlos con mayor facilidad.

La rapidez de aparición del compromiso fetal intrauterino es variable en función de la gravedad de la patología acompañante y, por tanto, también será útil conocer en qué plazo un patrón indicativo de bienestar fetal puede convertirse en indicativo de compromiso fetal para poder establecer una frecuencia de evaluación adecuada a la gravedad de cada patología gestacional.

PATOLOGÍA MATERNA

Tabaco y gestación

En gestantes fumadoras, la FCF basal aumenta hasta un 15% después de fumar un cigarrillo, y este cambio puede permanecer hasta pasada 1 h¹. Esto se explica por una

activación directa del sistema adrenérgico fetal causado por la nicotina con paso transplacentario y un incremento de las catecolaminas circulantes, ocasionando una vasoconstricción uterina materna y una hipoxia fetal transitoria. Estos cambios tienen un efecto que depende de la dosis, con lo cual las modificaciones en el registro cardiotocográfico (RCTG [disminución de la variabilidad y de la reactividad]) son más frecuentes en grandes fumadoras debido a las alteraciones en el sistema nervioso central y a los cambios metabólicos por la exposición crónica al monóxido de carbono y a otros tóxicos presentes en el tabaco¹.

Fiebre

La hipertermia materna o fetal puede ocasionar un aumento de la línea de base en el RCTG y se observará sobre todo asociada a infecciones como la corioamnionitis. La fiebre intraparto es la causa patológica más frecuente de taquicardia sinusal. El aumento de la temperatura produce un incremento de la demanda metabólica en los tejidos fetales, provocando con ello una elevación del riesgo de hipoxia. La taquicardia a menudo se mantiene mientras la temperatura es elevada y suele ser intensa con FCF basal superior a 170 latidos por minuto (lpm). Esta taquicardia se caracteriza por volver a la normalidad una vez que la fiebre se ha resuelto².

Alteraciones tiroideas

El hipertiroidismo materno descontrolado al final de la gestación puede causar en el feto una taquicardia sinusal más prolongada y elevada de lo habitual, con frecuencias de entre 160 y 200 lpm³. A diferencia de la taquicardia fetal asociada a la hipertermia, esta no suele resolverse con facilidad tras la administración de antipiréticos.

Diabetes

La diabetes mellitus gestacional (DMG) es el trastorno médico más habitual en el embarazo. A nivel mundial, está aumentando, principalmente como resultado del incremento del sobrepeso y la obesidad en mujeres en edad fértil.

La actividad fetal se relaciona con los niveles de glucemia materna y, a su vez, la disminución de dicha actividad se manifiesta en el RCTG con menor reactividad. Sin embargo, es controvertido que la sobrecarga oral de glucosa incremente la reactividad en los RCTG en gestantes sin hipoglucemia previa.

Durante el trabajo de parto, las contracciones uterinas dan como resultado una reducción de la perfusión uteroplacentaria, lo que provoca hipoxia fetal y placentaria transitoria. Un feto sano a término con una placenta que se desarrolla y funciona normalmente es capaz de adaptarse a esta hipoxia transitoria sin consecuencias adversas. Las mujeres con DMG tienen valores medios de glucosa en ayunas y posprandiales a las 2 h más altos respecto a las madres sin DMG, lo que puede conducir a un aumento de la concentración de glucosa en sangre fetal y afectar aún más negativamente a la oxigenación fetal.

La monitorización cardiotocográfica (CTG) de la FCF tiene como objetivo predecir y diagnosticar la hipoxia fetal antes de que se produzca un compromiso fetal. Sin embargo, estudios previos han demostrado solo un beneficio limitado de la monitorización CTG en la disminución del riesgo de resultados fetales y neonatales adversos en embarazos con DMG.

Según los estudios más recientes⁴, la DMG materna puede exponer al feto a un mayor riesgo de hipoxia intraparto, que puede detectarse en los registros CTG como un patrón de FCF en zig-zag aumentado y otros cambios en la FCF relacionados con la hipoxia fetal al nacimiento. Comprender este proceso puede mejorar la toma de decisiones clínicas intraparto en gestantes con DMG, lo cual permitirá al médico planificar posibles intervenciones durante el mismo. Según esto, sería muy conveniente el uso del RCTG continuo de forma rutinaria durante el trabajo de parto en mujeres con DMG⁴.

Estados hipertensivos del embarazo

Cuando se habla de estados hipertensivos del embarazo se hace referencia a un grupo de cuadros patológicos cuyo denominador común es el incremento de la presión arterial. Estas patologías afectan al flujo sanguíneo uteroplacentario por disminución de la volemia que provoca un vasoespasmo generalizado y, en ocasiones, infartos placentarios que ocasionan un menor aporte de sangre y oxígeno de forma crónica. Los RCTG de las pacientes que presentan problemas hipertensivos se asocian con más frecuencia a disminuciones de variabilidad y reactividad. Existe un estudio que evaluó los patrones CTG en gestantes con hipertensión clasificada como leve o severa frente a aquellos de gestantes sin problemas hipertensivos: en los casos de hipertensión severa más del 46 % presentaron un registro no reactivo frente al 2,7 % de aquellas sin hipertensión. En cuanto a las desaceleraciones, no hubo diferencias entre pacientes con hipertensión leve y aquellas sin hipertensión, sin embargo sí fueron más frecuentes las desaceleraciones cuando la hipertensión se clasificó como grave (39 % de dichas pacientes presentaron desaceleraciones en sus registros)⁵. En resumen, las pacientes con hipertensión arterial

inducida por el embarazo tienen un riesgo superior de registros tipo II y III durante el parto frente a pacientes sanas.

Por otro lado, en las hipertensas, los registros pueden alterarse a consecuencia de los tratamientos que se administran para dicha patología. El labetalol es un fármaco simpaticolítico que puede ocasionar una reducción de la FCF basal, sin embargo no existen estudios que demuestren que este fármaco en las dosis prescritas produzca un cambio en la frecuencia cardíaca fetal⁶. La hidralazina, si se administra de manera intravenosa, puede ocasionar un episodio hipotensor. La reducción excesiva de la presión arterial materna puede disminuir el flujo sanguíneo o uteroplacentario y causar desaceleraciones y bradicardia fetal. Por eso es importante que la disminución de la presión en estas pacientes no sea brusca⁶. La administración de sulfato de magnesio también puede ocasionar una disminución transitoria de la variabilidad a corto plazo, de la línea de base clínicamente no significativa y del número de ascensos⁶.

Lupus eritematoso sistémico

El embarazo en gestantes con lupus presenta mayor riesgo de complicaciones. En pacientes con lupus con anticuerpos anti-Ro y anti-LA existe un riesgo elevado de producir un bloqueo cardíaco fetal en un 2% de los fetos. Los fetos con lupus neonatal pueden desarrollar bloqueo cardíaco congénito de primer, segundo y tercer grado. El bloqueo AV de grado I se diagnostica mediante ecografía donde se mide el intervalo PR ($> 0,15$ s) y no proporciona ninguna imagen característica en el RCTG. Los bloqueos AV de grado II (Mobitz II) son parciales debido a la pérdida de la conducción AV donde hay algunos impulsos que pasan y otros no. En la monitorización fetal hay que realizar el diagnóstico diferencial con extrasístoles auriculares bloqueadas a nivel del nodo AV en bigeminismos. En el bloqueo cardíaco de grado III no existe conducción AV, por lo que existe una disociación completa de la frecuencia auricular y ventricular. La auricular suele ser normal y la ventricular suele estar entre 50 y 80 latidos por minuto (lpm), evidenciándose en el RCTG una bradicardia³.

Obesidad materna

En pacientes con obesidad, la interpretación del registro puede estar dificultada debido a la pérdida de señal en el momento de realizar una monitorización externa. En un estudio se demostró que a medida que aumentaba el índice de masa corporal de la

paciente, también lo hacía el período sin monitorizar⁷. Si se revisa la bibliografía más reciente, hay artículos que ponen de manifiesto la superioridad de la electromiografía (EMG) frente a la tocografía externa en la monitorización de la dinámica uterina en gestantes obesas⁸. Cuando se compara la EMG con el registro de presión intrauterina, los resultados no muestran diferencias, sin embargo la EMG presenta la ventaja de que es un método no invasivo y puede emplearse en pacientes con membranas íntegras sin incrementar el riesgo de infección y posibles efectos adversos asociados a la inserción del catéter.

PATOLOGÍA FETAL

Anemia fetal

Entre las causas de anemia fetal se incluyen hemorragia feto-materna, hemorragia fetal iatrogénica, hemorragia fetal secundaria a rotura de vasa previa, desprendimiento de placenta, aloinmunización o infección por parvovirus⁹. Puede ser debida a una hemorragia aguda o a un proceso crónico. La anemia fetal moderada y crónica puede ocasionar en el registro un incremento de la FCF. Sin embargo, en casos agudos o severos, la influencia sobre el RCTG es diferente y los resultados neonatales son mucho peores e incluso pueden ocasionar la muerte del feto. Dos signos clínicos orientativos de esta patología son la disminución de los movimientos fetales y el patrón sinusoidal. El ritmo sinusoidal es un patrón de frecuencia cardíaca muy poco habitual y que está considerado signo ominoso, compatible con fetos muy comprometidos. Este patrón se caracteriza por una FCF basal uniforme, aunque con oscilaciones regulares, teniendo las formas más graves una FCF bradicárdica. La amplitud de las oscilaciones suele variar entre 5 y 15 lpm, con una frecuencia de ciclos de 2 a 5 por min, la variabilidad a corto plazo es silente y no hay tramos con reactividad o variabilidad normal. Asimismo, se han apreciado cambios en la variabilidad de la línea de base en relación con la concentración de hemoglobina en el cordón umbilical del recién nacido, con una mayor incidencia de patrones saltatorios, ritmos silentes y variabilidad reducida y ondulatoria, cuando la hemoglobina (Hb) está disminuida¹⁰.

A pesar de que la anemia fetal se relaciona con un patrón sinusoidal, la herramienta fundamental para su diagnóstico y manejo es la ecografía Doppler mediante el estudio de la velocidad máxima sistólica en la arteria cerebral media.

Crecimiento intrauterino retardado

El crecimiento intrauterino retardado (CIR) complicó el 3-9% de todos los embarazos con un 30% de casos de mortalidad perinatal. Según el momento de aparición de la restricción del crecimiento se distingue el CIR de inicio precoz (< 32-34 semanas) y de inicio tardío. El CIR de inicio precoz representa el 20-30% y se asocia con insuficiencia placentaria severa, anomalías Doppler y preeclampsia (50% de los casos). El CIR de inicio tardío representa el 70-80%, se asocia con insuficiencia placentaria leve y Doppler normal. La fisiopatología del inicio tardío es la maduración insuficiente de las vellosidades coriónicas o la reducción de su área en la placenta.

Los fetos con CIR presentan una elevada morbilidad perinatal, ya que al encontrarse comprometido el aporte de nutrientes y oxígeno, la capacidad de estos fetos para soportar cualquier insulto hipóxico es menor. La monitorización electrónica de la FCF es uno de los métodos más extendidos para evaluar el bienestar fetal durante el período prenatal, especialmente en embarazos complicados por CIR. Se han realizado muchos esfuerzos para comprender los mecanismos de regulación de la variabilidad de la FCF en fetos sanos y con CIR. La cardiotocografía computarizada proporciona un método estandarizado para evaluar los parámetros CTG convencionales e introduce medidas cuantitativas relacionados con la variabilidad de la FCF. No hay un patrón específico en la frecuencia cardíaca de los fetos con CIR, aunque es más habitual la aparición de patrones no reactivos, de desaceleraciones espontáneas, así como de todos los registros patológicos^{9,11}. La cardiotocografía es una herramienta útil para la evaluación de estos fetos, pero requiere la integración de la ecografía fetal y la evaluación Doppler para mejorar la capacidad de predecir el resultado neonatal. Recientemente se ha publicado un artículo¹² en el que se llevó a cabo una revisión del diseño y los resultados relevantes del estudio TRUFFLE¹³ (*The Trial of Umbilical and Fetal Flow in Europe*, prospectivo, multicéntrico y aleatorizado) para su implementación en la práctica clínica. Este estudio se diseñó para responder a la pregunta de qué métodos y criterios deben usarse para realizar el seguimiento de los CIR de inicio precoz (< 32 semanas de gestación [SG]) y conocer el momento óptimo para la finalización del embarazo, comparando 2 técnicas: el estudio Doppler del ductus venoso y el análisis cardiotocográfico computarizado de la variabilidad a corto plazo, pues se ha demostrado que ambos parámetros están estrechamente asociados con la hipoxia/acidemia fetal. Se aleatorizó a las pacientes en 3 brazos en cuanto a la decisión de finalizar el embarazo: anormalidad en la variabilidad a corto plazo (< 3,5 ms a las 26-28+6 SG y < 4 ms a las 29-31+6 SG), cambios precoces del ductus venoso (IPDV > p95) y cambios tardíos del ductus venoso (onda a ausente o invertida). El manejo óptimo del CIR precoz debe asociar el estudio Doppler del

ductus venoso y el análisis computarizado de la variabilidad a corto plazo con el objetivo de garantizar el aplazamiento o la inducción del parto con seguridad para el feto y la madre. En resumen, es probable que un protocolo predefinido y acordado, basado en o similar al de TRUFFLE, conduzca a un resultado perinatal e infantil óptimo.

En los casos de fetos con CIR el objetivo es lograr que el feto se mantenga el mayor tiempo posible intraútero sin correr el riesgo de una muerte anteparto. La monitorización con RCTG ha demostrado ser eficaz en la identificación de fetos con una reserva respiratoria adecuada, por lo que será útil para mantener intraútero a los fetos con CIR que presentan resultados normales en esta prueba. Ante la aparición de un patrón ominoso o terminal en un feto con CIR, la mortalidad perinatal oscila entre el 44 % y el 70 %¹¹.

BIBLIOGRAFÍA

- Herrera Peral J, Jaramillo Restrepo B, Gallo Vallejo M. Efecto del tabaco sobre la frecuencia cardíaca fetal en la monitorización fetal. *Revista Colombiana Salud Libre* 2010;5:135-49.
- Vandenbroucke L, Doyen M, Le Lous M, Beuchée A, Loget P, Carrault G, Pladys P. Chorioamnionitis following preterm premature rupture of membranes and fetal heart rate variability. *PLoS One* 2017;25:e0184924.
- Savirón Cornudella R, Martí Gamboa S, Chóliz Ezquerro M. Arritmias fetales. En: Castán Mateo S (coordinador). *Manual de cardiotocografía*. 1.ª edición. Madrid: You and Us; 2018. p. 111-126.
- Tarvonen M, Hovi P, Sainio S, Vuorela P, Andersson S, Teramo K. Intrapartal cardiotocographic patterns and hypoxia-related perinatal outcomes in pregnancies complicated by gestational diabetes mellitus. *Acta Diabetologica* 2021;58:1563-73.
- Angulo Cárdenas A, Lam Figuero N. Características cardiotocográficas del producto de madres con hipertensión inducida por el embarazo. *Anales de la Facultad de Medicina. Universidad Nacional de San Marcos* 1998;52:1-15.
- Ruoti Cosp M, Gallo M. Efecto de los fármacos sobre la frecuencia cardíaca fetal. En: Gallo M, Gallo JL, Gálvez E (eds.). *Atlas de monitorización biofísica fetal en embarazo y parto*. 1.ª edición. Venezuela: Amolca; 2015. p. 205-18.
- Saadia Z. Impact of Maternal Obesity and Mobile Phone Use on Fetal Cardiotocography Pattern. *Open Access Maced J Med Sci* 2018;6:1813-17.
- Moni SS, Kirshenbaum R, Comfort L, Kuba K, Wolfe D, Xie X, et al. Noninvasive monitoring of uterine electrical activity among patients with obesity: a new external monitoring device. *Am J Obstet Gynecol MFM* 2021;3:100375.
- Flynn AM, Kelly J, O'Connor M. Unstressed antepartum cardiotocography in the management of the fetus suspected of growth retardation. *BJOG* 2014;121(Suppl 7):14-8.
- Pagola Limón N, Ibáñez Garicano L, Montero Macías R, del Moral García R, Martínez Domingo R, Cueto Callejón M, et al. Patrón cardiotocográfico sinusoidal atípico asociado a anemia fetal grave por transfusión feto-materna. *Prog Obstet Ginecol* 2018;61:63-8.

11. Chauhan SP, Weiner SJ, Saade GR, Belfort MA, Reddy UM, Thorp JM Jr, et al. Intrapartum Fetal Heart Rate Tracing Among Small-for-Gestational Age Compared with Appropriate-for-Gestational-Age Neonates. *Obstet Gynecol* 2018;132:1019-25.
12. Ganzevoort W, Thornton JG, Marlow N, Thilaganathan B, Arabin B, Prefumo F, et al; GRIT Study Group; TRUFFLE Study Group. Comparative analysis of 2-year outcomes in GRIT and TRUFFLE trials. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2020;55(1):68-74. doi: 10.1002/uog.20354.
13. Lees CC, Marlow N, van Wassenaer-Leemhuis A, Arabin B, Bilardo CM, Brezinka C, et al. 2 year neurodevelopmental and intermediate perinatal outcomes in infants with very preterm fetal growth restriction (TRUFFLE): a randomised trial. *Lancet* 2015;385:2162-72.

Métodos farmacológicos de inducción del parto

05

Ana Redondo Villatoro, Pablo Luque González,
María Pineda Mateo y Julia Rodríguez Sánchez-Reyman

UGC de Ginecología y Obstetricia.

Hospital Virgen Macarena. Sevilla

INTRODUCCIÓN

La inducción del parto es el procedimiento mediante el cual se intenta conseguir contracciones uterinas para iniciar el trabajo de parto¹. La preinducción o maduración cervical está indicada en aquellos casos en que la evaluación cervical mediante el test de Bishop (Tabla 1) es desfavorable, esto es, una puntuación ≤ 6 ^{1,2}. Hay distintos métodos para realizar este procedimiento, tanto farmacológicos como mecánicos². Por el contrario, si la exploración cervical es favorable, es decir, tiene una puntuación > 6 , está indicada la inducción con oxitocina². Entre los riesgos más probables en el proceso de inducción del parto se encuentran la hiperdinamia uterina, que puede dar lugar a alteraciones de la frecuencia cardíaca fetal, mayor tasa de cesáreas, mayor probabilidad de rotura uterina y de aspiración de meconio³.

En el presente capítulo se hará una revisión exhaustiva de la bibliografía sobre la indicación de inducción farmacológica con misoprostol o dinoprostona en función de las características individuales de cada paciente.

Tabla 1. Test de Bishop

Puntuación	0	1	2	3
Dilatación (cm)	0	1-2	3-4	5-6
Acortamiento (%)	0-30	40-50	60-70	≥ 80
Consistencia	Dura	Media	Blanda	
Posición	Posterior	Media	Centrada	
Altura de la presentación	Libre o 0	I	II	III

INDICACIONES Y CONTRAINDICACIONES

Las principales indicaciones de inducción se deben a complicaciones maternas o fetales. Entre las maternas se encuentran la diabetes gestacional, los estados hipertensivos del embarazo o cualquier situación en relación con un agravamiento de una patología materna^{4,5}. En cuanto a las situaciones fetales que son motivo de inducción destacan el embarazo en vías de prolongación, la corioamnionitis, el oligoamnios, el retraso de crecimiento, la muerte fetal intraútero y la rotura prematura de membranas^{4,5}. Las contraindicaciones absolutas de inducción son comunes a las del parto vaginal, tales como vasa previa, placenta previa oclusiva, prolapso de cordón, rotura uterina, situación fetal anómala, herpes genital activo o carcinoma de cérvix invasor². Las contraindicaciones relacionadas con cirugía uterina previa son la cesárea no segmentaria transversa, cesárea con incisión en T, más de dos cesáreas anteriores o miomectomía con entrada en cavidad⁴⁻⁶.

Es fundamental que la valoración de la paciente incluya sus antecedentes personales y ginecoobstétricos, una correcta datación de la gestación y la exploración vaginal para evaluar el estado de las membranas y del cérvix uterino según el test de Bishop⁶. Asimismo, antes del procedimiento es necesario comprobar el consentimiento informado firmado por la paciente y llevar a cabo una monitorización cardiotocográfica para valorar el bienestar fetal y la ausencia de dinámica uterina regular⁶.

FÁRMACOS

Las prostaglandinas son sustancias derivadas del ácido araquidónico⁷. Existen dos tipos de prostaglandinas⁷. En primer lugar, los derivados de la prostaglandina E1, entre los que destaca el misoprostol, y en segundo lugar los derivados de la prostaglandina E2, de los que se distingue la dinoprostona⁷. Entre las contraindicaciones para su uso se encuentran el antecedente de hipersensibilidad a estos compuestos, el trabajo de parto instaurado, la administración simultánea de oxitocina y la cardiopatía materna moderada o grave^{7,8}. Asimismo, deben usarse con precaución en pacientes asmáticas, ya que pueden provocar broncoespasmos y un desencadenamiento o exacerbación de crisis, y en aquellas diagnosticadas de glaucoma^{7,8}.

Misofar[®] es el preparado comercial de misoprostol con indicación de inducción en su ficha técnica. La dosis recomendada es de 25 µg por vía vaginal, siendo el máximo de 4 dosis separadas por un intervalo de 4 h entre cada una^{8,9}. Es el método de elección en pacientes con bajo riesgo de hiperestimulación uterina (Tabla 2)⁹. Entre las contraindicaciones absolutas de su uso se encuentran la hipersensibilidad a este, la existencia de una preeclampsia grave o eclampsia, una cesárea previa o una edad gestacional < 36 semanas⁸⁻¹⁰. Propess[®] es el nombre comercial del dispositivo de liberación prolongada de inserción vaginal que contiene 10 mg de dinoprostona^{6,9}. Se trata de una dosis única que puede permanecer en la vagina un máximo de 24 h^{6,9}. La administración de oxitocina se puede comenzar con un intervalo de 30 min tras la retirada del dispositivo^{6,8}. Puesto que su principal ventaja es la posibilidad de retirarse en caso de actividad uterina excesiva, resulta el método de elección para las situaciones de alto riesgo de hiperestimulación uterina (Tabla 2)⁸.

Los efectos adversos frecuentes de las prostaglandinas, si los consideramos en función de su frecuencia de aparición, son alteraciones de la frecuencia cardíaca fetal, hipertoniá uterina, taquisistolia, hiperestimulación uterina, hipotensión y taquicardia materna⁸. Los efectos adversos menos frecuentes son náuseas, vómitos, diarrea y pérdida de bienestar fetal secundaria a hiperestimulación uterina⁸. Por último, entre los efectos adversos raros están la coagulación vascular diseminada y la rotura uterina⁸.

Tabla 2. Situaciones que suponen un alto riesgo de hiperestimulación durante el proceso de inducción

Sobredistensión uterina	Riesgo fetal	Cicatrices uterinas
Macrosomía (PFE > 4 000 g)	CIR, BPEG	Cesárea previa
Polihidramnios	Edad gestacional < 34 semanas	Miomectomía previa sin entrada en cavidad
Multiparidad (≥ 4 partos previos)	Preeclampsia grave	
Gestaciones múltiples	Anhidramnios (ILA < 2 cm) con bolsa íntegra	

BPEG: bajo peso para la edad gestacional; CIR: crecimiento intrauterino retardado; ILA: índice de líquido amniótico; PFE: peso fetal estimado.

Adaptado del Protocolo del Hospital Clínic⁹.

SITUACIONES ESPECIALES

Cabe recordar que únicamente son candidatas a inducción del parto las pacientes con antecedente de cesárea segmentaria transversa, y en estos casos la dinoprostona es la única opción farmacológica^{4,5}. Por otro lado, los datos sobre la seguridad de las prostaglandinas para la inducción de embarazos con restricción del crecimiento fetal son limitados. Si bien en distintos estudios no hubo diferencias en términos de resultados neonatales adversos, cuando se utilizaron prostaglandinas en comparación con otros métodos, se encontró una tasa más alta de parto por cesárea y de parto por cesárea indicado por trazados cardíacos fetales no tranquilizadores¹¹.

La inducción del parto en la gestación gemelar es un tema controvertido y en algunos casos está cuestionado, dado que no hay pautas específicas de inducción en este tipo de gestación. Al comparar los resultados de la cesárea electiva frente a la inducción del parto en gestaciones gemelares, estos muestran que las mujeres que se sometieron a la inducción del parto se beneficiaron de una menor estancia hospitalaria materna y neonatal, así como una

disminución de la pérdida hemática, sin ningún aumento en los resultados adversos¹². Además, si se compara la efectividad y seguridad del misoprostol frente a la dinoprostona para la inducción del parto en gestaciones gemelares, se observa que son opciones igualmente efectivas y seguras, siendo las tasas de parto vaginal y la duración de la inducción similares con ambas prostaglandinas¹³.

BIBLIOGRAFÍA

1. Saccone G, Della Corte L, Maruotti GM, Quist-Nelson J, Raffone A, De Vivo V, et al. Induction of labor at full-term in pregnant women with uncomplicated singleton pregnancy: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2019;98(8):958-66. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/aogs.13561>.
2. Lee DS, Tandel MD, Kwan L, Francoeur AA, Duong HL, Negi M. Favorable Simplified Bishop Score after cervical ripening associated with decreased cesarean birth rate. *Am J Obstet Gynecol MFM* 2022;4(2):100534. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2021.100534>.
3. Saccone G, Berghella V. Induction of labor at full term in uncomplicated singleton gestations: a systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *Am J Obstet Gynecol* 2015;213(5):629-36. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.04.004>.
4. ACOG Practice Bulletin No. 107: Induction of labor. *Obstet Gynecol* 2009;114(2 Pt 1):386-97. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181b48ef5.
5. NICE clinical guideline 70. Induction of labour. London: National Institute for Health and Clinical Excellence; 2008.
6. SEGO Protocolos Asistenciales en Obstetricia: Inducción del parto. 2013.
7. Carlson N, Ellis J, Page K, Dunn Amore A, Phillippi J. Review of Evidence-Based Methods for Successful Labor Induction. *J Midwifery Womens Health* 2021;66(4):459-69. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/jmwh.13238>.
8. Protocolo maduración cervical e inducción del parto. Hospital Clínic Barcelona.
9. Alfrevic Z, Keeney E, Dowswell T, Welton NJ, Dias S, Jones LV, et al. Labour induction with prostaglandins: a systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2015;350:h217. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/bmj.h217>.
10. Alfrevic Z, Keeney E, Dowswell T, Welton NJ, Medley N, Dias S, et al. Which method is best for the induction of labour? A systematic review, network meta-analysis and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess* 2016;20(65):1-584. Disponible en: <https://doi.org/10.3310/hta20650>.
11. Steetskamp J, Bachmann E, Hasenburg A, Battista MJ. Safety of misoprostol for near-term and term induction in small-for-gestational-age pregnancies compared to dinoprostone and primary cesarean section: results of a retrospective cohort study. *Arch Gynecol Obstet* 2020;302(6):1369-74. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00404-020-05703-2>.
12. Zafman KB, Rebarber A, Melka S, Naqvi M, Fox NS. Induction of Labor versus Cesarean Delivery in Twin Pregnancies. *Am J Perinatol* 2020;37(13):1324-34. Disponible en: <https://doi.org/10.1055/s-0039-1693695>.
13. Huber G, Schütz H, Seelbach-Göbel B. Induction of labor in twin pregnancies with oral misoprostol versus vaginal dinoprostone—is it effective and safe? *J Matern Fetal Neonatal Med* 2015;28(9):1043-6. Disponible en: <https://doi.org/10.3109/14767058.2014.942629>.

Disminución de los movimientos fetales

06

Ana Redondo Villatoro, Julia Rodríguez Sánchez-Reyman,
María Pineda Mateo y Pablo Luque González

UGC de Ginecología y Obstetricia.

Hospital Virgen Macarena. Sevilla

INTRODUCCIÓN

La percepción de movimientos fetales por parte de las gestantes es un indicador subjetivo que refleja bienestar fetal^{1,2}. Aunque no existe una definición de normalidad universalmente aceptada³, esta se puede definir como la percepción de 10 o más movimientos fetales en 2 h con la gestante en decúbito lateral y concentrada en ellos^{4,5}. Los movimientos del feto son únicos para cada feto, así como su percepción materna. Su frecuencia aumenta desde la semana 24 hasta la 32, a partir de la cual se estabiliza, por lo que esta no disminuye al final del embarazo, aunque sí puede cambiar el tipo de movimiento^{4,6,7}. La mayor frecuencia de movimientos se experimenta cuando las mujeres están tumbadas y al final del día^{8,9}. Se ha demostrado que existe una correlación del 37% al 88% entre la percepción materna y la exploración ecográfica⁴. Los ciclos de sueño en los que estos movimientos pueden no percibirse suelen durar de 20 a 40 min y rara vez superan los 90 min⁴. La percepción materna de la disminución de los movimientos fetales se asocia con un aumento de 1,4 a 5 veces de muerte fetal y otros resultados adversos perinatales como hipoxia perinatal, alteración del neurodesarrollo en la descendencia, enfermedad hipertensiva materna, parto prematuro y restricción del crecimiento fetal intrauterino^{3,10-13}. De esta manera, las gestantes que experimentan una disminución de los movimientos fetales tienen un mayor riesgo de un resultado adverso del embarazo¹⁴. Hay ciertos factores de confusión que pueden alterar la capacidad de las gestantes para percibir los movimientos fetales como la edad gestacional, la paridad, la obesidad y la localización de la placenta^{4,6,15}.

La preocupación materna sobre la disminución de los movimientos fetales es un motivo frecuente de consulta en urgencias (4-15%), sobre todo entre las nulíparas^{10,16-18}.

Se estima que al menos el 40% de las gestantes se preocuparán por una disminución de los movimientos fetales una o más veces durante el embarazo¹⁹, aunque la mayoría de los episodios son transitorios y no tienen implicaciones en el resultado de la gestación y el recién nacido^{10,11,14}. Sin embargo, la mayoría de las gestantes (50-89%) con un resultado del embarazo de muerte fetal esperan más de 24 h sin percibir ningún movimiento fetal antes de consultar e incluso un tercio esperan más de 48 h^{20,21}. Aunque se conoce la asociación de la disminución de los movimientos con resultados adversos del embarazo, su fisiopatología no está bien esclarecida, lo que dificulta su prevención y provoca la inexistencia de una pauta consensuada para el manejo adecuado de gestaciones con episodios de percepción de disminución de movimientos^{13,22,23}.

Ante un episodio de disminución de movimientos fetales, los profesionales sanitarios han propuesto intervenciones como la inducción del parto o la realización de una cesárea. Fomentar la conciencia de las mujeres sobre la percepción de los movimientos es objeto de discusión, sobre todo después de que en algunos ensayos como el estudio AFFIRM y otro de Walker y cols. se afirmara que esto puede ser contraproducente^{24,25}. A pesar de esto, sociedades científicas como el Royal College of Obstetricians and Gynecologists recomiendan informar a las gestantes sobre el patrón de movimientos fetales y animan a que los controlen y evalúen⁴. Esta práctica ha demostrado evitar el retraso en la consulta ante un episodio de disminución de movimientos fetales y disminuir más del 50% el número de mortinatos según un estudio noruego²⁶⁻²⁸.

Se han descrito diferentes métodos para la medición sistemática de la frecuencia de estos movimientos. Clásicamente se han propuesto varios métodos para contar y documentar de forma sistemática los movimientos como una medida del bienestar fetal, sobre todo por recuento de patadas^{18,27,29}. Uno de estos, el *count-to-ten*, fue introducido por Pearson y Weaver en 1976, y se basa en medir el tiempo que tarda en percibir 10 movimientos³⁰. En 1973, Sado-vsky y Yaffe introdujeron el segundo método que consiste en contar el número de movimientos fetales en un intervalo de tiempo específico, por ejemplo 10 min³¹. Como se ha explicado, no solo importaría el número, sino también la intensidad, la duración y/o el carácter de estos movimientos. Un abordaje alternativo a estos métodos clásicos es el *mindfetalness*³², que fue introducido en 2012. Este implica acostarse de lado durante un período de vigilia del feto, permanecer tranquila y concentrarse 15 min en la fuerza, tipo y frecuencia del movimiento, pero sin contar el número de movimientos en este tiempo. Si se hace todos los días a partir de la semana 28 de gestación, la madre consigue desarrollar una mejor relación y comprensión del feto, además de fortalecer su apego y vínculo. Se basa, por tanto, en instruir a las gestantes para que confíen en su intuición y consulten si perciben que el bienestar fetal puede estar comprometido³²⁻³⁴. Este método puede aumentar la sensibilidad de las gestantes y conseguir que pregunten más rápidamente ante un episodio de disminución de frecuencia, intensidad y/o duración de los movimientos fetales³².

A continuación se presentan las diferentes conductas a seguir en función del contexto clínico.

ACTUACIÓN EN URGENCIAS DE GINECOLOGÍA-OBSTETRICIA³³⁻³⁸

Ante la consulta de una gestante, ya sea pretérmino o a término, de la disminución de movimientos fetales, se propone la siguiente conducta (Fig. 1): realizar una anamnesis detallada, es decir, enfermedades, intervenciones, antecedentes ginecoobstétricos, curso de la gestación actual, tratamientos activos y alergias medicamentosas, episodios de disminución de movimientos fetales actual o previos.

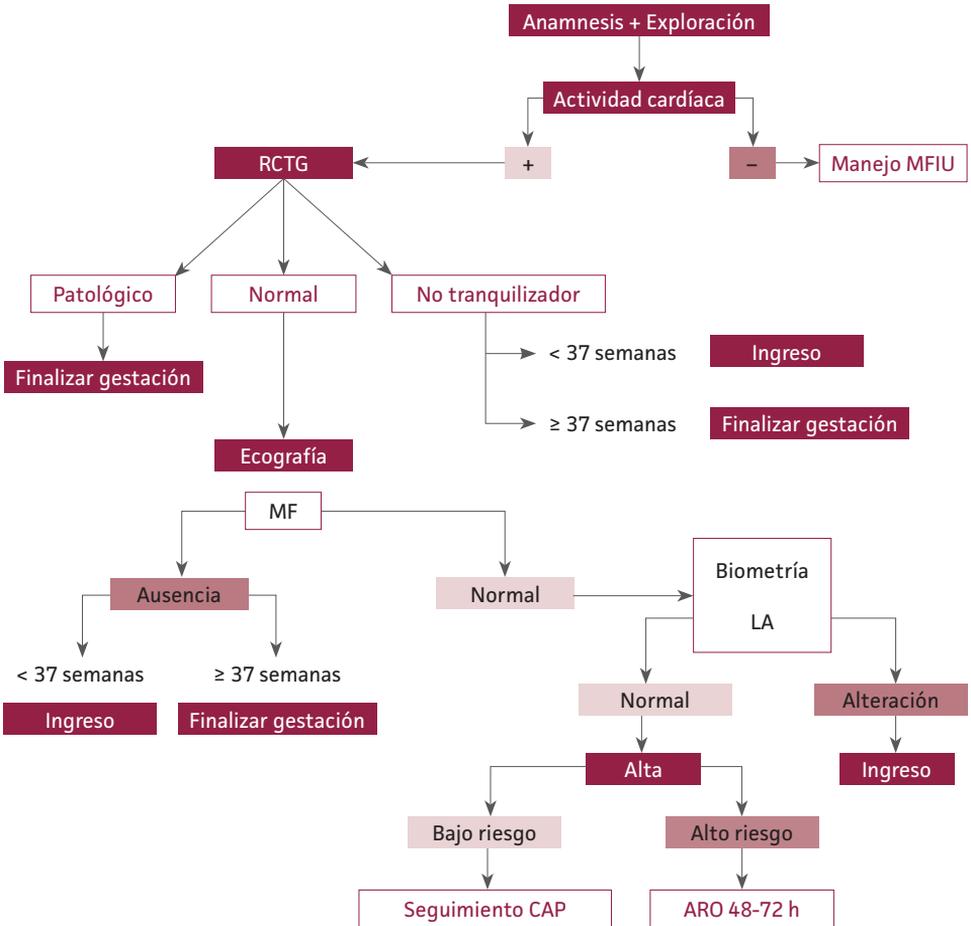


Figura 1. Algoritmo resumen de la actuación en la consulta de una gestante por disminución de los movimientos fetales (MF) en el servicio de urgencias. ARO: alto riesgo obstétrico; CAP: Centro de Atención Primaria; LA: líquido amniótico; MFIU: muerte fetal intrauterina; RCTG: registro cardiotocográfico.

Si se presentan criterios de gestación de riesgo elevado en pacientes con algún episodio de disminución de los movimientos fetales hay que detallar (Fig. 2):

- Estados hipertensivos del embarazo (HTA, preeclampsia).
- Defectos de crecimiento fetal.
- Edades extremas (< 18 años, > 38 años).
- Índice de masa corporal (IMC) > 30.
- Gestación gemelar.
- MAO (muerte intrauterina, muerte perinatal).
- Patología materna (renal, cardíaca, endocrina, autoinmune).
- Enfermedades infecciosas.
- Anomalía ecográfica (malformación fetal, inserción de cordón, placenta previa, hematoma placentario, alteración de estudio Doppler).
- Isoinmunización fetal o hidropesía fetal.
- Tóxicos (tabaco, usuarias de drogas por vía parenteral, cannabis).
- Etnia (raza negra).
- Antecedente de traumatismo abdominal.
- Gestación no controlada.

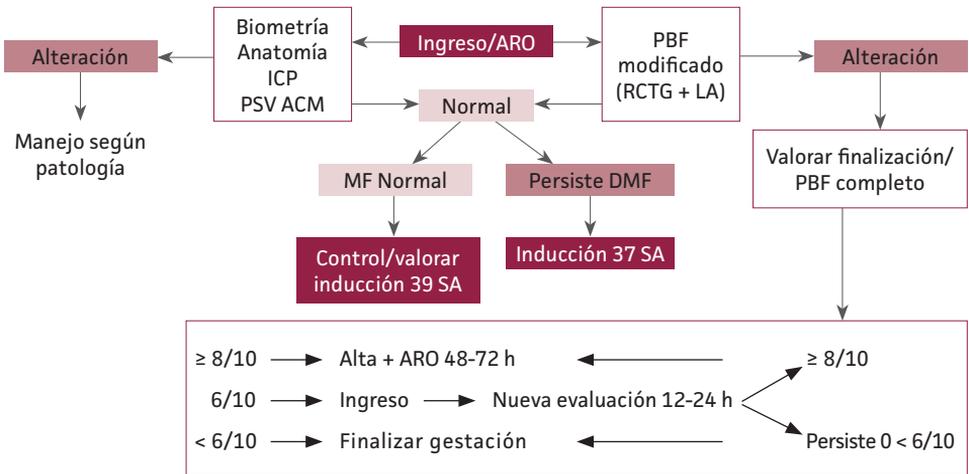


Figura 2. Algoritmo resumen de la actuación durante el ingreso o control en la consulta ambulatoria de alto riesgo obstétrico. ACM: arteria cerebral media; ARO: alto riesgo obstétrico; ICP: índice cerebroplacentario; LA: líquido amniótico; MF: movimientos fetales; PBF: perfil biofísico fetal; PSV: velocidad sistólica máxima; RCTG: registro cardiotocográfico.

Exploración física: abdominal, especuloscopia y tacto vaginal si procede.

Se valorará la actividad cardíaca mediante ecografía. Si es negativa, se iniciará el manejo según la muerte fetal intrauterina. En el caso de ser positiva, se realizará una ventana de monitorización mediante registro cardiotocográfico (RCTG).

Cuando el patrón de RCTG resulte patológico se indicará finalizar la gestación. Si en una gestación de menos de 37 semanas no es tranquilizador, se planteará el ingreso hospitalario, mientras que en una gestación a término se decidirá finalizarla. Si el RCTG es normal, se efectuará una nueva ecografía para valorar los movimientos fetales. En caso de constatar su alteración, se realizará ingreso hospitalario y, si son normales, se propondrá el alta hospitalaria.

En este último caso habrá que plantear si la gestación es de bajo o alto riesgo según los criterios anteriormente expuestos. Si se cataloga de bajo riesgo, el seguimiento de la gestación será el normal según el protocolo del centro. Si se considera de alto riesgo, se derivará a la consulta de alto riesgo obstétrico para realizar un nuevo control obstétrico en las siguientes 48-72 h.

Además, al alta deben explicarse ciertas recomendaciones; en el caso de que existan dudas sobre la percepción, calidad y cantidad de movimientos fetales, debe realizarse un recuento dirigido del número de estos. La gestante deberá consultar si percibe menos de 10 movimientos fetales durante 2 h en las que en condiciones normales el feto está activo (después de las comidas y en decúbito lateral izquierdo) o si percibe menos de 10 movimientos durante 12 h mientras se desarrolla una actividad normal. Para cumplimentar esta información se entregará al alta la hoja informativa anexada.

ACTUACIÓN DURANTE EL INGRESO O EN LA CONSULTA DE ALTO RIESGO OBSTÉTRICO³³⁻³⁸

En la visita de control se deberá seguir una serie de ítems que se recogen a continuación.

Se debe actualizar la anamnesis realizada en la anterior visita: enfermedades, intervenciones, antecedentes ginecoobstétricos, curso de la gestación actual, tratamientos activos y alergias medicamentosas, episodio de disminución de movimientos fetales actual o previo. Detallar si presenta criterios de gestación de alto riesgo en pacientes con algún episodio de disminución de movimientos fetales.

Hay que realizar una nueva ecografía para la valoración de morfología y anatomía, biometría y estudio Doppler (índice cerebroplacentario, velocidad sistólica máxima y arteria cerebral media). En caso de presentar alguna alteración, se iniciará el manejo según la patología obje-

tivada. Si el estudio es normal, se valorarán de nuevo los movimientos fetales. Si estos fueran normales, se podrán programar nuevos controles obstétricos o valorar la inducción del parto o finalización de la gestación a partir de las 39 semanas. Si persiste la disminución de movimientos, se propondrá la finalización de la gestación a partir de las 37 semanas.

Se debe llevar a cabo un perfil biofísico fetal (PBF) modificado mediante RCTG y un estudio de volumen del líquido amniótico. Si el PBF modificado es normal, se valorarán de nuevo los movimientos fetales, presentando la misma actitud clínica ante los hallazgos al realizar el estudio ecográfico. Si se objetiva alguna alteración, habrá que valorar la finalización de la gestación o realizar un PBF completo. En este último caso, si presenta una puntuación $< 6/10$, se finalizará la gestación, y si es $\geq 8/10$, se propondrá un nuevo control ambulatorio en 48-72 h. Si la puntuación es de $6/10$, se indica el ingreso hospitalario con un nuevo control con PBF completo en 12-24 h. Si este estudio tiene una puntuación $\geq 8/10$, se dará el alta con control ambulatorio en 48-72 h, y si es $\leq 6/10$, se finalizará la gestación (Tabla 1).

Tabla 1. Parámetros a evaluar en la realización de un perfil biofísico completo

Variables	Normal (2 puntos)	Anómalo (0 puntos)
Movimientos respiratorios	≥ 1 episodios de > 20 s	Ausentes o sin ningún episodio de > 20 s
Movimientos corporales	≥ 2 movimientos del cuerpo o extremidades	< 2 movimientos del cuerpo o extremidades
Tono fetal	≥ 1 episodios de extensión-flexión de tronco o extremidades o abertura y cierre de manos	Extensión lenta con regreso parcial a la flexión
Registro cardiotocográfico	Patrón reactivo sin desaceleraciones, con ≥ 2 episodios de > 15 lpm y > 15 s asociados a muerte fetal en 20 min	1 episodio de aceleración o aceleraciones de < 15 lpm en 20 min
Líquido amniótico	Columna máxima ≥ 2 cm en el eje vertical	Columna máxima < 2 cm en el eje vertical

HOJA INFORMATIVA SOBRE MOVIMIENTOS FETALES

¿Qué son los movimientos fetales?

Los movimientos fetales son uno de los primeros signos de vida, desarrollo y bienestar fetal. Si es el primer embarazo, suelen iniciarse entre las 18 y 22 semanas de gestación, mientras que en mujeres que han tenido otros hijos suelen aparecer alrededor de la semana 16. Ante factores como la obesidad, pueden aparecer en la semana 24. Los movimientos son máximos alrededor de la semana 28. A partir de entonces se incrementan los episodios de sueño fetal y puede haber menor percepción de movimientos, aunque la intensidad y fuerza de estos aumentan hasta las 40-41 semanas. Ningún feto se mueve igual que otro, ni con la misma intensidad ni con el mismo ritmo. Lo importante es que su nivel de actividad y patrón diario no cambie demasiado.

¿Qué afecta a los movimientos fetales?

Hay algunos factores confusores a la hora de percibir movimientos fetales que no indican ningún problema en el recién nacido: tipo de actividad materna y posición (como estar mucho tiempo de pie), ayuno prolongado, ingesta de fármacos sedantes o antidepresivos, ansiedad materna y estrés.

El tabaquismo y la ingesta de alcohol se relaciona con menos aporte sanguíneo que recibe el recién nacido, por lo que el cese de estos hábitos e incluso el hecho de dormir sobre el lado izquierdo se relaciona con una mejoría de la cantidad de sangre que llega al recién nacido y con un aumento de los movimientos fetales.

¿Cuándo se debe consultar?

La percepción materna de una disminución de los movimientos fetales constituye un motivo de consulta frecuente en urgencias, hasta un 4-15% durante el tercer trimestre de la gestación. La mayoría de los embarazos continúan sin complicaciones. Se considera una disminución de los movimientos fetales cuando no se perciben a partir de las 24 semanas de gestación.

Se debe consultar si:

- Se percibe un cambio en el patrón habitual de los movimientos (no esperar más de 24 h).
- Se percibe una disminución de los movimientos que dura más de 12 h.

Una manera de monitorizar el estado fetal que puede realizar la madre es el recuento de movimientos fetales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ye A, Li Z, Ai X. Predictive value of daily fetal movement count chart for the fetal safety of fetus with umbilical cord around neck. *Chinese General Practice* 2021;24(6):690-5. doi: 10.12114/j.
2. Radestad I. Fetal movements in the third trimester - important information about wellbeing of the fetus. *Sex Reprod Health* 2010;1(4):119-21. doi: 10.1016/j.srhc.2010.06.006.
3. Frøen JF, Heazell AE, Tveit JVH, Saastad E, Fretts RC, Flenady V. Fetal movement assessment. *Semin Perinatol* 2008;32(4):243-6. doi: 10.1053/j.semperi.2008.04.004.
4. Royal College of Obstetricians and Gynecologists. Reduced Fetal Movements. RCOG Green-top Guide No. 57, 2011. (Consultado en julio de 2022.) Disponible en: <<https://www.rcog.org.uk/guidance/browse-all-guidance/green-top-guidelines/reduced-fetal-movements-green-top-guideline-no-57/>>.
5. Hofmeyr GJ, Novikova N. Management of reported decreased fetal movements for improving pregnancy outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;4(4):CD009148. doi: 10.1002/14651858.CD009148.pub2.
6. Radestad I, Lindgren H. Women's perceptions of fetal movements in full-term pregnancy. *Sexual Reprod Health* 2012;3:113-6. doi: 10.1016/j.srhc.2012.06.001.
7. Marsal K. Ultrasonic assessment of fetal activity. *Clin Obstet Gynaecol* 1983;10(3):541-63.
8. Ehrstrom C. Circadian rhythm of fetal movements. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1984;63:539-41. doi: 10.3109/00016348409156716.
9. Cito G, Luisi S, Mezzesimi A, Cavicchioli C, Calonaci G, Petraglia F. Maternal position during non-stress test and fetal heart rate patterns. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005;84:335-8. doi: 10.1080/j.0001-6349.2005.00644.x.
10. Akselsson A, Georgsson S, Lindgren H, Petterson K, Radestad I. Women's attitudes, experiences and compliance concerning the use of Mindfetalness - a method for systematic observation of fetal movements in late pregnancy. *BMC Pregnancy Childbirth* 2017;17(1):359. doi: 10.1186/s12884-017-1548-5.
11. Turner JM, Flenady V, Ellwood D, Coory M, Kumar S. Evaluation of pregnancy outcomes among women with decreased fetal movements. *JAMA Network Open* 2021;4(4):e215071. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.5071.
12. Binder J, Monaghan C, Thilaganathan B, Morales-Rosello J, Khalil A. Cerebroplacental ratio in reduced fetal movements: evidence for worsening fetal hypoxemia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; 50. doi: 10.1002/uog.17862.
13. Franks Z, Nightingale R. Decreased fetal movements: a practical approach in a primary care setting. *Aust Fam Physician* 2014;43(11):782-5.
14. Tveit JVH, Saastad E, Stray-Pedersen B, Børdahl PE, Frøen JF. Maternal characteristics and pregnancy outcomes in women presenting with decreased fetal movements in late pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2009;88(12):1345-51. doi: 10.3109/00016340903348375.
15. Tuffnell DJ, Cartmill RS, Lilford RJ. Fetal movements; factors affecting their perception. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1991;39:165-7. doi: 10.1016/0028-2243(91)90052-M.
16. Winje BA, Wojcieszek AM, González-Angulo LY, Teoh Z, Norman J, Froen JF, et al. Interventions to enhance maternal awareness of decreased fetal movement: a systematic review. *BJOG* 2016; 123(6):886-98. doi: 10.1111/1471-0528.13802.
17. Warrander LK, Batra G, Bernatavicius G, Greenwood SL, Dutton P, Jones RL, et al. Maternal perception of reduced fetal movements is associated with altered placental structure and function. *PLoS One* 2012;7(4):e34851. doi: 10.1371/journal.pone.0034851.
18. Frøen JF. A kick from within - fetal movement counting and the cancelled progress in antenatal care. *J Perinat Med* 2004;32(1):13-24. doi: 10.1515/JPM.2004.003.
19. Fretts RC. Decreased fetal movement: Diagnosis, evaluation, and management. Up to Date. Jan 2021. (Consultado en julio de 2022.) Disponible en: <https://www.uptodate.com/>.

20. Koshida S, Ono T, Tsuji S, Murakami T, Arima H, Takahashi K. Excessively delayed maternal reaction after their perception of decreased fetal movements in stillbirths: Population-based study in Japan. *Women Birth* 2017;30(6):468-71. doi: 10.1016/j.wombi.2017.04.005.
21. Frøen JF, Arnestad M, Frey K, Vege A, Saugstad OD, Stray-Pedersen B. Risk factors for sudden intrauterine unexplained death: epidemiologic characteristics of singleton cases in Oslo, Norway, 1986-1995. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184(4):694-702. doi: 10.1067/mob.2001.110697.
22. Centre of Research Excellence Stillbirth. Safer baby bundle handbook and resource guide: working together to reduce stillbirth. Centre of Research Excellence Stillbirth, 2019. (Consultado en julio de 2022.) Disponible en: <https://www.acn.edu.au/wp-content/uploads/sbb-handbook-v1.7-02092019.pdf>.
23. National Health Service England. Saving babies' lives version 2: a care bundle for reducing perinatal mortality. National Health Service England, 2019. (Consultado en julio de 2022.) Disponible en: <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2019/03/Saving-Babies-Lives-Care-Bundle-Version-Two-Updated-Final-Version.pdf>.
24. Norman JE, Heazell AEP, Rodríguez A, Weir CJ, Stock SJE, Calderwood CJ, et al. Awareness of fetal movements and care package to reduce fetal mortality (AFFIRM): a stepped wedge, cluster-randomised trial. *Lancet* 2018;392:1629. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31543-5.
25. Walker KF, Thornton JG. Encouraging awareness of fetal movements is harmful. *Lancet* 2018;392(10158):1601-2. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31720-3.
26. Flenady V, Wojcieszek AM, Middleton P, Ellwood D, Erwich JJ, Coory M, et al. Stillbirths: recall to action in high-income countries. *Lancet* 2016;387(10019):691-702. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01020-X.
27. Tveit JV, Saastad E, Stray-Pedersen B, Bordahl PE, Flenady V, Fretts R, et al. Reduction of late stillbirth with the introduction of fetal movement information and guidelines - a clinical quality improvement. *BMC Pregnancy Childbirth* 2009;9:32. doi: 10.1186/1471-2393-9-32.
28. Tveit JV, Saastad E, Stray-Pedersen B, Bordahl PE, Flenady V, Fretts R, et al. Erratum to: Reduction of late stillbirth with the introduction of fetal movement information and guidelines - a clinical quality improvement. *BMC Pregnancy Childbirth* 2010;10(1):49.
29. Grant A, Elbourne D, Valentin L, Alexander S. Routine formal fetal movement counting and risk of antepartum late death in normally formed singletons. *Lancet* 1989;2(8659):345-9. doi: 10.1016/s0140-6736(89)90535-7.
30. Pearson JF, Weaver JB. Fetal activity and fetal well-being. An evaluation. *Br Med J* 1976;1:1305-07. doi: 10.1136/bmj.1.6021.1305.
31. Sadovsky E, Yaffe H. Daily fetal movement recoding and fetal prognosis. *Obstet Gynecol* 1973;41:845-50.
32. Radestad I. Strengthening mindfetalness. *Sex Reprod Health* 2012;3:59-60. doi: 10.1016/j.srhc.2012.01.002.
33. Hospital Clinic-Hospital Sant Joan de Déu. Protocolo: disminución de movimientos fetales. Protocolos de Medicina Materno-fetal. Enero de 2021.
34. Royal College of Obstetricians & Gynaecologists. Reduced fetal movements. Green-top Guideline No. 57, 2011.
35. Olesen AG, Svare JA. Decreased fetal movements: background, assessment, and clinical management. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004;83(9):818-26. doi: 10.1111/j.0001-6349.2004.00603.x.
36. Hofmeyr GJ, Novikova N. Management of reported decreased fetal movements for improving pregnancy outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;4(4):CD009148. doi: 10.1002/14651858.CD009148.pub2.
37. Akselsson A, Lindgren H, Georgsson S, Peterson K, Radestad I. Increased labor induction and women presenting with decreased or altered fetal movements - a population-based survey. *PLoS One* 2019;14(5):e0216216. doi: 10.1371/journal.pone.0216216.
38. Olagbuji BN, Ezeanochie MC, Kubeyinje W, Dunsin T, Ande AB. Pregnancy outcome following induction of labor with intravaginal misoprostol for decreased fetal movements at term. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2011;24(10):1225-7. doi: 10.3109/14767058.2011.572309.

Cristina Félix Santamaría e Isabel Fontán Atalaya

UGC de Ginecología y Obstetricia.

Hospital Virgen Macarena. Sevilla

La amnioinfusión intraparto consiste en la introducción a través del cérvix de una solución fisiológica estéril en el interior de la cavidad amniótica con el objetivo de aumentar el volumen de líquido intrauterino o de diluir sustancias potencialmente patógenas presentes en este.

INDICACIONES

Las indicaciones de la amnioinfusión intraparto pueden ser terapéuticas o profilácticas¹.

Terapéuticas: presencia de deceleraciones variables repetitivas^{2,3}.

Profilácticas:

- Oligoamnios^{4,5}.
- Líquido amniótico con meconio espeso.

El uso de la amnioinfusión junto con otras maniobras de reanimación intrauterina ha demostrado, con un nivel de evidencia sólida, que reduce el número de desaceleraciones variables repetitivas, así como la tasa de cesáreas por riesgo de pérdida de bienestar fetal^{3,6}. Algunos estudios también señalan una disminución en la incidencia de acidemia al nacimiento y mejores puntuaciones de Apgar¹.

En el caso de partos complicados con líquido amniótico meconial la bibliografía muestra resultados variables respecto al uso de la amnioinfusión. Según el último metaanálisis realizado por Hofmeyr en 2014 para la base Cochrane, el uso de la amnioinfusión por

meconio no muestra beneficios significativos en centros hospitalarios con vigilancia perinatal estándar⁷.

CONTRAINDICACIONES^{1,8}

Clásicamente se han establecido las siguientes contraindicaciones:

- Fetales:
 - Signos de riesgo de pérdida de bienestar fetal (contraindicación absoluta).
 - Malformaciones congénitas.
 - Parto inminente.
 - Embarazo múltiple.
 - Presentación distinta a la cefálica.
- Placentarias: todas suponen una contraindicación absoluta.
 - Desprendimiento prematuro de placenta.
 - Placenta previa.
 - Sangrado genital de etiología no filiada.
- Maternas:
 - Infecciones del canal del parto transmisibles al feto (contraindicación absoluta).
 - Malformaciones uterinas.
 - Cicatriz en el útero.

CONDICIONES NECESARIAS

- Dilatación cervical suficiente.
- Presentación cefálica.
- Bolsa rota.

REQUISITOS PREVIOS⁸

Una vez indicada la amnioinfusión, es preceptivo informar a la paciente y obtener su consentimiento verbal para la realización de la técnica. Antes de llevarla a cabo hay que practicar una exploración vaginal para descartar el prolapso de cordón, valorar el pronóstico del parto vaginal y confirmar que las condiciones cervicales son favorables para la introducción del catéter de amnioinfusión.

MATERIAL

- Catéter de presión intrauterina de doble vía (Koala) a través del cual se administra el líquido; además, puede permitir a su vez el registro de la presión uterina.
- El líquido más utilizado es el suero salino al 0,9% administrado a temperatura ambiente, aunque en otros centros también se usa lactato de Ringer. Sin embargo, al nacer, la concentración de electrólitos en sangre neonatal no difiere en función de la utilización de suero salino al 0,9% o de lactato de Ringer⁸.

TEMPERATURA DEL LÍQUIDO

El líquido para amnioinfusión se puede administrar a temperatura ambiente o calentado previamente. El objetivo de aumentar su temperatura es no someter al feto a un impacto térmico⁸.

La gran superficie de la placenta junto con el importante flujo sanguíneo de los espacios materno y fetal consiguen un rápido equilibrio térmico en el interior del útero y no se conoce que la infusión intraamniótica de un líquido a temperatura ambiente tenga efectos adversos en el bienestar fetal. Tampoco se ha demostrado que el suero caliente aporte algún beneficio respecto a su utilización a temperatura ambiente¹.

No obstante, aún persiste la duda sobre la necesidad de calentar el líquido en casos de amnioinfusión en fetos pretérmino, dada la menor capacidad de adaptación de los mismos.

PROCEDIMIENTO DE INFUSIÓN

El catéter de amnioinfusión se coloca transcervicalmente con ayuda de una guía, sobrepasando su extremo distal la presentación del feto⁸.

Para asegurar su correcta colocación, el dispositivo Koala dispone de unas marcas de referencia: tras pasar la primera marca de los 30 cm por el extremo proximal de la guía, aparece la región «*Pause for flashback*» en la que se puede detectar el líquido amniótico refluir por dentro del catéter transparente, que confirma la entrada en la cavidad amniótica, y así se continúa introduciendo con seguridad el catéter hasta dejar la última marca de los 45 cm «*Stop*», justo por fuera del introito vaginal.

Como medidas de seguridad, se ha de tener en cuenta que el catéter debe introducirse con suavidad, desistiendo y recolocando la guía si se detecta resistencia o aparece sangrado en el interior del catéter. Una vez finalizada su inserción, se retira la guía y se fija el catéter a la altura del muslo de la paciente.

Posteriormente, se conecta el recipiente del suero con el catéter mediante un sistema de perfusión intravenosa. La entrada de líquido en la cavidad uterina a través del catéter se efectúa mediante drenaje por gravedad. Para ello se coloca una bolsa de 1 000 cc con el líquido de infusión a una altura de aproximadamente 1 m sobre el extremo distal del catéter intrauterino. Con el líquido en caída libre, el suero pasa a una velocidad aproximada de 20 ml/min y se asegura no alcanzar altas presiones de infusión⁸.

VOLUMEN TOTAL DE LÍQUIDO, FINALIZACIÓN Y CONTROL

Si las desaceleraciones variables no desaparecen tras la administración de 800 ml, la amnioinfusión se considera fallida.

El volumen total de líquido que se puede introducir en la cavidad uterina durante una amnioinfusión no se ha determinado. Por otra parte, se desconoce si la infusión de grandes volúmenes de líquido puede tener repercusiones maternas o fetales siempre que no se altere el tono uterino^{1,8}.

La infusión se puede finalizar al conseguir la dilatación cervical completa, dado que, al comenzar el descenso de la presentación, existen muchas posibilidades de que se produzca una hermetización del espacio intraamniótico, situación en la que será imposible el drenaje del líquido a través de vagina, junto con un aumento del tono uterino derivado de los pujos maternos^{1,8}.

RIESGOS Y COMPLICACIONES

Los riesgos potenciales del procedimiento son: polihidramnios yatrógeno con distensión uterina excesiva, prolapso de cordón umbilical, alteraciones electrolíticas maternas o fetales, embolia de líquido amniótico, alteraciones de la temperatura fetal o infección intraamniótica.

No obstante, salvo en el caso del polihidramnios, no se ha demostrado una relación causa-efecto o una mayor incidencia de estas complicaciones con el uso de la amnioinfusión en las gestantes en las que se practica respecto a aquellas en las que no se recurre a dicho procedimiento^{1,8}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Puertas Prieto A, Carrillo Badillo MP, Montoya Ventoso F. Amnioinfusión transcervical intraparto. En: Dueñas García OF, Beltrán Montoya JJ. Manual de obstetricia y procedimientos medicoquirúrgicos. México: McGraw-Hill; 2015. p. 115-125.
2. Safe Prevention of the Primary Cesarean Delivery. Obstetric Care Consensus N.º 1. Obstet Gynecol 2014;123(3):693-711.
3. Management of Intrapartum Fetal Heart Rate Tracings. Practice Bulletin N.º 116. American College of Obstetricians and Gynecologists. Obstet Gynecol 2010;116(5):1232-40.
4. Hospital Universitari Clínic. Barcelona. Protocolo: Oligohidramnios en gestación única. Protocolos en Medicina Materno-Fetal. Disponible en: <http://www.medicinafetalbarcelona.org/protocolos/>.
5. Sánchez Sánchez MC, Puertas A, Navarro M, Velasco P, Malde FJ, Pérez Herrezuelo I, et al. Efecto de la amnioinfusión profiláctica intraparto sobre la frecuencia cardíaca fetal en gestaciones con oligoamnios causado por rotura prematura de membranas. Clin Invest Ginecol Obstet 2002;29(7):244-7.
6. Hofmeyr GJ, Lawrie TA. Amnioinfusion for potential or suspected umbilical cord compression in labour. Cochrane Database of Syst Rev 2012;1(CD000013):1-50.
7. Hofmeyr GJ, Xu H, Eke AC. Amnioinfusion for meconium-stained liquor in labor. Cochrane Database of Syst Rev 2014;1(CD000014):1-31.
8. Metodología de la amnioinfusión intraparto. Guía de Asistencia Práctica en Medicina Perinatal. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia, 2008.

Julia Rodríguez Sánchez-Reyman, Pablo Luque González
y Eva Carmona Domínguez

UGC de Ginecología y Obstetricia.

Hospital Virgen Macarena. Sevilla

INTRODUCCIÓN

El líquido amniótico (LA) es fundamental en el desarrollo y crecimiento fetal, dado que permite el desarrollo normal del tracto respiratorio y gastrointestinal, así como del sistema musculoesquelético, proporcionando una barrera que amortigua los traumatismos físicos. La cantidad total de líquido amniótico es un equilibrio entre su producción y su eliminación. Durante el primer trimestre existe un transporte de agua y de pequeñas moléculas a través del amnios y de la piel fetal, por lo que la composición del LA es muy semejante a la del líquido extracelular. Sin embargo, a partir de las 17 semanas, el volumen de LA viene determinado por el tracto urinario, con una producción aproximada del 30% del peso fetal (600-1 200 ml/día), seguido de las secreciones traqueales durante los movimientos respiratorios (60-100 ml/kg/día) y de las membranas fetales, que incluyen el paso entre el LA y la sangre fetal y materna.

Por otra parte, los elementos que participan en la eliminación del LA son: el tracto gastrointestinal a través de la deglución fetal (entre 200 y 1 500 ml/día, un 20-25% aproximado del peso fetal), el tracto respiratorio durante los movimientos respiratorios fetales y la absorción intramembranosa, considerada la causa más importante, dado que se trata de la responsable de la corrección final entre producción y eliminación¹⁻⁴. El volumen de LA aumenta progresivamente con la edad gestacional, con un incremento de 10 ml por semana hasta las 8 semanas, 25 ml por semana hasta las 13 semanas, con un máximo de 60 ml por semana hasta la semana 21. A partir de la semana 22, el aumento del volumen de LA va disminuyendo. No obstante, en las semanas 33-34 se alcanza un pico máximo de 800-1 200 ml.

Medición ecográfica del líquido amniótico

A pesar de que no existe un estándar universal para la valoración de la cantidad de LA, las técnicas semicuantitativas son las más utilizadas: máxima columna vertical y el índice de líquido amniótico⁵.

Máxima columna vertical (MCV): se mide la máxima columna de líquido, libre de partes fetales y de cordón umbilical, de manera vertical en un bolsillo de líquido de 1 cm máximo de amplitud, considerándose normal de 2 a 8 cm antes de la semana 20 y de 2 a 10 cm a partir de la semana 21⁶. Es el único método aplicable en gestaciones múltiples⁷.

Índice de líquido amniótico (ILA): se define como el valor obtenido a partir de la suma de las máximas columnas verticales de líquido, libre de partes fetales o cordón umbilical, en cada uno de los cuatro cuadrantes delimitados por la intersección de dos líneas perpendiculares en el abdomen materno: la línea media longitudinal con la línea transversal media entre la sínfisis del pubis y el fondo uterino. Es aplicable a partir de la semana 24 y la técnica debe realizarse con el transductor en posición sagital lo más perpendicular posible al suelo. Se considera normal 5-23 cm⁷.

La medición del ILA es más sensible para el diagnóstico de oligoamnios, con una mayor tasa de falsos positivos y una mejoría de los resultados perinatales, por lo que las guías actuales recomiendan la medición de la MCV como técnica de elección en el diagnóstico de oligohidramnios. En el polihidramnios, el diagnóstico se realiza mediante la MCV, aunque la medición del ILA permite establecer la gravedad de la patología.

ENFERMEDAD Y GESTACIÓN

Polihidramnios

Diagnóstico

El polihidramnios se define como una acumulación excesiva de líquido amniótico cuando la medición del ILA ≥ 25 cm o la MCV ≥ 10 cm (≥ 8 cm hasta la semana 20). Su prevalencia se estima entre el 0,2% y el 2% de los embarazos, y es más frecuente durante el tercer trimestre de la gestación.

Se definen 3 niveles de gravedad en función del ILA:

- Polihidramnios leve: ILA 25-29 cm.
- Polihidramnios moderado: ILA 30-34.
- Polihidramnios grave: ILA ≥ 35 .

Etiología

El polihidramnios se produce por un desequilibrio entre la entrada de líquido amniótico (producción fetal renal) y la salida mediante la deglución fetal, a favor de la entrada. La mayoría de polihidramnios se diagnostica por exclusión, dado que es de etiología desconocida; en un 25% de los casos la causa se diagnostica en la etapa posnatal, mientras que el resto puede explicarse por causas fetales, maternas o placentarias^{8,9}.

- Causas fetales: las malformaciones fetales representan un 30% de las causas. La más frecuente es la obstrucción alta del tubo digestivo. Se relacionan con polihidramnios de aparición precoz, con mayor severidad y de evolución rápida. Por otra parte, los fetos macrosómicos, en ausencia de diabetes materna, presentan un LA límite de forma más frecuente. Las infecciones TORCH (toxoplasma, parvovirus, sífilis) pueden justificar el 1% de los casos¹⁰ (Tabla 1).

Tabla 1. Causas fetales del polihidramnios

Alteraciones gastrointestinales	Onfalocele, gastrosquisis, atresia de esófago, íleon y yeyuno
Alteraciones del sistema nervioso central	Anencefalia, defectos del tubo neural
Infecciones fetales	Parvovirus, citomegalovirus, toxoplasma, sífilis
Cardiopatías congénitas	Arritmias, coartación de aorta, truncus
Alteraciones torácicas	Malformación adenomatoidea quística pulmonar, secuestro broncopulmonar, hernia diafragmática congénita, quilotórax
Alteraciones renales	Tubulopatías renales
Alteraciones esqueléticas	Acondroplasia, displasia tanatofórica
Alteraciones neuromusculares	Distrofia miotónica, artrogriposis
Alteraciones metabólicas	Enfermedad de Gaucher, gangliosidosis
Alteraciones cromosómicas	Trisomía 21, trisomía 18, síndrome de Turner
Tumores fetales	Teratoma sacrococcígeo u orofaríngeo

- Causas maternas: destacan el mal control metabólico por diabetes, normalmente de tipo I, con una incidencia del 25 %, o casos de anemia fetal e insuficiencia cardíaca secundaria, responsables del 1-11 % de los casos de polihidramnios.
- Causas placentarias: como el síndrome de transfusión fetofetal en gestaciones monocoriales biamnióticas o el coriangioma.

Oligohidramnios

Diagnóstico

El oligohidramnios es la presencia de MCV inferior a 2 cm (< 500 ml)¹¹. Su incidencia puede afectar al 0,5-8 % de las gestaciones¹². Su diagnóstico se lleva a cabo mediante la medición de la MCV, considerada la técnica de elección, puesto que el ILA presenta un mayor resultado de falsos positivos sin una mejoría con respecto a la medición de la MCV. Se define oligohidramnios severo o anhidramnios cuando no se aprecia de forma cualitativa LA o cuantitativamente si la MCV no es superior a 1 cm. Cuando la cantidad de LA es muy escasa, el Doppler color debe utilizarse de forma sistemática para la identificación de asas de cordón.

Etiología

A diferencia del polihidramnios, las causas idiopáticas del oligohidramnios representan únicamente un 5 % de los casos. Durante el segundo trimestre de gestación, la rotura prematura de membranas (RPM) es la responsable de hasta el 50 % de los casos, seguida del crecimiento intrauterino retardado (CIR) y las malformaciones fetales, con una incidencia del 28 % y 15 %, respectivamente. Las causas pueden clasificarse en tres grupos:

- Rotura prematura de membranas.
- Causas fetales:
 - No malformativas: CIR, gestación cronológicamente prolongada, citomegalovirus (CMV).
 - Causas malformativas o genéticas:

Obstrucción del tracto urinario	Obstrucción ureteral bilateral, valvas ureterales posteriores
Patología renal bilateral	Agenesia renal, displasia renal multiquistica, displasia tubular congénita
Defectos del tubo neural	
Anomalías genéticas	

- Causas maternas por administración de medicamentos (AINE, IECA).

SEGUIMIENTO

(incluye controles durante el embarazo, algoritmo de seguimiento y necesidad de manejo multidisciplinario)

Polihidramnios

Estudio analítico

- Sobrecarga oral de glucosa.
- Determinación de anticuerpos (Ac) irregulares.
- Serologías IgM e IgG de parvovirus, toxoplasma y sífilis; esta última solo si se trata de una paciente de alto riesgo.

Controles ecográficos

- Visualización ecográfica de la cámara gástrica. La ausencia de estómago, así como el signo del bolsón esofágico, son signos sugestivos de la atresia de esófago, el signo de la doble burbuja es propio de la atresia o estenosis duodenal y la dilatación intestinal nos indica una obstrucción intestinal.
- Valoración del crecimiento fetal. Descartar macrosomía fetal. El CIR asociado a un polihidramnios indica anomalías cromosómicas y otras malformaciones fetales.
- Valoración del perfil biofísico y cuantificación de los movimientos fetales.
- Descartar anemia fetal (PSV-MCA \geq 1,5 MoM).

Estudio genético del líquido amniótico

- El riesgo de aneuploidías depende de la existencia de malformaciones fetales asociadas. Por otro lado, en el polihidramnios idiopático, el riesgo de cromosopatía es del 0,2-1%. Es recomendable realizar un estudio genético (cariotipo y *arrays*) ante un polihidramnios grave y en todos aquellos casos en que se realice un amniodrenaje.
- Estudio de infecciones en LA ante serologías maternas sugestivas (PCR toxoplasma o parvovirus 19).
- Determinación de iones en LA (cloruro, aldosterona, Na y K) para descartar tubulopatías como síndrome de Bartter.

El control del polihidramnios varía en función de su gravedad. En los casos con límite alto de la normalidad (ILA 18-24) se recomienda un control cada 2 semanas y, si hay estabilidad, puede derivarse a las consultas de bajo riesgo obstétrico. En el polihidramnios moderado-severo, el control debe ser más estricto, incluyendo la medida de la longitud cervical.

Oligohidramnios

- Anamnesis materna y exploración física: para descartar RPM, administración de fármacos y HTA.
- Controles ecográficos
 - Valoración del crecimiento fetal y Doppler fetal para descartar CIR.
 - Estudio anatómico detallado. Descartar malformaciones, con especial atención al sistema nefrourológico y defectos del tubo neural.

Es importante evaluar la presencia de los dos riñones, determinando su localización a nivel lumbar, tamaño, ecogenicidad y diferenciación corticomedular. Se debe valorar la posición de la vejiga entre las arterias umbilicales. Hay que descartar marcadores ecográficos sugestivos de infección por CMV (microcefalia, ventriculomegalia, focos parenquimatosos hiperecogénicos e hiperrefringencia intestinal).

- Serologías: IgM e IgG de CMV.
- Prueba invasiva: según los hallazgos ecográficos. La técnica de elección es la amniocentesis, aunque en caso de un oligoamnios absoluto puede ser necesaria una cordocentesis.
 - Está indicada la realización de QF-PCR para descartar aneuploidías más frecuentes y *arrays*-CGH o cariotipo en caso de no disponer de *arrays*.
 - Determinación de CMV por PCR.
 - Determinación de β_2 -microglobulina en sangre fetal en casos de sospecha de tubulopatía congénita o disfunción renal¹³.

TRATAMIENTO

Polihidramnios

El tratamiento puede ser etiológico tras identificar la causa o sintomático cuando no exista causa definida o no sea tratable.

Amniodrenaje

Se trata de una técnica que se lleva a cabo tras la maduración pulmonar completa, aplicación de anestesia local y profilaxis antibiótica, con una aguja de 18 G y bajo visión ecográfica directa. Está indicada hasta la semana 35, ya que esta técnica permite disminuir la sintomatología materna y la amenaza de parto prematuro.

Las indicaciones del amniodrenaje son:

- Polihidramnios severo con longitud cervical < 15 mm o dinámica uterina establecida.
- Disnea materna o dinámica uterina establecida, independiente de la severidad del polihidramnios.

Las complicaciones más frecuentes relacionadas con esta técnica son el desprendimiento de placenta, la rotura prematura de membranas y la bradicardia fetal, con una incidencia del 10%¹⁴.

Inhibidores de prostaglandinas

Su acción farmacológica se basa en los siguientes mecanismos: por una parte, disminuye el filtrado glomerular fetal y la cantidad de orina fetal. Por otro lado, favorece la reabsorción pulmonar y el paso de LA hacia las membranas, permitiendo la disminución de LA. Sus complicaciones más importantes que hay que tener en cuenta son el cierre precoz del conducto arterioso o la insuficiencia renal transitoria, por lo que su uso debe limitarse hasta la semana 32 salvo en casos muy determinados.

Se destaca la administración de indometacina a dosis de 50 mg/8 h durante un máximo de 5-7 días. Con este tratamiento, se recomienda un control ecográfico a las 24-48 h y a los 4-7 días de haber iniciado el tratamiento para descartar el cierre del conducto arterioso¹⁵.

Los signos ecográficos más sugestivos son:

- Insuficiencia tricuspídea (VS > 200 cm/s durante toda la sístole).
- Índice de pulsatilidad (IP) del conducto arterioso < 1.

Finalización de la gestación

En el caso del polihidramnios idiopático, la inducción del parto puede llevarse a cabo a partir de las 37 semanas en función de la clínica materna. Si se trata de un polihidramnios leve, se recomienda la inducción en la semana 41+2. Se recomienda el uso de prostaglandina E2 de liberación prolongada (dinoprostona) como método de inducción de elección.

Oligohidramnios

El tratamiento del oligohidramnios depende fundamentalmente de la etiología, de la edad gestacional y del momento del diagnóstico.

En el caso de oligohidramnios idiopático:

- Ecografías seriadas con perfil biofísico, estimación del peso fetal cada 2 semanas y estudio Doppler hasta la semana 37. Posteriormente se realizarán controles más estrictos cada 72 h.

- Finalización de la gestación. Conducta expectante hasta la semana 40.
- Manejo del parto:
 - Monitorización fetal continua.
 - Amnioinfusión. Algunos estudios sugieren que la amnioinfusión es una técnica útil en caso de oligohidramnios precoces < 26 semanas, con disminución del riesgo e hipoplasia pulmonar y mortalidad neonatal¹⁶⁻¹⁸.

PRONÓSTICO

Polihidramnios

El pronóstico depende de la causa. El polihidramnios de origen idiopático suele resolverse espontáneamente, mientras que si la causa es conocida, tiene mayor morbimortalidad perinatal. Se ha descrito un mayor riesgo de parto prematuro (11-29%), RPM, malposición fetal, prolapso de cordón, desprendimiento prematuro de la placenta, muerte fetal o neonatal. El riesgo de morbilidad perinatal se estima en 2-5 veces superior a la gestación de bajo riesgo⁸.

Oligohidramnios

El pronóstico también depende de la causa subyacente (RPM, CIR, malformaciones fetales). Una vez descartadas todas las etiologías, el pronóstico de un oligohidramnios idiopático depende de la gravedad y de la edad gestacional al hacer el diagnóstico. Las complicaciones derivadas de oligohidramnios grave son:

- Hipoplasia pulmonar, más grave en los casos de oligohidramnios idiopático severo (MCV < 1 cm), que persiste durante más de 1 semana y menos de 24 semanas, cuya morbimortalidad se sitúa en un 15%^{19,20}.
- Malposición de extremidades y deformidades, un 10%, la mayoría reducibles posnatalmente^{19,20}.

El oligohidramnios aislado a término puede afectar al 10-20% de las gestaciones²¹. Se ha descrito mayor riesgo de malos resultados perinatales como cesáreas debido a la pérdida de bienestar fetal, síndrome de aspiración meconial, APGAR < 7 a los 1 y 5 min, e ingreso en la UCI neonatal.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ross mg, Brace RA; National Institute of Child Health and Development Workshop Participants. National Institute of Child Health and Development Conference summary: amniotic fluid biology—basic and clinical aspects. *J Matern Fetal Med* 2001;10(1):2-19. doi: 10.1080/714904292.
2. Brace RA. Physiology of amniotic fluid volume regulation. *Clin Obstet Gynecol* 1997;40(2):280-9. doi: 10.1097/00003081-199706000-00005.
3. Ounpraseuth ST, Magann EF, Spencer HJ, Rabie NZ, Sandlin AT. Normal amniotic fluid volume across gestation: Comparison of statistical approaches in 1190 normal amniotic fluid volumes. *J Obstet Gynaecol Res* 2017;43(7):1122-31. doi: 10.1111/jog.13332.
4. Hughes DS, Magann EF. Antenatal fetal surveillance “Assessment of the AFV”. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2017;38:12-23. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2016.08.004.
5. Gramellini D, Fieni S, Verrotti C, Piantelli G, Cavallotti D, Vadora E. Ultrasound evaluation of amniotic fluid volume: methods and clinical accuracy. *Acta Biomed* 2004;75(Suppl 1):40-4.
6. Chamberlain PF, Manning FA, Morrison I, Harman CR, Lange IR. Ultrasound evaluation of amniotic fluid volume. I. The relationship of marginal and decreased amniotic fluid volumes to perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1984;150(3):245-9. doi: 10.1016/s0002-9378(84)90359-4.
7. Ippolito DL, Bergstrom JE, Lutgendorf MA, Flood-Nichols SK, Magann EF. A systematic review of amniotic fluid assessments in twin pregnancies. *J Ultrasound Med* 2014;33(8):1353-64. doi: 10.7863/ultra.33.8.1353.
8. Sandlin AT, Chauhan SP, Magann EF. Clinical relevance of sonographically estimated amniotic fluid volume: polyhydramnios. *J Ultrasound Med* 2013;32(5):851-63. doi: 10.7863/ultra.32.5.851.
9. Boito S, Crovetto F, Ischia B, Crippa BL, Fabietti I, Bedeschi MF, et al. Prenatal ultrasound factors and genetic disorders in pregnancies complicated by polyhydramnios. *Prenat Diagn* 2016;36(8):726-30. doi: 10.1002/pd.4851.
10. Pasquini L, Seravalli V, Sisti G, Battaglini C, Nepi F, Pelagalli R, et al. Prevalence of a positive TORCH and parvovirus B19 screening in pregnancies complicated by polyhydramnios. *Prenat Diagn* 2016; 36(3):290-3. doi: 10.1002/pd.4769.
11. Manning FA, Platt LD, Sipos L. Antepartum fetal evaluation: development of a fetal biophysical profile. *Am J Obstet Gynecol* 1980;136(6):787-95. doi: 10.1016/0002-9378(80)90457-3.
12. Marino T. Ultrasound abnormalities of the amniotic fluid, membranes, umbilical cord, and placenta. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2004;31(1):177-200. doi: 10.1016/S0889-8545(03)00125-6.
13. Lipitz S, Ryan G, Samuell C, Haeusler MC, Robson SC, Dhillon HK, et al. Fetal urine analysis for the assessment of renal function in obstructive uropathy. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168(1 Pt 1):174-9. doi: 10.1016/s0002-9378(12)90909-6.
14. Leung WC, Jouannic JM, Hyett J, Rodeck C, Jauniaux E. Procedure-related complications of rapid amniocentesis in the treatment of polyhydramnios. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;23(2):154-8. doi: 10.1002/uog.972.
15. Loe SM, Sánchez-Ramos L, Kaunitz AM. Assessing the neonatal safety of indomethacin tocolysis: a systematic review with meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2005;106(1):173-9. doi: 10.1097/01.AOG.0000168622.56478.df.
16. Hofmeyr GJ, Eke AC, Lawrie TA. Amnioinfusion for third trimester preterm premature rupture of membranes. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;2014(3):CD000942. doi: 10.1002/14651858.CD000942.pub3.

17. Hofmeyr GJ, Xu H, Eke AC. Amnioinfusion for meconium-stained liquor in labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;2014(1):CD000014. doi: 10.1002/14651858.CD000014.pub4.
18. De Santis M, Scavo M, Noia G, Masini L, Piersigilli F, Romagnoli C, et al. Transabdominal amnioinfusion treatment of severe oligohydramnios in preterm premature rupture of membranes at less than 26 gestational weeks. *Fetal Diagn Ther* 2003;18(6):412-7. doi: 10.1159/000073134.
19. Laudy JA, Wladimiroff JW. The fetal lung. 2: Pulmonary hypoplasia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;16(5):482-94. doi: 10.1046/j.1469-0705.2000.00252.x.
20. Palacio M, Cobo T, Figueras F, Gómez O, Coll O, Cararach V, et al. Previabrupture of membranes: effect of amniotic fluid on pregnancy outcome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008;138(2):158-63. doi: 10.1016/j.ejogrb.2007.08.014.
21. Sherer DM, Langer O. Oligohydramnios: use and misuse in clinical management. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18(5):411-9. doi: 10.1046/j.1469-0705.2001.00570.x.

Períodos intergenésicos largo y corto

09

Elena González Conde y Eva Carmona Domínguez

UGC de Ginecología y Obstetricia.

Hospital Virgen Macarena. Sevilla

INTRODUCCIÓN

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), se considera período intergenésico aquel que se encuentra entre la fecha del último episodio obstétrico y el inicio (fecha de la última menstruación [FUM]) del siguiente embarazo¹. El episodio obstétrico puede ser un aborto o parto (vaginal o por cesárea).

A continuación se definen varios términos relacionados con este concepto^{2,3}.

- **Intervalo entre nacimiento y nacimiento:** tiempo transcurrido entre el nacido vivo actual y el nacimiento previo. Esta medida no considera muertes fetales anteparto ni abortos ocurridos en el tiempo entre 2 nacidos vivos; es por ello que puede ser el mismo en dos mujeres, aunque una haya concebido una sola vez en dicho período y la otra múltiples veces. Asimismo, no se considera la duración del segundo embarazo; si dicha gestación termina en un parto pretérmino, el intervalo entre nacimiento y nacimiento puede ser corto, mientras que el período intergenésico no lo es.
- **Intervalo entre resolución de dos gestaciones:** tiempo entre la resolución del primer embarazo y la del siguiente. El punto de partida y/o final con esta medida puede ser un nacido no vivo o un aborto, y el punto final tiene en cuenta un parto pretérmino en el segundo embarazo.
- **Intervalo entre parto y concepción:** el tiempo entre la concepción del segundo embarazo y el parto de un nacido vivo previo. Esta medida no considera abortos o muertes periparto que hayan ocurrido antes de la concepción.

Para simplificar y analizar los datos se suele utilizar el término intervalo intergenésico, ya descrito anteriormente (tiempo desde el primer parto al inicio de la gestación posterior)³.

El período que define un intervalo intergenésico largo y uno corto todavía no se ha estandarizado, aunque las siguientes definiciones propuestas por la OMS suelen ser aceptadas^{1,3} (Fig. 1):

- **Intervalo corto:** se considera $\leq 6-18$ meses, porque ≤ 6 meses está asociado a riesgo materno elevado y ≤ 18 meses se asocia a mayor riesgo perinatal.
- **Intervalo largo:** $> 60-75$ meses, pero intervalos de > 35 meses se asocian también a aumento del riesgo.

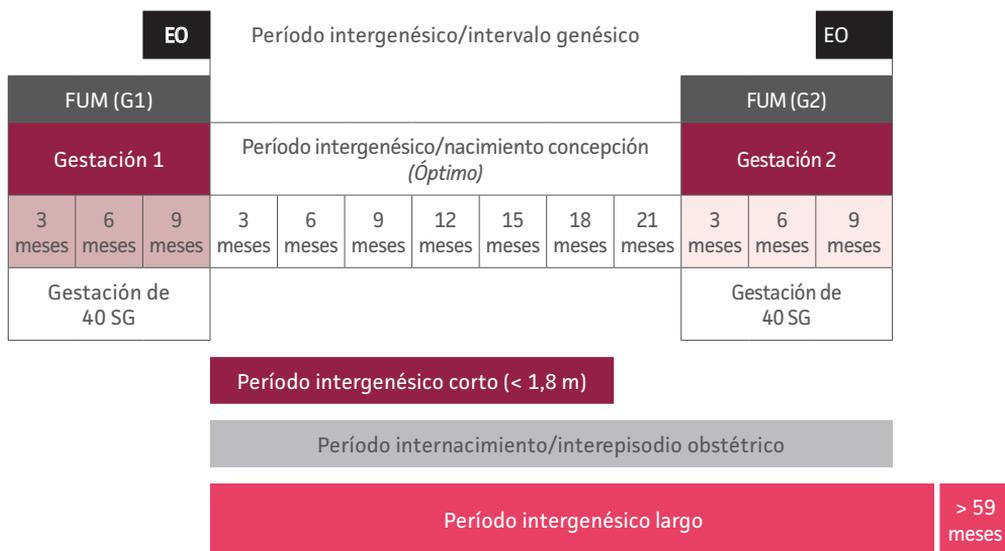


Figura 1. Intervalo intergenésico largo y uno corto. EO: episodio obstétrico; FUM: fecha de última menstruación; SG: semanas de gestación. Marston, C. Report of a WHO technical consultation on birth spacing. World Health Organization 2005;1-37.

Otros autores definen el período intergenésico corto como el tiempo entre cesárea y próximo parto inferior a 18 meses, o período menor a 18 meses desde la fecha de resolución del último episodio obstétrico a la fecha de concepción del siguiente embarazo³.

La prevalencia del período intergenésico corto en EE. UU. es del 33% y se ha asociado a una menor edad materna. En el mismo país, el intervalo intergenésico largo se da en el 20% de las mujeres estudiadas, y es más frecuente en mujeres de mayor edad y con un nivel de estudios inferior al bachillerato³.

En distintos países de Asia, África y América del Sur el período intergenésico corto se ha asociado a un menor tiempo de lactancia materna y sexo femenino del primer hijo³.

También se ha observado una mayor frecuencia de período intergenésico corto en mujeres con historial de aborto o muerte perinatal en gestaciones anteriores, en las que no utilizaron métodos de planificación familiar en el puerperio y en aquellas cuyo embarazo no fue planificado⁴.

ENFERMEDAD Y GESTACIÓN

Ante todo, conviene recordar que este es un tema todavía poco estudiado y todas las posibles complicaciones que se han asociado con períodos intergenésicos cortos y largos derivan de estudios observacionales con mayor o menor capacidad de ajustar sus resultados a los factores confusores. A falta de estudios prospectivos sobre este tema, no se pueden establecer relaciones de causalidad³.

Tanto el período intergenésico corto como el largo se han visto relacionados con mayor riesgo de efectos adversos durante la gestación (Tabla 1).

Tabla 1. Resumen de complicaciones durante el embarazo asociadas con intervalos intergenésicos largo y corto³

Resultados del embarazo	Intervalo intergenésico corto (rango a OR/RR)	Intervalo intergenésico largo (rango a OR/RR)
Bajo peso al nacer	1,39 a 1,86	
Pequeño para la edad gestacional	1,18 a 1,33	
Parto pretérmino	≥ 1,20	
Preeclampsia		1,1
Rotura uterina en parto tras cesáreas	2,7 a 3,14	
Aborto	0,78 a 0,86	
Muerte anteparto	0,9 a 1,09	
Morbilidad materna severa, con transfusión	0,76 a 0,96	1,76 a 1,88
Morbilidad materna severa, sin transfusión	0,58 a 0,81	1,95 a 2,23

Complicaciones como prematuridad, rotura uterina, bajo peso al nacer, restricción del crecimiento intrauterino y muerte, así como rotura prematura de membranas y placenta previa se relacionan con un período intergenésico menor a 18 meses^{2,5}, mientras que aborto, anemia y endometritis puerperal se asocian al período intergenésico menor de 6 meses² (Fig. 2).

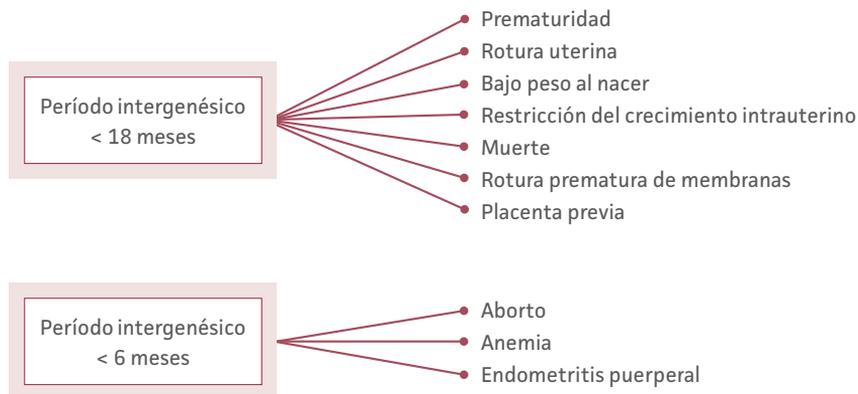


Figura 2. Complicaciones asociadas al período intergenésico menor a 6 y 18 meses.

Concretamente, se ha visto que un período intergenésico menor a 6 meses aumenta el riesgo de parto pretérmino en un 40%, 60% para bajo peso neonatal, 14% para malformaciones congénitas y 25% para feto pequeño para edad gestacional².

Comparado con mujeres con un intervalo intergenésico de 18-23 meses, se ha observado que aquellas con un intervalo de menos de 6 meses tienen el cuádruple de partos prematuros extremos y 20 veces más de muertes perinatales. Por todo esto, se puede considerar el intervalo intergenésico corto como un factor independiente del parto pretérmino y muerte perinatal en el segundo embarazo⁶. Cabe mencionar también que se ha evidenciado un incremento del riesgo de partos pretérmino extremos en mujeres con intervalos intergenésicos de 2-5 años⁵.

Por otra parte, se ha asociado la anemia materna en mujeres tanto con período intergenésico corto, definido como menor de 24 meses, como largo, considerando aquel mayor de

60 meses en mujeres subsaharianas⁷. En cuanto al período intergenésico largo, se ha visto asociado a una mayor incidencia de preeclampsia en el siguiente embarazo⁵.

Se ha intentado dar una explicación de la relación de estos efectos adversos con el período intergenésico, y se han postulado las siguientes hipótesis, ninguna de las cuales se ha demostrado todavía³:

- **Hipótesis de la depleción maternal:** según esta hipótesis, es posible que los nutrientes maternos (hierro y folatos, sobre todo) no se recuperen por completo en gestaciones separadas por poco tiempo, en particular entre mujeres que dan lactancia materna, y esto puede causar el desarrollo de complicaciones como restricción del crecimiento intrauterino o bajo peso para la edad gestacional.
- **Hipótesis de la infección, inflamación:** se considera que las infecciones y los procesos inflamatorios del aparato genital que hayan tenido lugar durante la primera gestación pueden condicionar los efectos adversos en el siguiente embarazo si este se concibe antes de la resolución del cuadro. En especial, una infección genital puede predisponer a la rotura prematura de membranas pretérmino y un subsecuente parto pretérmino.
- **Hipótesis de la regresión histológica:** esta hipótesis se ha planteado para explicar la relación entre los efectos adversos y el período intergenésico largo. Afirma que el embarazo causa unas adaptaciones fisiológicas del sistema reproductivo favorables y limitadas en el tiempo, como un aumento del flujo sanguíneo hacia el útero, que finalmente terminan y, por tanto, no están presentes en mujeres con una segunda gestación demasiado tardía.

SEGUIMIENTO Y RECOMENDACIONES

Actualmente ninguna sociedad científica se ha postulado sobre si sería recomendable adoptar medidas especiales en cuanto al seguimiento de la gestación en mujeres con intervalos intergenésicos cortos o largos. Hasta el momento, los controles habituales de las gestaciones de bajo riesgo son los que están indicados³.

Sin embargo, parece necesario asesorar a las mujeres en el puerperio sobre los beneficios de un período intergenésico considerado adecuado, así como sobre los riesgos de los períodos demasiado largos o cortos.

Debe hacerse hincapié sobre la importancia de informar de los beneficios de la anticoncepción para las mujeres que han sido madres por primera vez, de recomendar la lactancia materna, de dar consejo sobre planificación familiar y de la educación sanitaria de calidad durante el embarazo y previo a este^{1,3,8}.

En la actualidad, la OMS recomienda esperar entre 18 y 24 meses (especialmente menos de 5 años) tras un parto para iniciar la búsqueda del siguiente embarazo. Teniendo en cuenta el riesgo de infertilidad aumentado con los años, mujeres mayores de 35 años deben considerar un intervalo de 12 meses en lugar de 18^{3,8}.

Retrasar la siguiente concepción a 18-24 meses es particularmente importante en mujeres con historia previa de parto pretérmino, ya que dicho antecedente y el intervalo intergenésico corto son claros factores de riesgo para un nuevo parto pretérmino.

De igual forma, se propone esperar 18 meses tras una cesárea para lograr una adecuada cicatrización de la histerectomía, debido al riesgo elevado de rotura uterina en el siguiente parto tras períodos intergenésicos cortos.

Si el primer episodio obstétrico finaliza con un aborto, el tiempo recomendado que hay que esperar antes de la búsqueda de un nuevo embarazo es cuando la mujer se sienta preparada para ello. No hay ningún tiempo mínimo biológicamente respaldado para reducir el riesgo de recurrencia.

Una nueva gestación después de una muerte antenatal tiene mayor riesgo de terminar en óbito fetal, sin embargo este riesgo no parece tener relación con la duración del intervalo intergenésico³, por lo que no hay una recomendación específica para estos casos (Fig. 3).

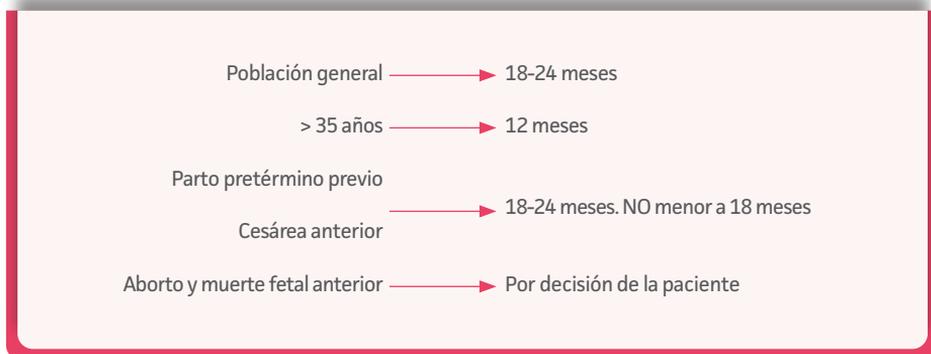


Figura 3. Recomendaciones actuales sobre la duración del período intergenésico.

BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization (2007). Report of a WHO technical consultation on birth spacing: Geneva, Switzerland 13-15 junio de 2005. World Health Organization. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/69855>.
2. Zavala-García A, Ortiz-Reyes H, Salomon-Kuri J, Padilla-Amigo C, Preciado Ruiz R. Periodo intergenésico: Revisión de la literatura. *Rev Chil Obstet Ginecol* [Internet] 2018;83(1):52-61. (Citado el 18 de noviembre de 2022.) Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75262018000100052&lng=es. <http://dx.doi.org/10.4067/s0717-75262018000100052>.
3. Shachar BZ, Lyell DJ. Interpregnancy Interval: Optimizing Time between Pregnancies. Post TW, (ed.). Waltham, MA: UpToDate Inc. (Consultado en noviembre de 2022.) Disponible en: <http://www.uptodate.com>.
4. Byamukama O, Migisha R, Kalyebara PK, Tibaijuka L, Lugobe HM, Ngonzi J, et al. Short interbirth interval and associated factors among women with antecedent cesarean deliveries at a tertiary hospital, Southwestern Uganda. *BMC Pregnancy Childbirth* 2022;22:268. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12884-022-04611-4>.
5. Harutyunyan A, Armenian H, Petrosyan V. Interbirth interval and history of previous preeclampsia: a case-control study among multiparous women. *BMC Pregnancy Childbirth* 2013;13:244. doi: 10.1186/1471-2393-13-244.
6. Smith GC, Pell JP, Dobbie R. Interpregnancy interval and risk of preterm birth and neonatal death: retrospective cohort study. *BMJ* 2003;327(7410):313. doi: 10.1136/bmj.327.7410.313. Erratum in: *BMJ* 2003;327(7419):851.
7. Mruts KB, Gebremedhin AT, Tessema GA, Scott JA, Pereira G. Interbirth interval and maternal anaemia in 21 sub-Saharan African countries: A fractional-polynomial analysis. *PLoS One* 2022;17(9):e0275155. doi: 10.1371/journal.pone.0275155.
8. Family planning: Get the facts about pregnancy spacing [Internet]. Mayo Clinic, 2022. (Citado el 22 de noviembre de 2022.) Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/healthy-lifestyle/getting-pregnant/in-depth/family-planning/art-20044072>.

Elena González Conde y Eva Carmona Domínguez

UGC de Ginecología y Obstetricia.

Hospital Virgen Macarena. Sevilla

INTRODUCCIÓN

En el momento de hablar del tamaño fetal aumentado en el embarazo cabe destacar dos términos diferentes pero relacionados^{1,2}:

- Feto grande para la edad gestacional (GEG): peso fetal estimado (PFE) superior al percentil 97 para una edad gestacional determinada³.
- Macrosoma: neonato con peso al nacer superior a los 4 500 g, sea cual sea la edad gestacional. Actualmente no existe un consenso internacional sobre el peso exacto a partir del cual considerar macrosomía, pero el punto de corte más utilizado en países desarrollados son los 4 500 g⁴. Por tanto, se tomará esta última cifra.

A continuación se exponen los principales factores de riesgo asociados con la macrosomía en orden decreciente de importancia, sin incluir la diabetes gestacional y preeclámpsica, que constituye por sí mismo un factor de riesgo importante⁵:

- Antecedente de macrosomía fetal.
- Obesidad materna.
- Aumento excesivo de peso durante el embarazo.
- Multiparidad.
- Sexo masculino.
- Embarazo postérmino.
- Etnia.
- Peso materno al nacimiento.
- Altura materna.
- Edad materna menor a 17 años.

MACROSOMÍA Y GESTACIÓN

La macrosomía fetal aumenta el riesgo de morbilidad materno-fetal durante el embarazo; la terminación mediante cesárea es la principal complicación materna, y su riesgo se duplica cuando el peso fetal estimado es $> 4\ 500\text{ g}$ ⁵.

Aunque infrecuente, el efecto adverso más serio es la distocia de hombros, y se ha evidenciado en casos con peso fetal al nacer $> 4\ 500\text{ g}$, dándose en el 9,2-24 % de partos de gestantes no diabéticas, y hasta en el 19,9-50 % en diabéticas⁵.

Por otra parte, se ha visto que neonatos de $\geq 5\ 000\text{ g}$ se acompañan de mayores tasas de muerte perinatal, con un incremento del riesgo de 2,69 veces más que en recién nacidos no macrosómicos^{6,7}.

En la tabla 1 se clasifica las complicaciones descritas en gestaciones con neonatos macrosómicos^{8,9}.

Tabla 1. Efectos adversos asociados a gestaciones con fetos macrosómicos^{8,9}

01	Maternos	<ul style="list-style-type: none"> • Trabajo de parto prolongado o detenido • Desgarros del canal del parto • Parto vaginal instrumental • Cesárea • Rotura uterina • Hemorragia posparto
02	Fetales	<ul style="list-style-type: none"> • Distocia de hombros (fractura o lesión del plexo braquial durante las maniobras de extracción fetal o asfixia) • Muerte anteparto
03	Neonatales	<ul style="list-style-type: none"> • Hipoglucemia • Problemas respiratorios • Policitemia • Anomalías congénitas menores • Mayor tasa de admisión en UCI neonatal
04	Infancia y edad adulta (hijos de madres diabéticas)	<ul style="list-style-type: none"> • Obesidad • Intolerancia a la glucosa • Síndrome metabólico • Remodelado cardíaco (engrosamiento del ventrículo izquierdo y capas media e íntima de la aorta)

PREVENCIÓN

En la actualidad no existe ninguna guía de práctica clínica que recomiende el cribado sistemático de macrosomía en la población obstétrica general⁶.

No obstante, la prevención primaria adquiere gran importancia a la hora de evitar complicaciones durante la gestación y debe realizarse desde las consultas de seguimiento del embarazo y de atención primaria⁶.

La diabetes mellitus tiene una gran influencia en el desarrollo de la macrosomía y otras comorbilidades durante la gestación y el parto. A continuación se desglosan las medidas preventivas recomendadas que difieren en gestantes diabéticas de las que no lo son (Fig. 1).

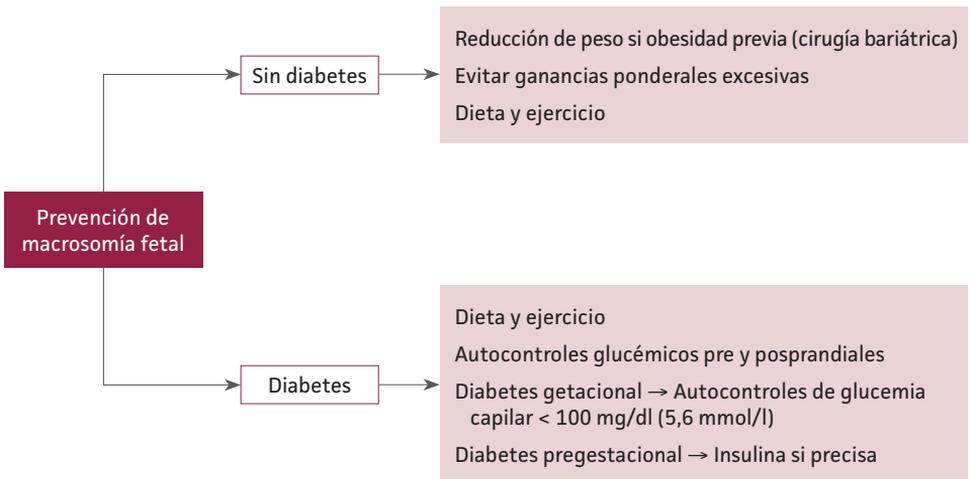


Figura 1. Prevención de macrosomía en pacientes diabéticas y no diabéticas^{6,8}.

MANEJO Y SEGUIMIENTO

Se ha demostrado una estrecha relación entre la diabetes mellitus materna y la macrosomía. Es por ello que el cribado de la diabetes gestacional en estas pacientes resulta tan importante. Ante el diagnóstico del feto GEG se solicitará² (Fig. 2):

- Test de tolerancia oral a la glucosa (TTOG) para descartar la diabetes gestacional. Dicha prueba se realizará tras el diagnóstico de GEG en el tercer trimestre, sin importar la edad gestacional¹⁰.
- Ecografía con estudio morfológico detallado con el objetivo de descartar malformaciones asociadas.

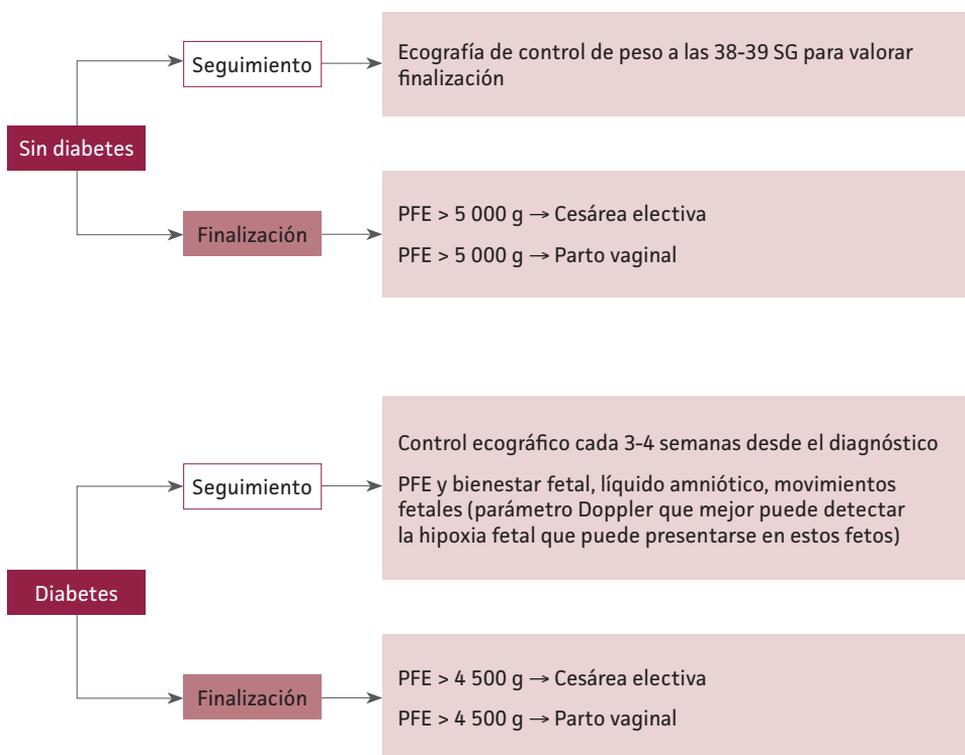


Figura 2. Manejo y finalización de la gestación en pacientes diabéticas y no diabéticas^{2,11-13}. PFE: peso fetal estimado.

En cuanto al seguimiento ecográfico, se sugerirán los siguientes controles:

- GEG asociado a diabetes gestacional o pregestacional: control ecográfico cada 3-4 semanas, se valorará el PFE y el bienestar fetal, incluyendo la valoración de líquido amniótico (la aparición de polihidramnios es indicativa de mal control glucémico), los movimientos fetales y el índice de pulsatilidad de la arteria cerebral media, que es el parámetro Doppler que mejor puede detectar la hipoxia fetal en estos fetos².
- GEG aislado: no requiere seguimiento adicional. Se programará una ecografía de control de peso a las 38-39 semanas de gestación para valorar la vía al parto².

TRATAMIENTO: FINALIZACIÓN DE LA GESTACIÓN

Actualmente no existe consenso sobre cómo y cuándo finalizar la gestación (v. Fig. 2).

En los fetos GEG se recomienda programar una ecografía de control de crecimiento en las 38-39 semanas y llegar a una toma de decisiones según el peso fetal estimado que se obtenga². La sospecha de macrosomía fetal no es a día de hoy una indicación para la inducción del parto, ya que no mejora los resultados materno-fetales⁵.

Se recomienda la cesárea en los siguientes casos:

- PFE > 5 000 g en ausencia de diabetes materna (grado C)^{11,12}.
- PFE > 4 500 g asociado a diabetes materna (grado C)^{11,12}. La diferencia de peso en la indicación se fundamenta en que el feto GEG de la paciente diabética se caracteriza por un crecimiento asimétrico de la circunferencia abdominal, con exceso de acúmulo de músculo y grasa en el abdomen fetal y el área escapular, aumentando el riesgo de distocia de hombros comparados con los fetos de madre no diabética².
- Durante el trabajo de parto, en caso de macrosomía fetal y falta de progresión del parto, cuando la presentación fetal se encuentra alta (grado C)^{12,13}.
- Debe individualizarse en caso de antecedente de distocia de hombros asociada a complicaciones neonatales o maternas severas (consenso profesional)^{12,13}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Macrosomía fetal [Internet]. MayoClinic.org. 2022. (Consultado el 14 de noviembre de 2022.) Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/fetal-macrosomia/symptoms-causes/syc-20372579>.
2. Fundación medicina fetal Barcelona. Protocolos [Internet]. Medicinafetalbarcelona.org. (Consultado el 14 de noviembre de 2022.) Disponible en: <https://medicinafetalbarcelona.org/protocolos>.
3. Pénager C, Bardet P, Timsit J, Lepercq J. Determinants of the persistency of macrosomia and shoulder dystocia despite treatment of gestational diabetes mellitus. *Heliyon* 2020;6(4):e03756. doi: 10.1016/j.heliyon.2020.e03756.
4. Abramowicz JS, Ahn JT. Fetal macrosomia. Post TW (ed.). Waltham, MA: UpToDate Inc. (Consultado el 17 de noviembre de 2022.) Disponible en: <http://www.uptodate.com>.
5. Chatfield J. ACOG issues guidelines on fetal macrosomia. *American College of Obstetricians and Gynecologists. Am Fam Physician* 2001;64(1):169-70.
6. Boulet SL, Alexander GR, Salihu HM, Pass M. Macrosomic births in the United States: determinants, outcomes, and proposed grades of risk. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188(5):1372-8. doi: 10.1067/mob.2003.302.
7. Bamberg C, Hinkson L, Henrich W. Prenatal detection and consequences of fetal macrosomia. *Fetal Diagn Ther* 2013;33(3):143-8. doi: 10.1159/000341813.
8. Herring SJ, Oken E, Rifas-Shiman SL, Rich-Edwards JW, Stuebe AM, Kleinman KP, et al. Weight gain in pregnancy and risk of maternal hyperglycemia. *Am J Obstet Gynecol* 2009;201(1):61.e1-7. doi: 10.1016/j.ajog.2009.01.039.
9. Peña Salas MS, Escribano Cobalea M, López González E. Macrosomía fetal: factores de riesgo y resultados perinatales. *Clin Invest Ginecol Obstet [Internet]* 2021;48(3):100637. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.gine.2020.09.003>.
10. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (2020). Diabetes Mellitus y embarazo. Guía de Asistencia Práctica Actualizada en 2020. Guía SEGO.
11. Nguyen MT, Ouzounian JG. Evaluation and Management of Fetal Macrosomia. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2021;48(2):387-99. doi: 10.1016/j.ogc.2021.02.008.
12. Schmitz T. Modalités de l'accouchement dans la prévention de la dystocie des épaules en cas de facteurs de risque identifiés [Delivery management for the prevention of shoulder dystocia in case of identified risk factors]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2015;44(10):1261-71. French. doi: 10.1016/j.jgyn.2015.09.051.
13. Rodis JF. Shoulder dystocia: Risk factors and planning birth of high- risk pregnancies. Post TW (ed.). Waltham, MA: UpToDate Inc. (Consultado el 17 de noviembre de 2022.) Disponible en: <http://www.uptodate.com>.

Carla Gómez Ortiz, Isabel Durán Castellanos
y Eva Carmona Domínguez

UGC de Ginecología y Obstetricia.

Hospital Virgen Macarena. Sevilla

INTRODUCCIÓN

Durante la gestación, el estado nutricional y los hábitos de vida de la madre cobran especial interés debido a la influencia que tienen en la salud materno-fetal e infantil (Tabla 1). Sin embargo, idealmente, el estado nutricional se debe evaluar antes del embarazo para optimizar los cambios en la dieta. La evaluación y el consejo nutricional han de continuar durante la gestación y la lactancia¹.

Es importante apuntar que la calidad de la nutrición en la gestación intervendrá en el desarrollo óptimo fetal². Un patrón dietético saludable en este período promueve el crecimiento y desarrollo fetal y se asocia a un menor riesgo de complicaciones. Por tanto, es importante evaluar y monitorizar la nutrición materna antes y durante el embarazo y, cuando sea preciso, hacer cambios para mejorarla³.



Tabla 1. Antecedentes médicos que plantean riesgos potenciales relacionados con la nutrición en el embarazo

Antecedentes médicos	Ejemplos
Diabetes	Diabetes tipo 1 y 2
Historia obstétrica	Hijo con defecto del tubo neural Diabetes gestacional Hiperemesis gravídica Desorden hipertensivo del embarazo Embarazo múltiple
Desórdenes metabólicos	Fenilcetonuria Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce
Historia quirúrgica	Cirugía bariátrica Resección intestinal
Enfermedad gastrointestinal/ enfermedades que causan malabsorción	Enfermedad de Crohn Colitis ulcerosa Fibrosis quística Enfermedad celíaca
Cuestiones de dieta y nutrición	Obesidad Sobrepeso Desorden alimentario (pasado o actual) Dietas vegetarianas Dietas especiales/ayuno intermitente Falta de recursos para una nutrición adecuada Consumo de bebidas azucaradas
Comportamientos poco saludables	Tabaco, alcohol, drogas

ASESORAMIENTO E INTERVENCIÓN NUTRICIONAL

Una estrategia ampliamente utilizada para mejorar el estado nutricional de las mujeres durante el embarazo es el **consejo nutricional**, que pretende que se consuma una dieta suficiente y equilibrada en proteína y energía⁴.

Pedir a la paciente que complete un cuestionario es útil para revisar su dieta habitual e identificar deficiencias obvias (formulario 1). Es importante hacer un seguimiento con preguntas específicas sobre las respuestas que sugieran un posible problema nutricional. Ejemplos de problemas potenciales incluyen saltarse comidas; limitar la ingesta de alimentos; adherirse a una dieta autoseleccionada; consumir bebidas azucaradas (p. ej., gaseosas, té dulce, bebidas deportivas, bebidas energéticas); bajo consumo de alimentos ricos en calcio, verduras o frutas, y alto consumo de alimentos ultraprocesados con azúcares/grasas añadidas⁵.

Muchos estudios han demostrado que una madre con una alimentación equilibrada, que aporte todos los elementos esenciales en las cantidades adecuadas, tiene muchas más posibilidades de tener un bebé sano. Ciertos problemas del embarazo pueden estar relacionados con una dieta inadecuada^{6,7}.

Entre los objetivos de llevar una correcta alimentación se encuentran los siguientes:

- Satisfacer las exigencias nutritivas del feto.
- Cubrir las necesidades nutricionales de la mujer embarazada.
- Asegurar la reserva energética en forma de grasa para la lactancia.
- Preparar el organismo de la madre para el parto.

Además del consejo nutricional, existen otros elementos clave que ayudan a un correcto desarrollo fetal: peso pregestacional saludable, ganancia de peso adecuada durante el embarazo, la suplementación correcta de vitaminas y minerales, prohibición de alcohol, tabaco y otras sustancias perjudiciales y la realización de actividad física regular que promueva un estilo de vida saludable.

Se debe determinar el índice de masa corporal (IMC) preconcepcional y en la primera visita del embarazo. El peso materno ideal es aquel que oscila entre un **IMC de 18,5 a 24,9**. Un IMC de 24,9-29,9 se considerará sobrepeso y uno superior a 30, obesidad⁸. Debe promoverse el cribado del IMC en las visitas clínicas de rutina para todas las mujeres en edad reproductiva, favoreciendo el normopeso antes del embarazo y abordando tanto el bajo peso como la obesidad para optimizar los resultados de salud materna y fetal.

Por lo general, la ganancia de peso medio en el embarazo es de 9 a 12 kg, pero se ha de individualizar para cada gestante en función del IMC previo a la gestación⁹.

El consejo preconcepcional debe incluir información acerca de los riesgos de la obesidad para la madre, el embarazo y para el recién nacido, así como el soporte para la pérdida de peso, además de información acerca de la dieta, ejercicio, programas de pérdida de peso y derivar al especialista para discutir opciones como modificación de hábitos, fármacos o cirugía bariátrica, si fuera necesario¹⁰. Esta información servirá para realizar las recomendaciones de dieta, ejercicio, ganancia/pérdida de peso antes, durante y después del embarazo.

Se debe aconsejar tomar cinco comidas al día, de manera que se eviten tanto el picoteo como los períodos de ayuno prolongados. También es esencial la adecuada hidratación para un embarazo saludable, puesto que una mujer acumula de 6-9 l de agua durante este período. **La ingesta total adecuada de agua durante el embarazo, incluyendo agua, bebidas y alimentos es de 3 l**^{6,7,10}.

MACRONUTRIENTES EN EL EMBARAZO

En las fases iniciales, la madre almacena nutrientes, fundamentalmente en el hígado y la placenta, que se irán liberando de forma progresiva en la última fase de la gestación. Si la ingesta de la mujer gestante es insuficiente, las reservas maternas se movilizarán de forma más precoz, lo que puede repercutir negativamente en el desarrollo del feto en la última fase de la gestación y dar lugar a una posible restricción en el crecimiento fetal, relacionada con mayor morbilidad en el período peri y neonatal y durante la infancia¹¹⁻¹³ (Tabla 2).

Es importante saber que si la ingesta supera los requerimientos necesarios conllevará un aumento de peso materno y fetal con riesgo de complicaciones como preeclampsia, hipermadurez fetal o incremento de la morbilidad perinatal.

Tabla 2. Macronutrientes

Hidratos de carbono	Cereales integrales y derivados, arroz, pasta y patata (5-6 R/día) Legumbres (2-4 R/semana) Verduras y hortalizas (3-4 R/día) Frutas y lácteos (3-4 R/día)	1. ^{er} trimestre: consumo en tomas frecuentes y de pequeño volumen. Evitar HC de absorción rápida 2. ^o y 3. ^{er} trimestres: aumentar cantidades en 1 o 2 tomas al día
Proteínas	Alimentos de origen animal (2-3 R/día) Lácteos (3-4 R/día) Legumbres (2-4 R/semana)	1. ^{er} trimestre: 0,8 g/kg/día 2. ^o y 3. ^{er} trimestres: 1-1,5 g/kg/día
Grasas	Aceite de oliva (3-5 cucharaditas/día) Frutos secos (2-4 puñados/semana) Pescados azules (1-2 R/semana)	Consumo de ácidos grasos mono o poliinsaturados (omega 3-DHA) Evitar ácidos grasos saturados
Fibra	Legumbres (2-4 R/semana), frutas, verduras y alimentos integrales (3-4 R/día)	Asegurar el consumo
Líquidos	Agua, infusiones, sopas y caldos (2-2,5 l/día)	Asegurar 2-2,5 l/día. Evitar bebidas alcohólicas y cafeína

Recomendaciones generales

Lo importante es tener una alimentación variada y equilibrada. Las recomendaciones más importantes son las siguientes:

- Realizar cinco comidas al día, evitando el picoteo y largos períodos de ayuno.
- Beber abundantes líquidos.
- Evitar el consumo de bebidas alcohólicas y cafeína.
- Evitar el consumo de azúcares refinados.
- Evitar el consumo de alimentos crudos o poco cocinados.

Recomendaciones específicas¹⁴

La ingesta calórica recomendada de calorías debe incrementarse en 350 kcal/día en el segundo trimestre y 450 kcal/día en el tercero. La ganancia mensual en el primer trimestre debe ser mínima (0,5-1,5 kg). En la segunda etapa del embarazo la ingesta calórica se incrementa para conseguir una ganancia semanal de 0,5 kg. Las proporciones de energía aconsejables derivadas de cada macronutriente son las siguientes:

- 45-65 % de hidratos de carbono.
- 20-35 % de grasas.
- 10-35 % de proteínas.

Hidratos de carbono

- Verduras y hortalizas: se recomienda la ingesta de unas **3-4 raciones al día**. Su aporte energético es muy bajo y tienen alto contenido en fibra que mejora el ritmo intestinal y produce saciedad. Por su alto contenido en antioxidantes, sobre todo vitamina C y betacarotenos, son especialmente importantes durante el embarazo. Las verduras de hoja verde como el brócoli o los espárragos tienen un elevado contenido en ácido fólico.
- Frutas: también tienen un alto contenido en antioxidantes, potasio y fibra, por lo que son recomendables ingestas de **3-4 raciones al día** distribuidas en diferentes tomas.
- Cereales y derivados: se recomienda una ingesta de **5-6 raciones al día**, variando la elección a lo largo de la semana (arroz, pasta, pan, etc.), preferiblemente integrales.
- Legumbres y tubérculos: se recomienda una ingesta de **2-4 raciones a la semana**. Es una fuente importante de carbohidratos complejos, con alto contenido en fibra. Además, tienen un alto contenido en vitaminas del grupo B y E, ácido fólico, calcio, antioxidantes y proteína vegetal.
- Lácteos: la mayoría de los autores recomiendan incrementar el consumo de lácteos (leche, yogur, queso) en **1-2 raciones más** respecto a lo aconsejado en la edad adulta. Constituyen la principal fuente de calcio, cuyas necesidades durante la gestación son más elevadas. Ade-

más, aportan los tres macronutrientes: carbohidratos en forma de lactosa, grasas y proteínas de alta calidad como la caseína, imprescindible para cubrir las necesidades en el embarazo. Los lácteos también proporcionan grasas saturadas, de las que no se debe abusar, sobre todo en situación de sobrepeso o diabetes. Pero hay que recordar que en esa grasa también se encuentran vitaminas liposolubles como la A y la D.

Proteínas

Durante el embarazo, los requerimientos proteicos se incrementan, ya que las proteínas son necesarias para la formación de tejidos maternos y fetales, así como de la placenta. A partir del segundo trimestre, la gestante debe consumir 1-1,5 g/kg/día de proteínas para cubrir estas necesidades. La fuente alimentaria debe ser de alto valor biológico, por lo que se recomienda que la dieta de la mujer embarazada incluya **diariamente 2-3 raciones** de alimentos proteicos de origen animal, que además contribuyen a proporcionar hierro en forma hemo (de mejor biodisponibilidad) y vitaminas del complejo B, especialmente la B12. Para asegurar un consumo adecuado es aconsejable incluir proteínas en la comida y en la cena y a partir del segundo trimestre, para incrementar su consumo, se puede añadir entre horas una pequeña ración de jamón cocido, pavo o frutos secos.

- Carnes: son una excelente fuente de proteína, hierro y vitaminas del complejo B. Sin embargo, no hay que abusar y se recomienda evitar carnes con mayor contenido en grasas saturadas como chuletas, cerdo, cordero o embutidos. El consumo de este tipo de carnes supone también un aumento del riesgo de hipercolesterolemia, hipertensión y diabetes gestacional.
- Pescados: la recomendación actual es consumir **2-3 porciones de pescado a la semana**, una de las cuales debe ser de pescado azul. Los pescados aportan ácidos grasos omega 3, como el DHA, fundamental para el desarrollo del sistema nervioso del feto. Además, los **pescados azules y con espina** aportan *calcio y vitamina D* y los de **agua salada**, *yodo*^{15,16}.
- Huevos: su proteína es la de mayor valor biológico, y en la yema hay gran aporte de vitaminas de los grupos A, B, D y E.

Grasas

La grasa debe provenir fundamentalmente del aceite de oliva, pero también conviene elegir alimentos con ácidos grasos poliinsaturados omega 3, como frutos secos y pescados, en especial el ácido DHA, que es esencial en el desarrollo del sistema nervioso del feto^{17,18}.

- Aceite de oliva: se recomiendan en torno a **3-5 cucharadas soperas al día**. Es un ácido graso monoinsaturado; es el más aconsejado, ya que tiene un alto contenido en ácido oleico, vitamina E y otros antioxidantes.

Se recomienda evitar el consumo de grasas saturadas, presentes en los alimentos de origen animal como *embutidos, bollería, margarinas, mantequillas, mahonesas o natas*, que pueden suponer un aumento excesivo de peso, con los riesgos que entraña (diabetes gestacional, hipercolesterolemia, preeclampsia, etc.).

Otros productos

- Mariscos: buena fuente de proteína y hierro, y contiene muy poca grasa. En general se recomiendan **1-2 porciones a la semana**. En casos de hipercolesterolemia importante, limitar o vigilar esta ingesta.
- Frutos secos: se recomiendan de **2 a 4 puñados a la semana**. Conviene descartar aquellos frutos secos que, preparados industrialmente, se presentan azucarados, con miel o sal.
- Fibra alimentaria (cereales integrales, frutas, legumbres): evita el estreñimiento y ayuda a mantener el peso corporal óptimo, ya que produce saciedad. Además, ayuda a reducir el riesgo de diabetes gestacional y preeclampsia.
- Alcohol: se recomienda la **abstención** de bebidas alcohólicas durante el embarazo. Se asocia a importantes complicaciones como la mayor frecuencia de abortos, malformaciones fetales, defectos neurológicos, recién nacidos con bajo peso y síndrome de deprivación neonatal. No existe una cantidad segura de alcohol para su consumo durante la gestación.
- Cafeína: su administración a dosis altas en animales ha demostrado efectos teratogénicos. Aunque los estudios realizados en humanos no son concluyentes, se recomienda **no sobrepasar los 200 mg/día** (el equivalente a unas dos tazas de café).

Las mujeres embarazadas deben seguir las recomendaciones de manejo saludable de los alimentos, además de evitar los productos lácteos no pasteurizados, consumir carnes y pescados completamente cocinados y curados, y lavar adecuadamente frutas y verduras antes de ingerirlas.

Los principales riesgos, durante el embarazo, son las enfermedades derivadas de la infección por *Listeria monocytogenes*, *Toxoplasma gondii*, *Brucella* sp., *Salmonella* sp. y *Campylobacter jejuni*. Las afecciones transmitidas por los alimentos pueden causar enfermedades maternas, así como alteraciones congénitas, aborto espontáneo, trabajo de parto prematuro y muerte fetal. Para reducir el riesgo de enfermedades transmitidas por los alimentos se debe¹⁹⁻²¹:

1. Practicar una buena higiene personal (lavarse las manos con frecuencia).
2. Consumir solo carnes, pescados y aves (incluidos los huevos) que estén completamente cocidos.
3. Evitar las carnes frías, los perritos calientes y los mariscos ahumados. Alternativamente, cocinarlos al vapor para destruir las bacterias (particularmente *Listeria*).
4. Evitar los productos lácteos no pasteurizados y los jugos de frutas y verduras.

5. Enjuagar bien las frutas y verduras frescas con agua corriente (aproximadamente 30 s) antes de comer.
6. Evitar comer brotes crudos (incluyendo alfalfa, trébol, rábano y frijol mungo). Las bacterias pueden entrar en las semillas germinadas a través de grietas en la cáscara; dichas bacterias son casi imposibles de lavar.
7. Lavarse las manos, las superficies de preparación de alimentos, las tablas de cortar, los platos y los utensilios que entren en contacto con carne, aves o pescado crudos con agua caliente y jabón.

MICRONUTRIENTES EN EL EMBARAZO

- a) Ácido fólico.
- b) Hierro.
- c) Yodo.
- d) Calcio.
- e) Vitamina D.

Ácido fólico

El folato es una vitamina hidrosoluble del complejo B, vitamina B9. Se trata de un nutriente esencial; el cuerpo no puede sintetizarlo *de novo*, sino que debe incorporarlo a través de la dieta.

Los folatos están presentes en vegetales de hoja verde, legumbres, yema del huevo, hígado y frutas cítricas. El ácido fólico es un folato sintético, presente en suplementos vitamínicos y alimentos fortificados.

La mayoría de las veces el déficit de folato está causado por una ingesta insuficiente. Sin embargo, también puede ser el resultado de condiciones de malabsorción: consumo crónico de alcohol o tabaco, afecciones malabsortivas como enfermedades inflamatorias intestinales o celiaquía, interacción con ciertos fármacos (antiepilépticos, metotrexato, sulfasalazina, etc.) o alteraciones genéticas como los polimorfismos de la enzima MTHFR²², presentes en el 40-60% de la población.

Durante el embarazo los requerimientos de folato se incrementan para mantener la demanda de la replicación celular, para el crecimiento del feto, la placenta y el tejido materno.

Requerimientos durante el embarazo

La Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) recomienda una **dieta rica en folatos y suplementación con ácido fólico desde al menos 2-3 meses antes de la concepción**,

en todo el embarazo, en el período posparto durante 4-6 semanas o mientras dure la lactancia. Se debe tomar a diario, sin interrupción, ya que no se almacena en el organismo²³.

En mujeres sin factores de riesgo de tener un hijo afecto de defectos del tubo neural (DTN) **la dosis diaria recomendada es de 0,4 a 1 mg/día.**

En mujeres con factores de riesgo de tener un hijo afecto de DTN, hijo previo afecto o antecedentes familiares de DTN, epilepsia, diabetes mellitus pregestacional u obesidad estarían indicados **5 mg de ácido fólico al día hasta las 12 semanas de gestación, después se mantendría a la dosis de 0,4-1 mg/día**^{24,25}.

Por último, en las mujeres con control gestacional insuficiente, alimentación irregular, exposición al tabaco, alcohol o drogas, la recomendación es de **5 mg/día** para lograr niveles adecuados cuando el consumo sea irregular²⁶.

Se ha establecido una clara relación entre el déficit de ácido fólico y los DTN. En trabajos posteriores se ha demostrado que la suplementación con ácido fólico también disminuye la tasa de labio leporino y cardiopatías congénitas. Por otra parte, mutaciones homocigotas para el gen *MTHFR* y un incremento de las concentraciones de homocisteína, que son indicadores de deficiencia de folato funcional, se han ligado a fetos con bajo peso al nacer, hipertensión gestacional, preeclampsia y parto prematuro²⁷.

No existe evidencia de efectos adversos derivados del consumo en exceso de folato en la dieta.

Hierro

La gestación comporta un incremento en los requerimientos de hierro en el organismo de alrededor de 1 000 mg (media 4,4 mg/día). La demanda es asimétrica: mínima en el primer trimestre (0,8 mg/día) y máxima en el segundo y tercer trimestres (7,5 mg/día).

Los Centers for Disease Control and Prevention (CDC, 1998) recomiendan a todas las gestantes incrementar el consumo de alimentos con alto contenido en hierro y de aquellos que faciliten su absorción, además de la suplementación farmacológica desde la primera visita prenatal con 30 mg/día. La Organización Mundial de la Salud (OMS, 2001) recomienda para países con alta prevalencia de anemia gestacional (> 40%) la ingesta farmacológica de 60 mg/día de hierro elemental desde la primera visita y de 30 mg/día en países con baja prevalencia. El *International Anemia Consultative Group* (INACG) aconseja 60 mg/día desde el segundo trimestre. La guía NICE (2008) no recomienda la administración rutinaria de suplementos de hierro. La SEGO (2017) aconseja la suplementación universal desde el segundo trimestre y hasta 1 mes posparto o final de la lactancia²⁸.

La anemia se define por una hemoglobina (Hb) < 11 g/dl en el primer trimestre, < 10,5 g/dl en el segundo y tercer trimestres y < 10,0 g/dl en el período posparto^{28,29}.

El tratamiento estándar consiste en la administración de alguna de las sales ferrosas o férricas por vía oral. Ante una anemia normo o microcítica en la gestación se recomienda la administración de 100-200 mg/día de hierro elemental ingeridos con el estómago vacío y administrado conjuntamente con vitamina C. A las 2 semanas debe evaluarse la concentración de Hb. Si el tratamiento se considera efectivo (incremento > 1 g/dl), se debe continuar durante 3 meses más y al menos 6 semanas del puerperio una vez normalizada la cifra de Hb. Se excluyen del tratamiento por vía oral las pacientes con cirugía bariátrica previa, enfermedad inflamatoria intestinal, con sangrado abundante o afectos de telangiectasia hemorrágica hereditaria (Rendu-Osler-Weber)³⁰.

Ante la falta de respuesta al tratamiento debe investigarse la adherencia al mismo, excluir el empleo de fármacos que puedan interferir con la absorción de hierro (antiácidos, inhibidores de la bomba de protones, bloqueadores H₂), preguntar por los hábitos alimentarios (fitatos, oxalatos, calcio), excluir sangrados aún escasos pero persistentes (epistaxis, gingivorragias, hemorroides) y descartar procesos crónicos como artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal, celiaquía o infecciones crónicas.

Si hay mala tolerancia, se aconseja reducir la dosis, administrar el fármaco con las comidas y/o cambiar de preparado, con una nueva evaluación de la Hb a los 15 días³¹.

El tratamiento de la anemia ferropénica con hierro endovenoso se considera una opción terapéutica de segunda línea, reservada para los casos de fracaso del tratamiento por vía oral, en presencia de anemias severas y edad gestacional > 14 semanas, o en pacientes con contraindicación al tratamiento por vía oral. La cantidad total de hierro a administrar puede calcularse según la ecuación de Ganzoni: peso corporal pregestacional (kg) × 2,3 × (Hb objetivo – Hb paciente g/l). Al producto obtenido deben añadirse 500 mg para relleno de los depósitos férricos. Además, la administración de hierro endovenoso produce una recuperación más rápida de las cifras de Hb³².

Yodo

El yodo es un micronutriente, es decir una sustancia que se adquiere a través de la dieta y que está presente en los organismos vivos en cantidades muy pequeñas. La importancia biológica del yodo radica en que resulta imprescindible para la síntesis de hormonas tiroideas (T3, T4).

De acuerdo con la OMS, los grupos de población que se consideran más vulnerables frente a la deficiencia de yodo son las **mujeres gestantes o en período de lactancia** y los **niños menores de 2 años de edad**.

El embarazo constituye un período de intensas modificaciones en la economía tiroidea para hacer frente al aumento de las necesidades hormonales y la transferencia de hormonas tiroideas al feto. Por una parte, la madre debe abastecer al feto con hormonas tiroideas durante toda la primera mitad de la gestación, ya que el tiroides fetal no será funcionante hasta las 18-20 semanas de vida intrauterina. Al mismo tiempo, debe proporcionarle yodo para que el feto pueda llevar a cabo todos los procesos de crecimiento y desarrollo.

En ocasiones el embarazo pone de manifiesto ingestas deficientes de yodo que podrían pasar desapercibidas en ausencia de gestación.

La ingesta de yodo recomendada por la OMS a partir de 2007 es de **250 µg/día**, mientras que el Institute of Medicine (IOM) en EE. UU. establece que los requerimientos de yodo son de **220 µg/día durante el embarazo y 290 µg/día durante la lactancia**. Se considera que la ingesta de más de 500 µg/día de yodo no produce beneficios³³.

La función primordial del yodo durante la vida intrauterina es que actúa en prácticamente todas las fases del desarrollo neurológico del embrión y el feto. De este modo, todos los grados de deficiencia de yodo (leve, moderada o severa) pueden producir daño neurológico en la descendencia. Aún hoy día, la deficiencia nutricional de yodo es la causa más frecuente de retraso mental evitable a nivel mundial.

Métodos de aporte de yodo

El aporte de yodo al organismo puede realizarse mediante 2 vías distintas: a) fuentes dietéticas: aquellos alimentos o grupos de alimentos en los que el contenido en yodo es bastante estable y su consumo suficientemente regular para constituir un aporte regular de yodo al organismo (sal yodada, principalmente; leche y productos lácteos, pescados y mariscos) y b) fuentes no dietéticas: incluirían los suplementos de yoduro potásico aislado o en forma de polivitamínicos.

Calcio

El calcio es el mineral más abundante del organismo; representa un 40% del total de masa mineral y un 2% del peso total.

La OMS recomienda un aporte diario de **1 200 mg de calcio** durante el embarazo, ya que un aporte insuficiente de este mineral puede implicar la aparición de efectos adversos tales como osteopenia, baja mineralización ósea, parestesias, temblor, bajo peso al nacer y crecimiento intrauterino retardado. La población española alcanza los valores de calcio recomendados por la OMS³⁴.

El calcio se ha relacionado con la fisiopatología de la enfermedad hipertensiva del embarazo³⁵. Su bajo aporte causaría hipertensión arterial, secundaria a una estimulación de las glándulas paratiroides y de la activación del eje renina-angiotensina-aldosterona. Estos cambios implicarían un aumento de la concentración de calcio intracelular y la contracción del músculo liso vascular, produciendo vasoconstricción. Por extrapolación de la fisiopatología anteriormente descrita al miometrio, el bajo aporte de calcio se ha relacionado con el parto pretérmino³⁶.

La OMS, en su guía sobre suplementación con calcio en mujeres gestantes publicada en 2013, recomienda la suplementación con calcio entre 1,5 y 2 g al día en las gestantes con dieta pobre en contenido cálcico, especialmente en aquellas que tengan riesgo de preeclampsia. Se aconseja repartir la dosis diaria en tres tomas administradas durante las comidas, desde las 20 semanas hasta el final de la gestación^{35,37}.

Vitamina D

Las recomendaciones actuales no muestran un consenso con respecto al estado óptimo de vitamina D durante el embarazo.

Para alcanzar los objetivos séricos de vitamina D durante el embarazo, el IOM establece una cantidad diaria recomendada (CDR) de **600 UI de vitamina D**, mientras que la CDR de la Sociedad de Endocrinología Americana es de al menos **1 500-2 000 UI/día de vitamina D**. El límite tolerable de vitamina D establecido por ambas sociedades es de 4.000 UI /día^{38,39}.

Existe una gran discusión sobre la influencia de la deficiencia de vitamina D en los resultados perinatales y el desarrollo fetal. Los estudios observacionales han asociado niveles séricos más bajos de 25(OH)D maternos con un mayor riesgo de preeclampsia, diabetes gestacional, cesárea, parto prematuro o crecimiento intrauterino retardado⁴⁰.

Hay una evidencia creciente sobre el papel preventivo de la vitamina D durante el embarazo en el padecimiento de asma, alergias e infecciones del tracto respiratorio en la descendencia. Por otra parte, existen indicios recientes acerca de la relación entre el estado de vitamina D prenatal y el riesgo de padecer un trastorno por déficit de atención (TDAH) y espectro autista^{40,41}.

Necesidad de valoración del nivel de vitamina D en las gestantes

En el primer trimestre es razonable indicar la **determinación de los niveles de 25(OH)D** a aquellas gestantes con más riesgo de deficiencia, como son^{38,39}:

- Obesidad (IMC \geq 30).
- Piel oscura.
- Baja exposición solar.
- Uso de cremas de protección solar.
- Ropa que cubra toda la superficie corporal.
- Medicamentos que alteren el metabolismo de la vitamina D: fenitoína, corticoesteroides.
- Enfermedades crónicas: HTA, diabetes pregestacional y enfermedades autoinmunes.
- Enfermedades con mala absorción intestinal: enfermedad inflamatoria intestinal y celiaquía.

Régimen de tratamiento y dosis aconsejable para corregir la deficiencia de vitamina D⁴²

- Deficiencia endémica 25(OH)D < 10 ng/ml: 2 000-4 000 UI diarias de vitamina D3.
- Insuficiencia 25(OH)D 10-20 ng/ml: 1 000-2 000 UI diarias.
- Déficit relativo 25(OH)D 20-30 ng/ml: complejo multivitamínico con 400-1 000 UI diarias.

Controles analíticos durante la gestación

Se llevan a cabo controles analíticos con determinación de calcio y 25(OH)D en la analítica del segundo y tercer trimestres para ajustar la dosis⁴².

EMBARAZOS DE ALTO RIESGO

- a) Nutrición en gestaciones múltiples.
- b) Diabetes y embarazo.
- c) Obesidad y embarazo.
- d) Cirugía bariátrica.
- e) Enfermedad inflamatoria intestinal.
- f) Enfermedad celíaca.

Nutrición en gestaciones múltiples

La dieta que debe realizar una gestante con un embarazo múltiple (gemelos, triples o cuádruples) ha de contener un aporte energético adecuado para asegurar tanto la salud materna como la de los fetos⁴³. Las mujeres sanas con una buena alimentación normal antes del

embarazo afrontan la gestación con reservas energéticas suficientes para lograr un crecimiento y desarrollo normal de los fetos, pero cuando se trata de una gestación múltiple la nutrición de la gestante debe ser diferente a la de una con un embarazo único⁴⁴.

Según el IOM⁴⁵, las recomendaciones sobre la ganancia de peso en todo el embarazo en mujeres con gestaciones gemelares son algo distintas a las de las gestaciones únicas, con lo que se asume que la ganancia de peso debe ser mayor (Tabla 3).

Tabla 3 Recomendaciones de la ganancia de peso en el embarazo

IMC al inicio del embarazo	Ganancia de peso recomendada
Peso normal (IMC: 18,5 y 24,9 kg/m ²)	Entre 16,8 y 24,5 kg
Sobrepeso (IMC: 25 y 29,9 kg/m ²)	Entre 14,1 y 22,7 kg
Obesidad (IMC ≥ 30 kg/m ²)	Entre 11,4 y 19,1 kg

Las mujeres con embarazos múltiples deben aumentar la ingesta diaria en unas 300 kcal más con respecto a las gestaciones únicas y en unas 600 kcal más que las mujeres no embarazadas. Es decir, se deben añadir 600 kcal más al día durante el segundo y tercer trimestres del embarazo^{46,47}.

Micronutrientes

- Ácido fólico: se deben ingerir **1 000 µg (1 mg) al día durante los tres trimestres** de embarazo en lugar de los 400 µg aconsejados en la gestante de un embarazo único. Esta dosis debe mantenerse en los tres trimestres de la gestación.
- Hierro: las recomendaciones en embarazadas de gemelos son de **30 mg/día en el primer trimestre y de 60 mg/día en el segundo y tercer trimestres**, lo que supone el doble de lo recomendado en las gestaciones únicas. Durante la lactancia, las recomendaciones son de 15 mg/día en gestaciones únicas y 30 mg/día en gestaciones gemelares. Hay que tener en cuenta que el riesgo de anemia ferropénica es mayor en las gestaciones múltiples. Es preferible ingerir hierro al acostarse o entre comidas junto con vitamina C (como zumo de naranja) para favorecer su absorción y no debe tomarse con leche, té o café.
- Calcio: se recomienda aumentar la dosis, siendo en el **primer trimestre de 1 500 mg/día** y en el segundo y tercer trimestres de 2 500 mg/día.

- Yodo: en las consultas preconcepcional y prenatal se debe recomendar la ingesta de alimentos ricos en yodo, fundamentalmente lácteos y pescado, así como fomentar la utilización de sal yodada por la mujer durante el embarazo y la lactancia. La dosis recomendada del suplemento farmacológico de yodo en gestaciones múltiples es de **250 µg/día durante el embarazo y la lactancia**.
- Vitamina D: en todos los trimestres del embarazo de una gestación múltiple deben ingerirse **1 000 UI/día** de vitamina D⁴⁸.
- Magnesio: las dosis recomendadas son de **400 mg/día en el primer trimestre y 800 mg/día en el segundo y tercer trimestres**. Unos correctos niveles de magnesio previenen la aparición de calambres. Los alimentos más ricos en magnesio son salvado de trigo y avena, semillas de calabaza, chocolate negro sin azúcar, semillas de lino, semillas de sésamo, semillas de girasol (pipas), almendras y anacardos, soja en grano, nueces, avellanas y cacahuetes⁴⁹.
- Zinc: las dosis recomendadas son de **15 mg/día en el primer trimestre y 30 mg/día en el segundo y tercer trimestres**. Los alimentos ricos en zinc son calabaza y sus semillas, cacahuetes, chocolate negro, carne de aves y queso.
- Omega 3: las dosis recomendadas en la gestación múltiple son entre **300 a 500 mg/día** en todos los trimestres del embarazo.
- Vitamina C: las dosis recomendadas son entre **500 a 1 000 mg/día** en todos los trimestres del embarazo.

Diabetes y embarazo

El **tratamiento dietético** constituye la primera y principal línea terapéutica en la diabetes gestacional, ya que por sí solo ha demostrado reducir de forma significativa el peso medio al nacer y la frecuencia de fetos grandes para la edad gestacional, la distocia de hombros, las cesáreas y los trastornos hipertensivos. En la diabetes pregestacional resulta igualmente fundamental para conseguir un óptimo control metabólico⁵⁰.

Por tanto, se recomienda consejo nutricional, por parte de un nutricionista, a todas las gestantes diabéticas con el objetivo de conseguir la normoglucemia, prevenir la cetosis, conseguir un aumento ponderal adecuado en relación con el IMC materno y contribuir al bienestar fetal.

La dieta debe ser normocalórica, no restrictiva y adaptada a las necesidades nutricionales y al estilo de vida de cada paciente. El intento de imponer dietas demasiado estrictas puede ser contraproducente, ya que puede aumentar el incumplimiento. Por el contrario, las dietas fáciles de seguir, aceptables por la paciente y que no suponen una distorsión importante en los hábitos dietéticos ni culturales tienen un mayor cumplimiento⁵¹.

Se debe limitar la ingesta de hidratos de carbono a un 40-50 % de las calorías diarias, con un mínimo de 150 g/día para prevenir la aparición de cetosis.

El 20 % de las calorías debe proceder de fuentes proteicas, preferiblemente de alto valor biológico (alto contenido en aminoácidos esenciales) y sobre todo de origen animal (huevos, leche, carne y pescado), y el 40 % restante de grasas, predominantemente monoinsaturadas, ya que las grasas saturadas se asocian a mayor resistencia a la insulina. Se recomienda que las grasas saturadas no superen un tercio del total (7-10 %). Asimismo, es importante que el aporte de ácidos grasos esenciales sea adecuado, recomendándose que el de ácidos grasos omega 6 sea de 13 g/día y de omega 3, de 1,4 g/día. Se aconseja distribuir las calorías diarias en tres comidas principales y en 2-4 *snacks* con el objetivo de reducir tanto el pico posprandial de glucemia como la hipoglucemia por el ayuno prolongado⁵⁰⁻⁵².

En general, se recomienda ingerir carbohidratos de bajo índice calórico (IC) (fruta, verdura, cereales completos y arroz integral) y evitar los glúcidos de alto IC y baja calidad nutritiva (bebidas azucaradas, pastelería, pan no integral y patatas). Dietas con bajo IC (45-50) vs. alto IC (55-60) reducen un 25-30 % el uso de insulina, consiguen menor peso al nacimiento y hasta un 73 % menos de macrosomía. Si a la dieta con bajo IC se le asocia mayor contenido en fibra dietética, el riesgo de macrosomía se reduce aún más (83 %). La tasa de cesáreas y la ganancia de peso no parecen afectadas. La ingesta de más de 28 g de fibra al día retrasa el vaciado gástrico y la absorción intestinal, reduciendo el pico posprandial de glucosa⁵².

Obesidad y embarazo

Tanto la obesidad como la ganancia ponderal excesiva se asocian con un aumento del riesgo de complicaciones materno-fetales a corto y a largo plazo⁵³.

La diabetes gestacional (DG) es 3 veces más frecuente en las mujeres con obesidad; este riesgo se multiplica por 9 en la obesidad mórbida. La hipertensión y la preeclampsia son también más frecuentes en las gestantes con exceso de peso.

La necesidad de parto instrumental y de cesárea es mayor en mujeres con obesidad y las complicaciones más habituales de estos procedimientos son sangrado, infecciones, complicaciones trombóticas y anestésicas, con una mayor dificultad para la anestesia epidural, para la intubación, un mayor riesgo de insuficiencia respiratoria y dificultad para el cálculo de dosis de fármacos⁵⁴.

En las mujeres con obesidad existe una mayor dificultad para la lactancia materna. La obesidad aumenta el riesgo de macrosomía, de aborto espontáneo y muerte fetal intraútero; incrementa la tasa de malformaciones congénitas (duplica el riesgo de DTN y aumenta el riesgo de alteraciones cardiovasculares, digestivas, hidrocefalia, etc.). Por otro lado, se dificulta su detección ecográfica⁵⁴.

Los niños nacidos de madre con obesidad tienen más riesgo de tener exceso de peso y complicaciones metabólicas en la edad adulta^{53,54}.

Cirugía bariátrica

No existen recomendaciones específicas basadas en la evidencia para la alimentación durante la gestación tras cirugía bariátrica (CB). Por tanto, las recomendaciones en este grupo pueden extrapolarse de la combinación de las medidas dietéticas aconsejadas tras la CB, unidas a las de la gestación en la población general⁵⁵.

La dieta tras la CB tiene unas características específicas, sobre todo durante los primeros 6 meses. Por un lado, en técnicas con componente restrictivo gástrico, la capacidad final tras la adaptación del reservorio será de unos 100-200 ml, por lo que se recomienda la dieta fraccionada en varias tomas diarias, inicialmente 6-8 y al año de la cirugía reducir a 3-5. En la derivación biliopancreática el reservorio gástrico es mayor, y la adaptación a dieta normal es más rápida^{55,56}.

Respecto al contenido energético durante los primeros meses no suele sobrepasar las 800 kcal. A partir de los 6-12 meses, el aprendizaje del paciente y la ligera dilatación del reservorio gástrico permiten un aumento del contenido energético, rondando las 1 000-1 500 kcal diarias. A partir de las 6-8 semanas el paciente suele estar en condiciones de comer cualquier alimento que se considere saludable. La tolerancia a la introducción de nuevos alimentos sólidos y las fases de progresión varían de un paciente a otro⁵⁶.

Por otro lado, durante la gestación se produce un incremento moderado de las necesidades energéticas (aproximadamente 300-450 kcal/día). Para alcanzar estos nuevos requerimientos se recomienda incrementar la ingesta de hidratos de carbono en 45 g diarios y la de proteínas en 11 g⁵⁷.

Es importante saber que a pesar de someterse a CB la mayoría de las mujeres intervenidas siguen siendo obesas cuando se quedan embarazadas. En varios estudios recientes⁵⁵, el IMC materno pregestacional tras cirugía estuvo entre 30,3 y 32,4 kg/m².

El riesgo de desnutrición materna y consecuentemente fetal con crecimiento intrauterino retardado es otro aspecto a tener en cuenta. Debido a las modificaciones anatómicas y funcionales de la cirugía, unidas a la alta frecuencia de náuseas y vómitos sobre todo durante el primer trimestre de la gestación, las mujeres intervenidas pueden tener mayor dificultad en alcanzar los requerimientos energéticos y proteicos mínimos para garantizar un correcto desarrollo fetal. Esto puede suponer la necesidad de soporte nutricional artificial. De hecho, en un estudio publicado hace 20 años se informaba de la necesidad de nutrición parenteral total en el 21% de las mujeres gestantes tras derivación biliopancreática. En la actualidad se prefiere utilizar el soporte enteral, preferiblemente con suplementos nutricionales orales⁵⁶.

Deficiencias nutricionales y su suplementación

La dieta poscirugía debe complementarse con vitaminas y minerales; en primer lugar, porque la ingesta de una dieta hipocalórica (1 000-1 500 kcal) no suele cubrir los requerimientos diarios de vitaminas y minerales, pero también porque las técnicas que incluyen variaciones anatómicas con exclusión del paso de alimentos por algunos tramos producen deficiencias concretas (Tabla 4).

Las deficiencias más frecuentes tras el *bypass* gástrico y la gastrectomía tubular son las de **hierro y vitamina B12**. Con la derivación biliopancreática se añaden las de **vitaminas liposolubles, calcio y ácido fólico**.

Respecto a la suplementación polivitamínica, la American Association of Clinical Endocrinologists (AAACE) y la American Society for Metabolic and Bariatric Surgery (ASMBS) recomiendan que todos los pacientes tomen de manera preventiva el 100-200% de las CDR de vitaminas y minerales⁵⁸. La mayoría de los preparados polivitamínicos disponibles en España cumplen con el 100% de las CDR, pero no están adaptados a las necesidades de los pacientes con CB. Por lo tanto, es conveniente **administrar dosis dobles** en técnicas mixtas restrictivas-malabsortivas y complementar con otras vitaminas y minerales en función de la analítica.

La suplementación polivitamínica debe mantenerse durante la gestación. Siguen faltando ensayos clínicos prospectivos aleatorizados con casos control que permitan determinar los tipos y las cantidades óptimas de los suplementos polivitamínicos.

En general se recomienda realizar al menos una analítica trimestral completa (incluyendo hemograma, ferritina, vitamina B12, vitamina D en todos los casos y además vitaminas liposolubles en caso de técnicas con componente malabsortivo)⁵⁵.

Tabla 4. Suplementación recomendada en gestantes intervenidas mediante cirugía bariátrica

Micronutriente	Suplementación recomendada
Ácido fólico	0,4 mg/día En obesas (IMC > 30 kg/m ²) 5 mg/día
Yoduro potásico (en áreas de insuficiencia)	200 µg/día
Hierro	Suplementación rutinaria tras cirugía para mantener niveles normales de ferritina: <ul style="list-style-type: none"> • 30 mg/día si suficiencia previa • 100-200 mg/día si ferropenia o anemia
Vitamina B12	Suplementos para mantener niveles normales Habitualmente 1 000 µg/mes por vía intramuscular
Calcio	Suplementación rutinaria de 1 200-1 500 mg tras CB
Vitamina D	Suplementación rutinaria para mantener niveles de 25(OH)D > 20-30 ng/dl Habitualmente 3 000 UI/día
Vitamina A	Suplementación para mantener niveles normales en DBP y ocasionalmente en RYGB

CB: cirugía bariátrica; DBP: *bypass* duodenal; IMC: índice de masa corporal; RYGB: *bypass* gástrico en Y de Roux.

Intervalo entre la cirugía y la gestación

Hace unos años se recomendaba esperar al menos 2 años para la gestación tras la CB. La elección de este intervalo se basaba en el período inicial de rápida pérdida de peso y riesgo de desnutrición y deficiencia de micronutrientes y vitaminas que ocurre en los primeros 12-24 meses. Sin embargo, no existía evidencia científica que apoyara esta recomendación.

En los últimos años se han ido publicando estudios donde se ha observado que no hay peores resultados materno-fetales en las gestaciones antes de los 12-18 meses. En todo caso, la mayoría de los profesionales recomiendan **esperar al menos 1 año** a que la pérdida de peso

se establezca y haya dado tiempo para identificar y tratar las deficiencias nutricionales, ya que no siempre se detectan en los primeros meses. Se debe individualizar la recomendación según la evolución ponderal y las determinaciones analíticas, además del deseo reproductivo de las pacientes⁵⁵.

Por ahora, debe considerarse la gestación tras CB de alto riesgo, o al menos de riesgo moderado (dependiendo de la situación basal de la gestante), y realizarse un seguimiento multidisciplinario en unidades de nutrición, cirugía y obstetricia.

Enfermedad inflamatoria intestinal

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII), definida aquí como colitis ulcerosa (CU), enfermedad de Crohn (EC) y colitis indeterminada, tiene un pico de incidencia tanto en hombres como mujeres entre los 20 y 35 años de edad. Las implicaciones de la enfermedad y los medicamentos que se usan para tratarla son consideraciones importantes para el gastroenterólogo y el obstetra que evalúan y llevan el control de las pacientes antes, durante y después del embarazo. Al igual que otras condiciones autoinmunes, el diagnóstico de la EII afecta significativamente a la perspectiva de las mujeres acerca de la maternidad, la fertilidad y los resultados del embarazo. Es esencial una estrecha colaboración entre los obstetras y los gastroenterólogos para ayudar a las pacientes a concebir con éxito y a llevar un feto a término con seguridad⁵⁹.

Enfermedad inflamatoria intestinal y consejo pregestacional

Antes de la concepción, las mujeres deben estar al día con las revisiones gastroenterológicas y ginecológicas. Se recomienda incluir como parte de la analítica preconcepcional⁶⁰: hemograma completo, pruebas de coagulación, vitamina B12, ácido fólico y niveles de hierro (porque el metabolismo de los medicamentos puede cambiar las concentraciones de estos tres parámetros, especialmente durante el embarazo), perfil hepático y reacción en cadena de la polimerasa (PCR). La anemia puede empeorar y las pruebas de función hepática pueden volverse anómalas en la gestante con EII. El aumento extremo de la velocidad de sedimentación y la proteína C reactiva pueden sugerir exacerbación de la EII. Adicionalmente, las mujeres con EII a menudo tienen deficiencia de vitamina B12, vitamina D y hierro, por lo que habría que proporcionarles complementos antes del embarazo. También se ha de valorar la deficiencia de vitamina D, común en las mujeres con EII, que además se asocia con infertilidad⁶¹.

Idealmente, las mujeres han de intentar la concepción cuando están en remisión durante al menos 6 meses. Como en todas las gestaciones, deberán abandonar el hábito tabáquico y el consumo de alcohol.

Enfermedad inflamatoria intestinal y gestación

La malnutrición es altamente prevalente en la EII y, especialmente, en la EC. Se observan mayores requerimientos de energía y proteínas en algunos pacientes como son las embarazadas. El tratamiento de la deficiencia de hierro (parenteralmente si es necesario) se recomienda encarecidamente en este grupo de pacientes. Por este motivo, diferentes guías aconsejan la suplementación de hierro, ácido fólico y vitamina D (según analítica) preconcepcional y durante toda la gestación^{60,61}.

La nutrición parenteral está indicada solo cuando la nutrición enteral ha fallado o es imposible, en pacientes multioperadas, en brote agudo o con malabsorción severa.

A continuación se han recogido las recomendaciones más importantes de la European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN). La guía ESPEN presenta un enfoque multidisciplinario en la nutrición clínica en la EII y se basa en una amplia revisión sistemática de la bibliografía o en la opinión de expertos cuando faltan datos objetivos o no son concluyentes⁶⁰. De forma específica, esta sociedad científica indica que en las pacientes embarazadas con EII, las concentraciones de hierro y de folato deben controlarse regularmente y, en el caso de deficiencias, el hierro y/o la vitamina B9/ácido fólico se han de complementar.

Hierro

El hierro oral debe considerarse como tratamiento de primera línea en pacientes con anemia leve, cuya enfermedad es clínicamente inactiva, y que no son previamente intolerantes al hierro oral. Este se recomienda cuando la hemoglobina está por debajo de 12 g/dl. El hierro intravenoso se debe considerar como tratamiento de primera línea en pacientes con EII clínicamente activa, aquellas con intolerancia previa al hierro oral, con hemoglobina por debajo de 10 g/dl y las que necesitan agentes estimulantes de la eritropoyesis. El objetivo de la suplementación con hierro es normalizar las concentraciones de hemoglobina y las reservas de hierro con un grado de recomendación A⁶⁰.

Ácido fólico

Pacientes con EII (gestantes o no) tratadas con sulfasalazina deben suplementarse con **vitamina B9/ácido fólico** (grado de recomendación B). Hay varias causas para la deficiencia de folato en la EII: baja ingesta, malabsorción, exceso de utilización de folato debido a la inflamación de la mucosa y medicamentos que disminuyen los niveles⁶¹.

Calcio

Con respecto al calcio, es el mineral que más abunda en nuestro organismo. Los datos que disponemos son que un 13% de pacientes con EC presentan malabsorción de calcio. Esta malabsorción afecta especialmente a las pacientes con síndrome del intestino corto secundario a múltiples resecciones o afectación crónica muy extensa, muy poco frecuente en nuestros días. Todo ello aconseja ser especialmente cuidadosos con la ingesta de este mineral. Actualmente se recomiendan unos 1 000 mg de calcio al día en adultos de forma

general y 1 500 mg para personas con osteoporosis o con necesidades especiales como el embarazo y la lactancia⁶¹.

Vitamina D

La deficiencia de vitamina D también es habitual entre las gestantes con EII y se asocia con una disminución de la fertilidad y mayor riesgo de aborto espontáneo. Se pueden recomendar dosis de vitamina D de intensidad prescriptiva, en general 50 000 UI por semana durante 8-12 semanas, dependiendo de su nivel de deficiencia. Hay que intentar asegurar cifras > 20 ng/ml. Durante el embarazo, resulta más beneficioso el suplemento semanal o diario cuando hay hipovitaminosis D. Es importante saber qué tipo de vitamina D se está utilizando para complementar la dieta, ya que la vitamina D3 puede absorberse más eficazmente que la vitamina D2.

Proteínas

Las necesidades de proteína son aún discutidas hoy en día. En las pacientes con EII en actividad o brote, estas necesidades son elevadas: por un lado, existe una pérdida mayor de proteínas debido a la inflamación y las úlceras; por otro, se trata de reparar la mucosa intestinal a diario y el sistema inmunitario fabrica multitud de células y moléculas, para lo que también se necesitan proteínas.

Enfermedad inflamatoria intestinal y lactancia

Hay poca información disponible específica sobre la situación de la mujer con EII que está considerando amamantar. No se recomiendan medidas nutricionales diferentes de la práctica estándar respecto a la lactancia materna^{60,62}.

La EII puede alterar su estado nutricional, ya que los síntomas que se producen en la fase aguda conllevan una disminución de la cantidad de comida que se ingiere y una absorción inadecuada de los nutrientes. Esto influye de forma negativa en la evolución de la enfermedad (empeora el sistema de defensa o inmunológico, se retrasa la cicatrización de las heridas, se atrofia la mucosa intestinal y pueden aparecer alteraciones del gusto, entre otras). Estas deficiencias dependerán del segmento gastrointestinal comprometido, y pueden ocurrir aun cuando la enfermedad está inactiva. El soporte nutricional debe considerarse como parte integral del tratamiento primario de la enfermedad⁶⁰.

Durante la fase aguda se recomendará a la gestante:

- Realizar una alimentación equilibrada y saludable.
- Excluir solo aquellos alimentos que reiteradamente tolere mal.
- No eliminar de su dieta la leche y sus derivados si no tiene intolerancia a estos, ya que son una fuente imprescindible de calcio y vitamina D.

Además, se le comentará que ningún alimento ha demostrado desencadenar o empeorar la enfermedad.

Recomendaciones específicas en caso de brote⁶⁰

- Comer poca cantidad y varias veces al día; lo ideal es repartirla en 6 tomas (desayuno, media mañana, comida, merienda, cena y poscena).
- Comer despacio y en un ambiente tranquilo. Masticar bien.
- Reposar sentado hasta media hora después de las comidas principales.
- Tomar líquidos y agua en pequeñas cantidades. Hacerlo fuera de las comidas y en cantidad no inferior a 2 l/día. Ajustar la cantidad de líquidos que se toman a la cantidad de los que se pierden con las deposiciones.
- Elegir soluciones rehidratantes de farmacia como sueroral, isotonar, bebesales o limonada alcalina (1 l de agua, dos cucharadas soperas de azúcar, media cucharada pequeña de sal y de bicarbonato y el zumo de un limón mediano), o bebidas isotónicas (Aquarius®, Isostar®, Gatorade®, Santiveri®). Posteriormente incorporar agua o agua de arroz (50 g de arroz y una zanahoria grande pelada, 1 l y medio de agua con sal, hervir durante 20 min a fuego medio).
- No tomar alimentos ni muy fríos ni muy calientes, ya que pueden aumentar la cantidad y disminuir la consistencia de las heces.
- Realizar cocinados sencillos (hervidos, en su jugo, plancha, vapor, horno) y evitar los fritos, rebozados, empanados y guisos.
- Condimentar los platos con sal, excepto que se haya indicado lo contrario.
- Evitar tomar café, té, alcohol, chocolate y bebidas con gas.
- Incluir ciertos alimentos como las frutas, verduras, legumbres, leche y derivados progresivamente según se recomienda. Si alguno lo tolera mal, retirar e intentar incorporarlo de nuevo más adelante.
- Las frutas recomendadas al principio son: plátano, pera y manzana, bien maduras sin piel, y elaboradas en compota, asadas o trituradas, y dulce de membrillo.
- Las verduras y hortalizas como la patata, la zanahoria, el calabacín y la calabaza son bien toleradas desde el principio. Incorporar el resto cocinadas en puré y mezcladas con patata, después cocinadas solas y en purés, posteriormente enteras y más tarde, si la tolerancia es buena, incorporarlas frescas.
- Incorporar leche y derivados de la siguiente manera: 1.º yogures, 2.º queso fresco, 3.º cuajada, 4.º leche descremada y, por último, leche entera, flan y natillas.
- Introducir las legumbres, primero cocinadas y trituradas con batidora y pasadas por el pasapurés, después trituradas con batidora y, si se toleran bien, tomarlas enteras.
- El arroz o la pasta se pueden preparar hervidos, en sopas con poco caldo o secos con un poco de aceite y alguna hierba aromática.
- Tomar las carnes y pescados hervidos, a la plancha, al horno, al papillote, etc. La grasa del pescado (omega 3) puede ser de utilidad.
- Consumir huevos pasados por agua, cocidos o en tortilla con poco aceite. El aceite más aconsejado es el de oliva.
- Los yogures y otras leches fermentadas son muy beneficiosos para la salud y especialmente ante procesos diarreicos. La acción de sus bacterias lácticas se mantiene en el interior del intestino, actuando como protectores de su mucosa. Tomar entre 2 y 4 al día, uno de ellos con *Lactobacillus casei* y los demás con *Lactobacillus* y *Bifidobacterias*.

En la fase más aguda de la enfermedad, aparte de cambios en los medicamentos, es posible que el médico recomiende sustituir la comida por fórmulas de nutrición especialmente diseñadas para ser ingeridas por boca. Cuando mejoren los síntomas, se deben reintroducir progresivamente todos los alimentos hasta lograr una alimentación saludable y variada.

Enfermedad celíaca

El consumo de alimentos que contienen gluten durante el final del embarazo no se asocia con el riesgo de enfermedad celíaca en la descendencia; por lo tanto, no está recomendado excluir el gluten de la dieta en la mujer gestante sana⁶³.

Si la paciente padece de enfermedad celíaca deberá seguir unas recomendaciones dietéticas estrictas y eliminar todo el gluten proveniente de la dieta como pilar fundamental del tratamiento de su enfermedad⁶⁴.

Por otra parte, al tratarse de una enfermedad que puede asociar síndrome malabsortivo al inicio, hay que tener en cuenta que pueden presentarse déficits de micronutrientes como vitaminas, calcio, ácido fólico y hierro, y que puede existir una intolerancia transitoria a la lactosa. Es importante controlar estas deficiencias y, en caso necesario, realizar suplementación hasta la mejoría clínica de la enfermedad, y suprimir los lácteos de la dieta durante los primeros meses para reintroducirlos lentamente con posterioridad^{63,64}.

FORMULARIO 1

CUESTIONARIO DE ASESORAMIENTO DIETÉTICO

En los últimos meses ...	0 puntos	1 punto	2 puntos
¿Cuántas veces a la semana comes comida rápida o snacks?	Menos de una vez	1-3 veces	Más de 3 veces
¿Cuántas piezas de fruta comes cada día?	5 o más	3 o 4	2 o menos
¿Cuántos vegetales comes cada día?	5 o más	3 o 4	2 o menos
¿Cuántas bebidas azucaradas o refrescos bebes al día?	Menos de una	1 o 2	3 o más
¿Cuántas veces a la semana comes alubias, pollo o pescado?	3 o más veces	1 o 2 veces	Menos de una vez
¿Cuántas veces a la semana comes patatas fritas o galletas saladas (no baja en grasas)?	1 vez o menos	2 a 3 veces	4 o más
¿Cuántas veces a la semana comes postre y otros dulces (no bajo en grasas)?	1 vez o menos	2 a 3 veces	4 o más
¿Cuánta margarina, mantequilla o grasa animal utilizas para cocinar?	Muy poco	Algo	Mucho
Suma de puntuación =			

Respuestas en la primera columna indican hábitos saludables y en la última fila hábitos poco saludables. La puntuación total puede variar de 6 a 16 puntos, donde los números más bajos indican buenos hábitos dietéticos y las puntuaciones más altas indican malos hábitos dietéticos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Finnell RH, Shaw GM, Lammer EJ, et al. Gene-nutrient interactions: importance of folates and retinoids during early embryogenesis. *Toxicol Appl Pharmacol* 2004; 198:75.
2. Corrales-Gutierrez I, Baena-Antequera F, Gomez-Baya D, Leon-Larios F, Mendoza R. Relationship between Eating Habits, Physical Activity and Tobacco and Alcohol Use in Pregnant Women: Socio-demographic Inequalities. *Nutrients*. 2022 Jan 27;14(3):557. doi: 10.3390/nu14030557. PMID: 35276912; PMCID: PMC8839613.
3. UpToDate [Internet]. Uptodate.com. [citado el 13 de noviembre de 2022]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/nutrition-in-pregnancy-dietary-requirements-and-supplements?search=nutrition%20and%20pregnancy&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
4. UpToDate [Internet]. Uptodate.com. [citado el 13 de noviembre de 2022]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/nutrition-in-pregnancy-assessment-and-counseling?search=nutrition%20and%20pregnancy&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2
5. Tomkins A, Davies C, Goldenberg R, Jackson A, Keen C, King J, et al. Nutrition as a preventive strategy against adverse maternal pregnancy outcomes - a USAID / Wellcome Trust Workshop at Merton College, Oxford, UK, 18-19 July 2002. *Public Health Nutr* 2003;6(7):629-30.
6. Sánchez-Muniz FJ, Gesteiro E, et al. La alimentación de la madre durante el embarazo condiciona el desarrollo pancreático, el estatus hormonal del feto y la concentración de biomarcadores al nacimiento de diabetes mellitus y síndrome metabólico. *Nutr Hosp* 2013;28(2):250-74.
7. What are the health benefits? The whole grains council [Internet]. [citado 14 de febrero de 2018]. Disponible en: <https://wholegrainscouncil.org/whole-grains-101/health-studies-health-benefits/what-are-health-benefits>
8. Institute of Medicine. Weight gain during pregnancy: Reexamining the guidelines <http://iom.edu/Reports/2009/Weight-Gain-During-Pregnancy-Reexamining-the-Guidelines.aspx>
9. Nutrition during pregnancy: Part 1: Weight gain, Part 2: Nutrient supplements. Institute of Medicine. Available at: <http://nationalacademies.org/hmd/reports/1990/nutrition-during-pregnancy-part-i-weight-gain-part-ii-nutrient-supplements.aspx>
10. Stephenson J, Heslehurst N, Hall J, Schoenaker DAJM, Hutchinson J, Cade JE, Poston L, Barrett G, Crozier SR, Barker M, Kumaran K, Yajnik CS, Baird J, Mishra GD. Before the beginning: Nutrition and lifestyle in the preconception period and its importance for future health. *Lancet*. 2018;5:391(10132):1830-41.
11. Croveto F, Crispi F, Casas R, Martín-Asuero A, Borràs R, Vieta E, Estruch R, Gratacós E; IMPACT BCN Trial Investigators. Effects of Mediterranean Diet or Mindfulness-Based Stress Reduction on Prevention of Small-for-Gestational Age Birth Weights in Newborns Born to At-Risk Pregnant Individuals: The IMPACT BCN Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021 Dec 7;326(21):2150-2160. doi: 10.1001/jama.2021.20178. PMID: 34874420; PMCID: PMC8652606.
12. Mousa A, Naqash A, Lim S. Macronutrient and Micronutrient Intake during Pregnancy: An Overview of Recent Evidence. *Nutrients* 2019; 11.
13. WHO antenatal care recommendations for a positive pregnancy experience. Nutritional interventions update: Multiple micronutrient supplements during pregnancy. Last updated July 26, 2020. World Health Organization. (Available online at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240007789>).
14. Suy Franch A, Delgado Marín JL, Fernández-Miranda M de la C. (2018) NUTRICIÓN Y EMBARAZO: Programando la salud de la madre y el feto. SEGO

15. Grandjean P, Weihe P, White RF, Debes F, Araki S, Yokoyama K, Murata K, Sørensen N, Dahl R, Jørgensen PJ. Cognitive deficit in 7-year-old children with prenatal exposure to methylmercury. *Neurotoxicol Teratol*. 1997 Nov-Dec;19(6):417-28. doi: 10.1016/s0892-0362(97)00097-4. PMID: 9392777.
16. Golding J, Taylor C, Iles-caven Y, Gregory S. Neurotoxicology: The benefits of fish intake : Results concerning prenatal mercury exposure and child outcomes from the ALSPAC prebirth cohort. *Neurotoxicology* [Internet]. 2022;91(April):22–30. ASPEN: Adult Nutrition Support Core Curriculum. Tema 20 Embarazo y Lactancia. American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.), 2014. Edición española: Prodrug Multimedia, S. L.
17. Middleton P, Gomersall JC, Gould JF, et al. Omega-3 fatty acid addition during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 11:CD003402.
18. Kar S, Wong M, Rogozinska E, Thangaratinam S. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology Effects of omega-3 fatty acids in prevention of early preterm delivery: a systematic review and meta-analysis of randomized studies. *Eur J Obstet Gynecol* [Internet]. 2016;198:40–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2015.11.033>
19. Opsteegh M, Kortbeek TM, Havelaar AR, Van der Giessen JS. Intervention strategies to reduce human toxoplasma gondii disease burden. *Clin Infect Dis* 2015;60:101.
20. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Preliminary foodnet data on the incidence of infection with patho- gens transmitted commonly through food--10 states, 2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2008;57(14):366.
21. Recomendaciones de la Agencia española de Consumo, Seguridad Alimentaria y Nutrición sobre las medidas para reducir el riesgo asociado a la presencia de Anisakis. Febrero 2018.
22. Ferrazzi E, Tiso G, Martino D Di. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology Folic acid versus 5- methyl tetrahydrofolate supplementation in pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol* [Internet]. 2020;253:312–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2020.06.012>
23. Nutrición y embarazo. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO)
24. US Preventive Services Task Force, Bibbins-Domingo K, Grossman DC, et al. Folic Acid Supplementation for the Prevention of Neural Tube Defects: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA* 2017; 317:183.
25. Viswanathan M, Treiman KA, Kish-Doto J, et al. Folic Acid Supplementation for the Prevention of Neural Tube Defects: An Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA* 2017; 317:190.
26. McNulty B, McNulty H, Marshall B, et al. Impact of continuing folic acid after the first trimester of pregnancy: findings of a randomized trial of Folic Acid Supplementation in the Second and Third Trimesters. *Am J Clin Nutr* 2013; 98:92.
27. Greenberg JA, Bell SJ, Guan Y, Yu Y. Folic acid supplementation and pregnancy: More than just neural tube defect prevention. *Rev Obstet Gynecol* 2011;4(2):52-9.
28. Pavord S, Myers B, Robinson S, Allard S, Strong J, Oppenheimer C; British Committee for Standards in Haematology. UK guidelines on the management of iron deficiency in pregnancy. *Br J Haematol*. 2012 Mar;156(5):588-600. Erratum in: *Br J Haematol* 2012;158(4):559.
29. Peña-RosasJP, De-Regil LM, Garcia-Casal MN, Dowswell T. Daily oral iron supplementation during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;(7):CD004736.
30. Breyman C, Milman N, Mezzacasa A, Bernard R, Dudenhausen J; FER-ASAP investigators. Ferric carboxymaltose vs. oral iron in the treatment of pregnant women with iron deficiency anemia: An international, open-label, randomized controlled trial (FER-ASAP). *J Perinat Med* 2017;45(4):443-53.
31. Achebe MM, Gafter-Gvili A. How I treat anemia in pregnancy: Iron, cobalamin, and folate. *Blood* 2017;129(8):940-9.

32. Avni T, Bieber A, Grossman A, Green H, Leibovici L, Gafter-Gvili A. The safety of intravenous iron preparations: Systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 2015;90(1):12-23.
33. WHO Secretariat, Andersson M, de Benoist B, Delange F, Zupan J. Prevention and control of iodine deficiency in pregnant and lactating women and in children less than 2-years-old: Conclusions and recommendations of the technical consultation. *Public Health Nutr* 2007;10:1606-11.
34. Hacker AN, Fung EB, King JC. Role of calcium during pregnancy: maternal and fetal needs. *Nutr Rev* 2012; 70:397.
35. Woo Kinshella ML, Sarr C, Sandhu A, et al. Calcium for pre-eclampsia prevention: A systematic review and network meta-analysis to guide personalised antenatal care. *BJOG* 2022; 129:1833.
36. Hofmeyr GJ, Lawrie TA, Atallah AN, Torloni MR. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 10:CD001059.
37. Buppasiri P, Lumbiganon P, Thinkhamrop J, et al. Calcium supplementation (other than for preventing or treating hypertension) for improving pregnancy and infant outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 2015:CD007079.
38. Voltas N, Canals J, Hernández-Martínez C, Serrat N, Basora J, Arijia V. Effect of Vitamin D Status during Pregnancy on Infant Neurodevelopment: The ECLIPSES Study. *Nutrients*. 2020 Oct 19;12(10):3196. doi: 10.3390/nu12103196. PMID: 33086652; PMCID: PMC7603368.
39. Quintanilla, L.B., Castro-Barquero, S., Sola, M.L., Gomez, S., Castillo, H., Nakaki, A., Crovetto, F., Estruch, R., Gratacos, E., Casas, R. and Crispi, F. (2022), OC06.05: Effect of an intervention based on Mediterranean diet during pregnancy on vitamin D deficiency: the IMPACT-BCN trial. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 60: 18-18. <https://doi.org/10.1002/uog.25032>
40. Hollis BW, Wagner CL. Vitamin D supplementation during pregnancy: Improvements in birth outcomes and complications through direct genomic alteration. *Mol Cell Endocrinol* 2017; 453:113.
41. Cannell JJ. Vitamin D and autism, what's new? *Rev Endocr Metab Disord* 2017; 18:183.
42. The Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists Vitamin and Mineral Supplementation and Pregnancy. Disponible: <https://WWW.Ranzcog.edu.au/document-library/vitamin-and-mineral-supplementation-in-pregnancy.html>.
43. ASPEN: Adult Nutrition Support Core Curriculum. Tema 20 Embarazo y Lactancia. American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.), © 2014. Edición española: Prodrug Multimedia, S. L.
44. Goodnight W, Newman R. Optimal nutrition for improved twin pregnancy outcome. *Obstet Gynecol* 2009;114:1121.
45. www.iom.edu/CMS/3788/48191/68004/68230.aspx (Accessed on May 29, 2009).
46. Fox NS, Saltzman DH, Kurtz H, Rebarber A. Excessive weight gain in term twin pregnancies: Examining the 2009. Institute of Medicine definitions. *Obstet Gynecol* 2010;118:1000.
47. Pettit KE, Lacoursiere DY, Schimmerb DB, Ablewi H, Moore TR, Ramos GA. The association of inadequate mid-pregnancy weight gain and preterm birth in twin pregnancies. *J Perinatol* 2015;35:85-9.
48. De la Calle M, García S, Duque M, Bartha JL. Las concentraciones de Vitamina D están disminuidas en las gestaciones únicas y en las gemelares. *Med Clin* 2016;147:371-2.
49. Makrides M, Dd C, Bain E, Ca C. Magnesium supplementation in pregnancy (Review). 2014;(4).
50. Coustan D. Diabetes mellitus in pregnancy: Screening and diagnosis. *UpToDate*. 2017.
51. Hod M. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) Initiative on gestational diabetes mellitus: A pragmatic guide for diagnosis, management, and care. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. 2015; 131(S3):S173-S211.
52. Cabero Roura L, González González NL. Diabetes y embarazo. Documentos de Consenso Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) 125-62.

53. Marchi J, Berg M, Dencker A, Olander EK, Begley C. Risks associated with obesity in pregnancy, for the mother and baby: A systematic review of reviews. *Obes Rev* 2015;16:621-38.
54. Lutsiv O, Mah J, Beyene J, McDonald SD. The effects of morbid obesity on maternal and neonatal health outcomes: A systematic review and meta-analyses. *Obes Rev* 2015;16:531-46.
55. González I, Lecube A, Rubio MA, García-Luna PP. Pregnancy after bariatric surgery: improving outcomes for mother and child. *Int J Womens Health* [internet]. 2016;8:721– 729. Disponible en: <https://www.dovepress.com/international-journal-of-womens-health-journal>.
56. Bretón I, De la Cuerda C, Cambor M. Detección y tratamiento de las deficiencias nutricionales. En Rubio MA, Ballesteros Pomar MD, Sánchez Pernaute A, Torres García AJ, editores. *Manual de obesidad mórbida*. 2a Edición. Madrid: Editorial Médica Panamericana 2015:435-43.
57. Rubio Herrera MA, Sánchez-Vilar Burdiel O, Aragón Valera C. Nutrición y tratamiento quirúrgico de la obesidad. En Gil A, editor. *Tratado de Nutrición*. 3a Edición. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2017:499-517
58. Mechanick JL, Youdim A, Jones DB, Garvey WT, Hurley DL, McMahon MM, et al. AACE/TOS/ASMBS Guidelines Clinical Practice Guidelines for the Perioperative Nutritional, Metabolic and Nonsurgical Support of the Bariatric Surgery Patient-2013 Update: Cosponsored by American Association of Clinical Endocrinologists, The Obesity Society, and American Society for Metabolic & Bariatric Surgery. *Surg Obes Relat Dis* 2013;9:151-191.
59. Mahadevan, Matro. Cuidado de la paciente embarazada con enfermedad inflamatoria intestinal 2015 The American College of Obstetricians and Gynecologists (*Obstet Gynecol* 2015;126:401-12).
60. Forbes A, Escher J, Hébuterne X, Kłęk S, Krznaric Z, Schneider S, Shamir R, Stardelova K, Wierdsma N, Wiskin AE, Bischoff SC. ESPEN guideline: Clinical nutrition in inflammatory bowel disease. *Clin Nutr* 2017;36(2):321-47. DOI: 10.1016/j.clnu.2016.12.027. Epub 2016 Dec 31
61. Unidad de Nutrición Clínica y Dietético. Hospital Universitario La Paz. Recomendaciones nutricionales en la enfermedad de Crohn.
62. Nguyen GC, Seow CH, Maxwell C, Huang V, Leung Y, Jones J, et al. For the IBD in Pregnancy Consensus Group. The Toronto consensus statements for the management of inflammatory bowel disease in pregnancy. *Gastroenterology* 2016;150:734e57.
63. National Institute for Health and Clinical Excellence. Coeliac disease: Recognition and assessment of coeliac disease. October 2016. <https://www.nice.org.uk/guidance/qs134/resources/coeliac-disease-75545419042501>
64. Ministerio de Sanidad y Consumo de España. Diagnóstico Precoz de la Enfermedad Celíaca 2008.

Protocolo de diagnóstico de aloinmunización materna y prevención de enfermedad hemolítica del recién nacido (EHRN)

12

Julia Rodríguez Sánchez-Reyman¹, Inmaculada Tallón Ruiz²
y Eva Carmona Domínguez¹

¹UGC de Ginecología y Obstetricia. ²UGC de Hematología.

Hospital Virgen Macarena. Sevilla

INTRODUCCIÓN

La aloinmunización eritrocitaria se define como el proceso por el cual una mujer, expuesta a antígenos no presentes en su propia sangre, desarrolla anticuerpos (Ac) contra tales antígenos (Ag). Estos Ac reconocen aloantígenos paternos, presentes en los glóbulos rojos fetales, y su existencia puede ocurrir de manera «natural», como es el caso de la enfermedad hemolítica del recién nacido (EHRN) por incompatibilidad materno-fetal en el grupo sanguíneo ABO, o producto de una inmunización o gestación previa, como sucede en el caso de la EHRN por incompatibilidad entre los grupos sanguíneos Rh de la madre y el bebé, u otras especificidades antigénicas pertenecientes a otros sistemas del grupo sanguíneo menos comunes¹.

Los aloanticuerpos se encuentran en el 2- 7% de la población, con mayor probabilidad en pacientes con antecedentes personales de hemoglobinopatía, expuestos a múltiples transfusiones de sangre. Aproximadamente 1 de cada 80 mujeres embarazadas tiene aloanticuerpos de glóbulos rojos que confieren riesgo de EHRN, que afecta a 1/300 a 1/600 nacidos vivos².

ETIOPATOGENIA

Los Ac de clase IgG tienen la facultad de atravesar la placenta y alcanzar la circulación fetal donde se combinan con los eritrocitos fetales y aceleran su destrucción, principalmente en el bazo, lo que puede producir anemia, con presencia de eritroblastos en

sangre periférica (eritroblastosis), y el catabolismo de cantidades excesivas de hemoglobina, lo que conduce a un incremento en los niveles de bilirrubina no conjugada, ocasionando ictericia y, en casos graves, neurotoxicidad que puede desembocar en la muerte intraútero del feto^{1,3}.

CONTROL DE GESTANTES

Objetivos del control inmunohematológico de la gestante:

- Detectar las gestantes Rh(D) negativo candidatas a recibir profilaxis con gammaglobulina anti-D.
- Detectar, lo más precozmente posible, una aloinmunización tanto en las mujeres Rh(D) positivo como en las Rh(D) negativo.
- Poner en marcha el programa de prevención de la EHRN, inmunohematológico y obstétrico dirigido a evitar o reducir el riesgo de afectación fetal.

Así, en toda gestante y embarazo se deben realizar las siguientes determinaciones con la secuencia indicada según los resultados obtenidos^{3,4}:

Primer estudio (10-16 semanas de gestación)

El estudio inmunohematológico incluye:

- Grupo ABO hemático y sérico.
- Tipificación de Rh(D) con reactivo monoclonal (IgM) que no reconozca las variantes DVI.
- Estudio de anticuerpos eritrocitarios irregulares (AEI), también denominado Coombs indirecto. Si resulta positivo, se procederá a investigar la especificidad del anticuerpo con técnica Gel Test y titulación del mismo por aglutinación en técnicas en tubo y tarjeta gel-test (v. apartado «Gestantes sensibilizadas»).

Variantes de tipificación de Rh(D)

- Si la aglutinación obtenida no se corresponde con la que habitualmente presentan las muestras Rh(D) positivo, se recomienda catalogar la muestra de forma provisional como Rh(D) negativo, hasta que un laboratorio de referencia determine definitivamente su carácter Rh(D) positivo o negativo (mediante estudio con Ac monoclonales + estudio molecular).

- Si se confirma una **variante DVI (D parcial)**: debido a que no expresan la totalidad de los epítomos, pueden sensibilizarse cuando son expuestas a un antígeno D completo. Por tanto, la gestante será considerada como Rh positiva, pero dado que puede resultar inmunizada, se indicará profilaxis con gammaglobulina anti-D.
- Si se confirma la existencia de un **D débil (Du)**: no presentan riesgo de sensibilización anti-D, dado que todos los epítomos se están expresando en la membrana eritrocitaria. Por tanto, la gestante se considerará como Rh positiva y, al no existir en ella riesgo de inmunización, no está indicada la profilaxis con gammaglobulina anti-D⁵.

A) Gestantes no sensibilizadas (estudio de anticuerpos irregulares negativo)

- A1) Gestantes Rh positivas:** no es preciso repetir el estudio durante el embarazo en curso, excepto cuando se produzcan circunstancias favorecedoras de una hemorragia fetomaterna (Tabla 1).
- A2) Gestantes Rh negativas:** se emitirá un informe (junto al resto de resultados de analítica del primer trimestre) en el que se indicará la necesidad de realizar un nuevo control de AEI en la semana 26 de gestación junto con la determinación de Rh fetal en sangre materna para valorar la indicación de administrar IgG anti-D. Si el nuevo AEI es negativo, se indicará la necesidad de administrar profilaxis con inmunoglobulina anti-D si existe incompatibilidad Rh materno-fetal (Rh fetal positivo³⁻⁵).

Tabla 1. Circunstancias favorecedoras de hemorragia fetomaterna

Episodios susceptibles de sensibilización

1. Parto o cesárea de un feto RhD(+)
2. Aborto/embarazo ectópico
3. Procedimientos invasivos (biopsia corial, amniocentesis, cordocentesis, cerclaje, fetoscopia, etc.)
4. Muerte fetal intraútero
5. Versión cefálica externa
6. Traumatismo abdominal materno
7. Hemorragia anteparto

B) Gestantes sensibilizadas (estudio de anticuerpos irregulares positivo)

Toda gestante Rh(D) negativo o positivo, sensibilizada por un anticuerpo, requiere una valoración y un seguimiento especial, tanto desde el punto de vista obstétrico como inmunohematológico. En ellas se procederá a efectuar los siguientes estudios:

B1) Valoración de los antecedentes obstétricos y perinatales

La aloimmunización puede agravarse en embarazos sucesivos. Por ello, es muy importante valorar y diferenciar el tipo de antecedente.

Se considera antecedente **mayor**: requerimiento de exanguinotransfusión o antecedente de muerte fetal intrauterina o en el período posnatal.

Se considera antecedente **menor**: fototerapia o transfusión posnatal⁴.

B2) Identificación del anticuerpo

La técnica de antiglobulina indirecta (Coombs indirecto) con incubación a 37 °C es la de elección para el escrutinio e investigación de Ac irregulares antieritrocitarios. En ella se compara el suero de la gestante frente a un grupo de células hemáticas de fenotipo conocido. En los hematíes empleados para el AEI y la identificación deben estar representados los siguientes antígenos: C, c, D, E, e, Cw, K, k, Kpa, Fya, Fyb, Jka, Jkb, S, s, M, N y Lea. Es recomendable que una célula de escrutinio sea R1R1 y otra R2R2 y que los antígenos Fya, Fyb, Jka, Jkb, S y s estén presentes en forma homocigota en una de las células.

Los anticuerpos de **clase IgM** no pueden cruzar la placenta, por lo que **no causan EHFRN**. Son ejemplos de este: *anti-Lewis* y *anti-P1*, y ocurren a menudo en el embarazo. Además, los antígenos Lewis no están totalmente desarrollados al nacer. No requieren, por tanto, un seguimiento especial y no están indicados los estudios complementarios. La gestante puede continuar con el protocolo que le corresponda de acuerdo con su grupo Rh(D)³.

Los anticuerpos de **clase IgG** sí pueden atravesar la barrera placentaria, y **causar EHFRN** (muy especialmente y en orden de frecuencia en enfermedad grave: los de especificidad anti-Rh[D], anti-c y anti-Kell). Estos van a exigir estudios complementarios para poder precisar, en la medida de lo posible, qué gestantes y qué fetos van a ser subsidiarios de estudios o exploraciones más complejas incluyendo las de carácter invasivo³.

Anticuerpos clínicamente no relevantes (Tabla 2): (*Lewis, P1, Lutheran, Cromer*). Controles habituales por obstetricia. Se llevará a cabo una reevaluación en la consulta de Hematología si existen alteraciones fetales en la eco 20/32.

Anticuerpos clínicamente relevantes (Tabla 2):

- **Riesgo ALTO:** *anti-D* (dejado a su historia natural se asocia a EHRN en el 50 % de los casos), *anti-Kell* (se asocia a EHRN en un 26 % de los casos), *anti-c* (se asocia a EHRN en un 10 % de los casos). En estos dos últimos casos típicamente se ha demostrado que los más graves se asocian a antecedentes transfusionales.
- **Riesgo LEVE-MODERADO:** *anti-C, E, e, G, Jka, Jkb, Fya, Fyb, M, S, s*. *Ac contra antígenos de alta incidencia* (por orden de mayor a menor gravedad: *k, Ku, Jsb, coa, Dib, Ge3, Kpb, U, Jk3, Vel*), *Ac contra antígenos de baja incidencia* (por orden de mayor a menor gravedad: *Cw, Wra, Dia, Kpa*). Los Ac contra antígenos de baja incidencia pueden ser difíciles de determinar al no estar los antígenos presentes en los paneles de AEI. Habitualmente su diagnóstico es posnatal (TCD positivo, eluido puede ser negativo). Puede ayudar en el diagnóstico incluir hematíes del padre en el estudio si ABO compatible¹⁻³.

Tabla 2. Anticuerpos eritrocitarios irregulares (AEI)

Anticuerpos clínicamente no relevantes	<ul style="list-style-type: none"> • Lewis (Lea) • Anti-P1 • Lutheran (Lua) 	
Anticuerpos clínicamente relevantes	Riesgo alto	<ul style="list-style-type: none"> • Anti-D • Anti-c • Anti-Kell
	Riesgo leve-moderado	<ul style="list-style-type: none"> • Anti-C • Anti-E • Anti-e • Anti-G • Anti-Jka • Anti-Jkb • Duffy (Fya, Fyb) • Sistema MNS (M, S, s) • Ac contra antígenos de alta incidencia (por orden de mayor a menor gravedad: <i>k, Ku, Jsb, coa, Dib, Ge3, Kpb, U, Jk3, Vel</i>) • Ac contra antígenos de baja incidencia (por orden de mayor a menor gravedad: <i>Cw, Wra, Dia, Kpa</i>)*

*Los anticuerpos (Ac) contra antígenos de baja incidencia pueden ser difíciles de determinar al no estar los Ag presentes en los paneles de AEI. Habitualmente su diagnóstico es posnatal (TCD positivo, eluido puede ser negativo). Puede ayudar en el diagnóstico incluir hematíes del padre en el estudio si ABO compatible.

B3) Titulación del anticuerpo

Continúa siendo la técnica más sencilla para valorar la evolución del Ac materno. Los controles se deben realizar bajo las mismas condiciones técnicas (emplear el mismo sistema tarjeta/tubo, hemáties del mismo fenotipo en las titulaciones sucesivas, y suero y hemáties en igual proporción que en la titulación previa). Se deben emplear células R2R2 para los anti-D y células heterocigóticas para el antígeno correspondiente en las restantes especificidades, en tarjeta gel-test y tubo (este último si el título en tarjeta es ≥ 32).

Los valores de los títulos de Ac se informan como un número fraccionado que expresa la mayor dilución en que se ha producido una reacción de aglutinación (p. ej., 1/32). Es frecuente que los resultados varíen entre diferentes laboratorios, pero en un mismo laboratorio no debe variar más de una dilución. Por ello, un título inicial de 1/8 que sube hasta 1/16 no necesariamente indica un agravamiento del cuadro⁴.

El **título** considerado **crítico**, y que cuando se alcanza puede asociarse a afectación fetal, es el de **1/128** (excepto anti-Kell 1/32)^{3,4}.

Aumentos súbitos del título entre dos determinaciones sucesivas son una alarma indicativa de progresión de la inmunización materna y de previsible afectación fetal⁴.

a) *Si el título es < 128 (para anti-Kell 1/32) y no hay antecedentes:*

Seguimiento obstétrico cada 4 semanas salvo variación significativa del título, en cuyo caso se valorará en 2 semanas. Ante la existencia de título límite o aumento entre dos visitas que no llega a dos diluciones, pero se produce en el tercer trimestre, se requerirán controles cada 2 semanas³.

b) *Si el título es ≥ 128 (15 U/ml) o se produce un aumento rápido del mismo respecto a la titulación precedente (> 2 diluciones):*

Seguimiento analítico y ecográfico cada 2 semanas, a partir de la semana 20. Se finalizará la gestación alrededor de las 34-36 semanas, dado que en esta fase final es cuando existe mayor riesgo de agravamiento de inmunización materna y de afectación fetal.

Si antes de las 32 semanas, el título crítico se acompaña de ascitis o de otros signos indirectos ecográficos de anemia, y el Doppler muestra un VSM-ACM $> 1,5$ MoM, se realizará una cordocentesis para valorar objetivamente el grado de anemización fetal y de una eventual transfusión. La última transfusión se realizará antes de las 32 semanas para permitir la extracción fetal hacia las 34 semanas^{3,5}.

c) Cuando hay antecedentes obstétricos independientemente del título:

Se debe comenzar con los controles 10 semanas de gestación antes de que apareciera el evento, realizando consultas de valoración inmunohematológica y obstétrica cada dos semanas:

En los **casos de antecedentes menores**: Seguimiento cada 2 semanas a partir de la semana 20.

En los **casos de antecedentes mayores**, en los que pueda sospecharse hemólisis antes de las 18 semanas: se procederá a realizar un tratamiento con gammaglobulinas intravenosas entre la semana 14-18, combinado o no con plasmaféresis en función de la gravedad y precocidad de los antecedentes Su uso conjunto con la inmunoglobulina iv sólo consigue retrasar el momento de realizar la primera transfusión intraútero, y sólo se usa en casos excepcionales, cuando existen antecedentes de Hidrops de presentación muy precoz o de muerte intrauterina precoz. En estos casos, la metodología es realizar dos plasmaféresis de 2.000 mL en un intervalo de 48 h (días 1 y 3), seguidas de la administración durante dos días consecutivos (días 3 y 4) de inmunoglobulina endovenosa a dosis de 0,8 g/kg+20 g cada día^{3,4}.

d) Se tendrá especial atención con los siguientes casos que pueden requerir valoración más temprana por alto riesgo obstétrico⁵:

- Casos de **dos o más Ac asociados**.
- **Ac anti-Kell**. Más inhibidor de la eritropoyesis del feto que hemolítico, que puede desarrollar aplasia e hidropesía fetal de forma precoz en el primer trimestre de gestación. El título del anticuerpo se relaciona pobremente con el grado de anemia, y la severidad de la anemia puede variar con rapidez en el curso de 1 semana.
- **Rh(D)**: en caso de presencia de anti-Rh(D) se procederá a realización de Rh fetal (disponible a partir de la semana 11, máxima sensibilidad a partir de la semana 22). Si el Rh(D) resulta positivo, se requerirán controles más estrechos en función del título, la semana de gestación y los antecedentes de EHFRN (cada 2-4 semanas). En caso de Rh negativo, se realizará un nuevo control a las 20 y 28 semanas por la probabilidad (muy baja), de que se pudiera tratar de un falso negativo.
- Historia previa de **embarazo complicado con EHFRN**, especialmente aquella producida por el mismo anticuerpo.

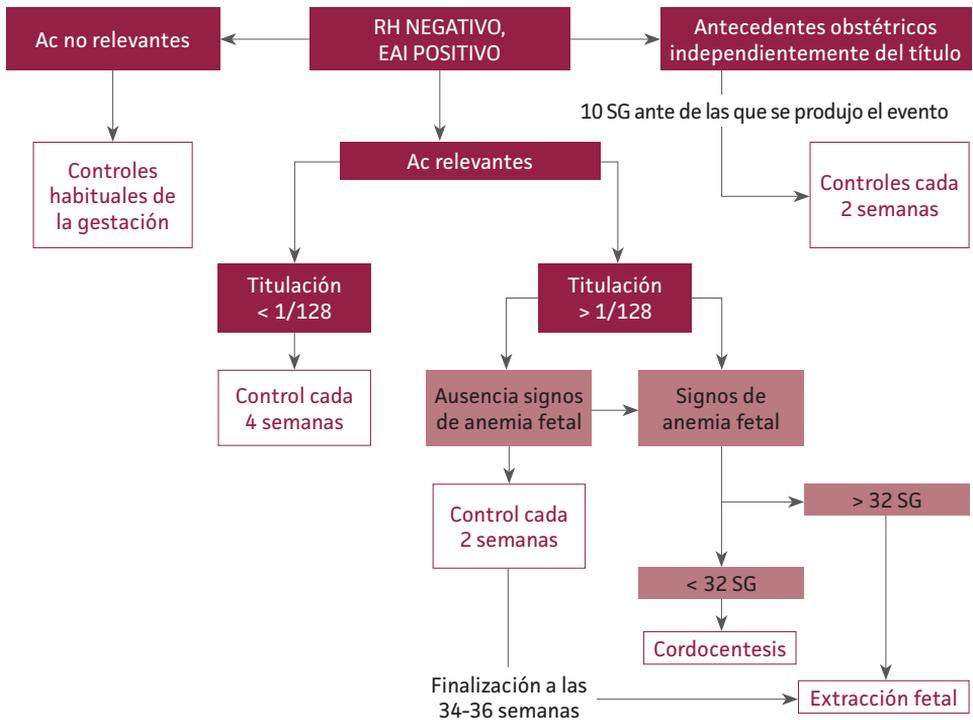


Figura 1. Algoritmo de seguimiento en pacientes con estudio de AI positivo.

TRATAMIENTO

Cordocentesis y transfusión intrauterina

La cordocentesis es el procedimiento diagnóstico de anemia fetal. Está indicada hasta las 35 + 6 semanas, ante la sospecha de anemia fetal moderada (HbF se encuentra por debajo de -4 SD para EG) o grave (HbF se encuentra por debajo de -6 SD para EG) para realizar un hemograma fetal (Tabla 3)⁶⁻⁹:

- VS-ACM > 1,5 MoM.
- Feto hidrópico.

En caso de anemia leve (Hb < -2 SD o Hto < 30%), valorar.

Tabla 3. Concentración de Hb fetal correspondiente a la media para cada edad gestacional

Edad gestacional	Hb media (g/dl)	Anemia leve - 2 SD (g/dl)	Anemia moderada - 4 SD (g/dl)	Anemia grave - 6 SD (g/dl)
18	11,0	9,1	7,2	5,3
19		9,3	7,4	5,5
20	11,3	9,4	7,5	5,6
21		9,6	7,7	5,8
22	11,6	9,7	7,8	5,9
23		9,9	8,0	6,1
24	11,9	10,0	8,2	6,2
25		10,2	8,3	6,4
26	12,2	10,3	8,5	6,5
27		10,5	8,6	6,7
28	12,5	10,6	8,8	6,8
29		10,8	8,9	7,0
30	12,8	10,9	9,1	7,1
31		11,1	9,2	7,3
32	13,1	11,2	9,4	7,4
33		11,4	9,5	7,6
34	13,5	11,6	9,7	7,8
35		11,8	9,9	8,0
36	13,8	11,9	10,0	8,1
37		12,1	10,2	8,3
38	14,1	12,2	10,3	8,4
39		12,4	10,5	8,6
40	14,4	12,5	10,7	8,7

Hb: hemoglobina; SD: desviación estándar.

Previa localización ecográfica de la zona de punción, preferiblemente en la inserción placentaria del cordón o asa libre del mismo, se realiza punción percutánea con aguja de 20-22 G para la extracción de sangre y la posterior transfusión sanguínea. La técnica se lleva a cabo mediante el método «free-hands» y tras la extracción de sangre, la muestra se envía al laboratorio para el cálculo inmediato de hemoglobina (Hb) y hematocrito (Hto) y tras la estimación de cantidad sanguínea a transfundir, se realiza la transfusión por el mismo acceso directamente hacia la vena umbilical. Tras lavado con suero fisiológico, se envía nueva muestra para el cálculo de Hb y Hto posttransfusional^{6,10}.

Cálculo de producto sanguíneo a transfundir: Peso fetal y hto calculado a partir de la cordocentesis

$$\frac{(1.046 + [\text{peso fetal (gr)} \times 0.14] (\text{hto post} - \text{hto pre}) / \text{hto de sangre transfundida.}}$$

El producto transfundido en todos los casos deben ser hematíes pediátricos irradiados y leucodepleccionados del grupo O Rh negativo^{6,7,10}.

Exanguinotransfusión

Esta técnica consiste en extraer uno o dos volúmenes de sangre del RN y reemplazarla por sangre de donante compatible para disminuir la bilirrubina a niveles que disminuyan el riesgo para el sistema nervioso central^{8,10}.

Se debe contactar con el hematólogo de guardia para la preparación de la sangre óptima: el componente tendrá que tener menos de 5 días desde la donación, estar leucorreducido o proceder de un donante con anticuerpos anti-CMV negativos e irradiado menos de 24 h antes de su administración, excepto en los casos en que no pueda retrasarse la transfusión y no haya habido una transfusión intrauterina. Si ya recibió transfusión intraútero, se recomienda especialmente la irradiación.

En caso de aloinmunización neonatal eritrocitaria, se debe hacer constar en la petición la especificidad del anticuerpo de la madre, dado que el CH seleccionado debe carecer del Ag correspondiente.

Si se obtiene un resultado positivo en el AEI en el niño sin antecedente conocido de inmunización eritrocitaria en la madre, se debe realizar la identificación del Ac. En el supuesto de no haber muestra suficiente en el niño, se solicitará una muestra de la madre^{6-8,10}.

El volumen estimado de los recambios es de forma aproximada el doble de la volemia (para el 1.º-2.º día de vida: volemia del RN término 80-85 cc/kg y volemia del RN prematuro 90-100 cc/kg, por lo que el volumen solicitado en el banco de sangre oscilará 160-200 cc/kg). El volumen que se precisa para el recambio también puede calcularse mediante la siguiente fórmula:

$$\text{Recambio (ml)} = (\text{Hto observado} - \text{Hto deseado}) \times \text{volemia (80 cc/kg)} / \text{Hto observado}$$

El procedimiento se realiza a través de un catéter venoso umbilical de 5 Fr conectado a un sistema específico para recambio¹⁰.

Finalización de la gestación

La vía del parto debe ser vaginal salvo otras condiciones obstétricas que la desestimen. Sólo se considerará la cesárea electiva en caso de sospecha de anemia fetal grave^{4,5,9}.

- a) Paciente de alto riesgo (Ac con alto riesgo de EHRN independientemente del título): Inducción a partir de las 38 semanas si se trata de un feto transfundido estable e inducción a partir de las 36 semanas en fetos no transfundidos.
- b) Si aloinmunización con Ac sin relación o relación leve con EHRN, no inducir.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fuenzalida JC, Carvajal JAC. Manejo de la embarazada con isoimmunización por anticuerpos irregulares. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2014;79(4). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-75262014000400011>.
2. ACOG Practice Bulletin No. 192: Management of Alloimmunization During Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2018;131(3):e82-e90. doi: 10.1097/AOG.0000000000002528.
3. Castleman JS, Kilby MD. Red cell alloimmunization: a 2020 update. *Prenat Diagn* 2020;40(9):1099-108.
4. Guía clínica isoimmunización. Unidad Clínica de Hematología Fetal, Area de Medicina Fetal, Servicio de Medicina Materno-Fetal. Institut Clínic de Ginecologia, Obstetrícia i Neonatologia, Hospital Clínic de Barcelona.
5. Sociedad Española de Transfusión Sanguínea y terapia celular. PROTOCOLO DE DIAGNÓSTICO Y PREVENCIÓN DE LA ENFERMEDAD HEMOLÍTICA DEL FETO Y DEL RECIÉN NACIDO (Marzo 2008).
6. Mari G, Deter RL, Carpenter RL, Rahman F, Zimmerman R, Moise KJ, Jr, et al. Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. Collaborative Group for Doppler Assessment of the Blood Velocity in Anemic Fetuses. *N Engl J Med* 2000;342:9-14.
7. Detti L, Oz U, Guney I, Ferguson JE, Bahado-Singh RO, Mari G; Collaborative Group for Doppler Assessment of the Blood Velocity in Anemic Fetuses. Doppler ultrasound velocimetry for timing the second intrauterine transfusion in fetuses with anemia from red cell alloimmunization. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185:1048-51.
8. Mari G, Detti L, Oz U, Zimmerman R, Duerig P, Stefos T. Accurate prediction of fetal hemoglobin by Doppler ultrasonography. *Obstet Gynecol* 2002;99:589-93.
9. Scheier M, Hernandez-Andrade E, Carmo A, Dezerega V, Nicolaidis KH. Prediction of fetal anemia in rhesus disease by measurement of fetal middle cerebral artery peak systolic velocity. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;23(5):432-6.
10. Martínez-Portilla RJ, López-Félix J, Hawkins-Villareal A, Villafan-Bernal JR, Paz Y Miño F, Figueras F, et al. Performance of fetal middle cerebral artery peak systolic velocity for prediction of anemia in untransfused and transfused fetuses: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2019;54(6):722-31. doi: 10.1002/uog.20273.

Enfermedad tromboembólica y gestación

13

Ana Redondo Villatoro, Eva Carmona Domínguez
y José Luís Barroso Castro

UGC de Ginecología y Obstetricia.

Hospital Virgen Macarena. Sevilla

INTRODUCCIÓN

El embarazo constituye un factor de riesgo independiente de episodios tromboembólicos provocado por los cambios en la hemostasia que se producen durante la gestación. La incidencia de enfermedad tromboembólica (ETE) en el embarazo se estima en 1-2 casos por cada 1 000 embarazos, siendo el tromboembolismo pulmonar la segunda causa de muerte materna en países desarrollados¹. Si se compara con una población control de similar edad, el riesgo de tromboembolismo venoso que se asocia con el embarazo es unas 10 veces superior. Los factores clásicos implicados en el desarrollo de la trombosis venosa, conocidos como tríada de Virchow (hipercoagulabilidad, estasis venosa y daño vascular), ocurren durante la gestación, lo cual influye en el aumento de riesgo de trombosis venosa durante la misma^{1,2}. Las trombofilias son trastornos de la hemostasia que predisponen a episodios trombóticos^{1,2}. La creciente evidencia sugiere que las trombofilias se asocian a enfermedad tromboembólica y resultados obstétricos desfavorables^{1,2}.

El objetivo del presente capítulo es realizar una revisión bibliográfica sobre el uso de trombopprofilaxis durante la gestación, con especial interés en su indicación en pacientes con trombofilias hereditarias, basada en una mejora de los resultados obstétricos demostrados en la literatura científica.

ENFERMEDAD Y GESTACIÓN

En 2015, el Royal College of Obstetricians & Gynecologist publica la última actualización de su guía de práctica clínica para la reducción del riesgo de trom-

boembolismo durante el embarazo y el puerperio^{3,4}. Asimismo, divide los factores de riesgo para tromboembolismo durante la gestación en tres bloques bien diferenciados en función de si dichos factores son de aparición previa al embarazo (Tabla 1), factores de riesgo obstétricos propiamente dichos o transitorios^{3,4}. Se establece la indicación de tromboprofilaxis con heparina de bajo peso molecular (HBPM) a dosis profilácticas durante el embarazo y 6-8 semanas posparto si coexisten tres o más de dichos factores de riesgo (Fig. 1).

Tabla 1. Factores de riesgo de aparición previa a la gestación

- Tromboembolismo venoso previo
- Trombofilia hereditaria o adquirida
- Comorbilidades médicas: cáncer, enfermedad cardíaca, enfermedad autoinmune, diabetes mellitus tipo 1, artropatía inflamatoria, síndrome nefrótico, uso de drogas por vía parenteral
- Edad ≥ 35 años
- Obesidad (IMC ≥ 30 kg/m²) al inicio de la gestación
- Paridad ≥ 3
- Tabaquismo activo
- Grandes venas varicosas
- Paraplejía
- Factores de riesgo obstétricos
- Gestación múltiple
- Preeclampsia
- Cesárea
- Trabajo de parto prolongado (> 4 h)
- Distocia de rotación
- Parto pretérmino
- Hemorragia posparto (> 1 l o requerimiento de transfusión)
- Factores de riesgo transitorios
- Procedimiento quirúrgico
- Hiperemesis/deshidratación
- Síndrome de hiperestimulación ovárica
- Técnica de reproducción asistida
- Inmovilidad > 3 días
- Infección activa
- Viaje > 4 h

IMC: índice de masa corporal.

Adaptado y traducido del Royal College of Obstetricians Et Gynecologist⁶.

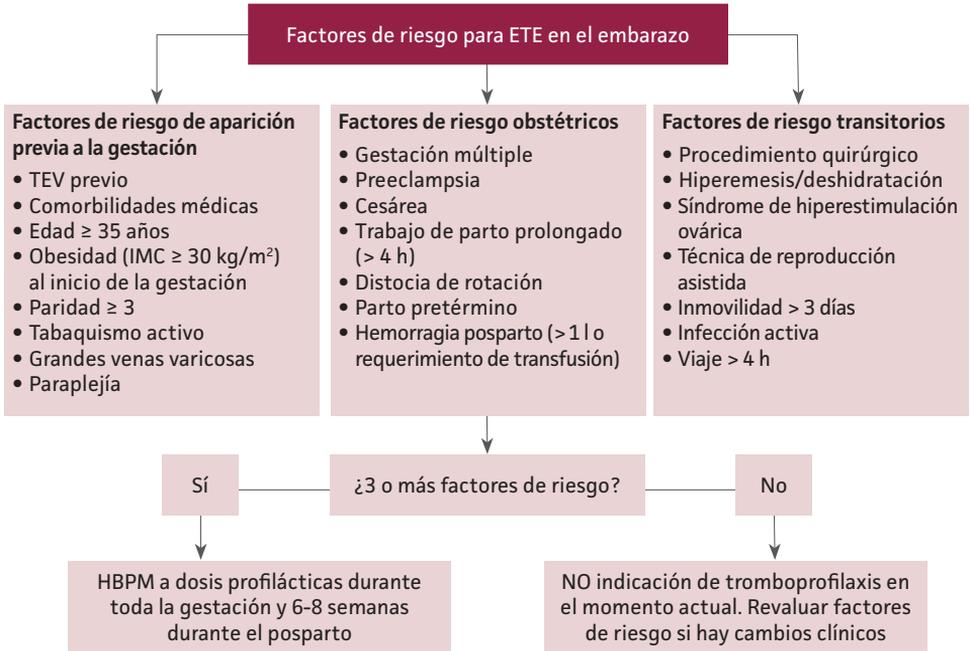


Figura 1. Algoritmo que indica la tromboprofilaxis en el embarazo. ETE: enfermedad tromboembólica; HBPM: heparina de bajo peso molecular; IMC: índice de masa corporal; TEV: tromboembolismo venoso. (Redondo y cols.⁴)

Por otro lado, las trombofilias congénitas suponen una tendencia genéticamente determinada al tromboembolismo venoso. En la actualidad, la tromboprofilaxis con HBPM durante toda la gestación y hasta las 6 semanas posteriores al parto está justificada en mujeres asintomáticas con déficit de proteína C, de proteína S y de antitrombina, factor V de Leiden homocigoto y mutación G20210A de la protrombina homocigota⁵⁻⁷. En casos de mutación en el factor V de Leiden heterocigoto y mutación G20210A de la protrombina heterocigota se recomienda la tromboprofilaxis durante la gestación y en el puerperio solo si existen antecedentes de tromboembolismo venoso en un familiar de primer grado, y se establece la vigilancia clínica en las demás mujeres asintomáticas y con los antecedentes familiares descritos que sean portadoras de estas mutaciones⁶.

Por su parte, también estaría indicada la HBPM a dosis profilácticas durante toda la gestación y en las primeras 6-8 semanas posparto en aquellas pacientes con estudio de trombofilias ne-

gativo y con antecedente de ETE asociada al uso de anticonceptivos orales, a gestación previa o a puerperio, además de los antecedentes de trombosis de localización inusual o no asociados a ningún factor desencadenante o idiopático². No obstante, las pacientes con antecedente de ETE asociada a un factor desencadenante temporal no presente en el momento actual (fractura ósea, intervención quirúrgica, viaje a larga distancia) que haya tenido lugar hace menos de 1 año realizarán profilaxis anteparto y hasta las 6-8 semanas posparto^{2,4}.

En aquellos casos en los que la paciente está anticoagulada con HBPM antes de la gestación se debe continuar ajustando la dosis al peso. Si la paciente está anticoagulada con antagonistas de la vitamina K se debe realizar el cambio a HBPM a dosis anticoagulantes antes de las 7 semanas de gestación. Los fármacos antagonistas de la vitamina K están contraindicados en la gestación por riesgo de teratogenia, por tanto, sea cual sea su indicación, deben suspenderse antes de las 7 semanas^{2,4}.

SEGUIMIENTO

Las pacientes con trombofilias hereditarias requieren un manejo multidisciplinario entre Hematología y la Unidad de alto riesgo obstétrico, dado que existe un aumento del riesgo de complicaciones obstétricas. Se realizarán controles de anti-Xa por parte de Hematología para el ajuste de dosis⁸.

Las pacientes que han iniciado tromboprofilaxis por tener tres o más factores de riesgo de los descritos en el apartado anterior realizarán un seguimiento en la consulta de Obstetricia general y en Hematología. Cabe aclarar que estas pacientes a pesar de tener un riesgo elevado de ETE no presentan más riesgo de complicaciones obstétricas que el resto de la población, por lo que únicamente se llevarán a cabo las visitas protocolizadas del embarazo⁸.

TRATAMIENTO

Durante la gestación está recomendado el uso de HBPM para la prevención y el tratamiento del tromboembolismo venoso, en lugar de heparina no fraccionada (HNF)⁹. La HBPM es una opción de tromboprofilaxis segura y eficaz en estas pacientes y tiene una serie de ventajas administrativas y farmacocinéticas sobre la HNF, entre las que se encuentran mayor vida media y biodisponibilidad, farmacocinética más predecible, menor morbilidad, menor tasa de complicaciones obstétricas en relación con el sangrado, menor tasa de osteoporosis y menor tasa de trombopenia asociada⁹. Asimismo, merecen un seguimiento más estrecho aquellas pacientes con insuficiencia renal, pesos extremos o alto riesgo trombótico⁹. Entre los efectos secundarios más frecuentes se encuentran la hemorragia, la trombocitopenia, la osteoporosis y la hiperpotasemia⁹. En cuanto a las contraindicaciones descritas en la bibliografía se encuentran la existencia de un sangrado activo antenatal o posparto, alto riesgo de

sangrado, alteración preexistente de la coagulación, trombocitopenia ($< 75\ 000/m^3$), antecedente de accidente cerebrovascular en las últimas 4 semanas, enfermedad renal con un filtrado glomerular menor de 30 ml/min, enfermedad hepática severa o hipertensión arterial incontrolada¹⁰.

No existe bibliografía que reporte beneficio alguno al hecho de finalizar antes la gestación en pacientes asintomáticas con trombofilias congénitas^{2,8}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Vecchio M, Guenot C, Staubli S, Gavillet M, Alberio L, et al. Venous thromboembolic disease during pregnancy: diagnosis, treatment and follow-up. *Rev Med Suisse* 2021;17(762):2135-8.
2. Protocolo: Profilaxis de la enfermedad tromboembólica durante el embarazo. Hospital Clínic. Hospital Sant Joan de Déu. Universitat de Barcelona.
3. Royal College of Obstetricians & Gynecologist. Reducing the Risk of Venous Thromboembolism during pregnancy and puerperium. Green-top Guideline No. 37a. 2015.7
4. Redondo A, Carmona E, Barroso JL. Actualización sobre trombofilias y gestación. *Clínica e Investigación en Ginecología y Obstetricia* 2022;49(4):100794. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.gine.2022.100794>.
5. Robertson L, Wu O, Langhorne P, Twaddle S, Clark P, Lowe GD, et al. Thrombosis: Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) Study. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. *Br J Haematol* 2006;132(2):171-96. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2005.05847.x>.
6. Rodger MA, Betancourt MT, Clark P, Lindqvist PG, Dizon-Townson D, Said J, et al. The association of factor V Leiden and prothrombin gene mutation and placenta-mediated pregnancy complications: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *PLoS Med* 2010;7(6):e1000292. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000292>.
7. Rodger MA, Hague WM, Kingdom J, Kahn SR, Karovitch A, et al. TIPPS Investigators. Antepartum dalteparin versus no antepartum dalteparin for the prevention of pregnancy complications in pregnant women with thrombophilia (TIPPS): a multinational open-label randomised trial. *Lancet* 2014;384(9955):1673-83. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60793-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60793-5).
8. Protocolo: Profilaxis de la enfermedad tromboembólica durante el embarazo. UGC Obstetricia y Ginecología. Hospital Universitario Virgen Macarena.
9. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, Veenstra DL, Prabulos AM, Vandvik PO. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(2 Suppl):e691S-e736S. Disponible en: <https://doi.org/10.1378/chest.11-2300>.
10. Greer IA. Low-molecular-weight heparin for pregnancy complications. *Lancet* 2016;388(10060):2570-2. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31328-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31328-9).

Ana Redondo Villatoro¹, Virginia Moreira Navarrete²
y Francisco Javier Toyos Sáenz de Miera²

¹UGC de Ginecología y Obstetricia. ²Servicio de Reumatología.
Hospital Virgen Macarena. Sevilla

INTRODUCCIÓN

El síndrome antifosfolípido (SAF) es una enfermedad autoinmune que se clasifica dentro de las trombofilias adquiridas cuyas manifestaciones clínicas son causadas por anticuerpos que se dirigen a los fosfolípidos de la membrana celular y de las proteínas asociadas¹. Hasta en un 30% de los casos se asocia a lupus eritematoso sistémico (LES) y la prevalencia actual del SAF es de 40 por 100 000 individuos².

Ha habido múltiples criterios de clasificación para el síndrome antifosfolípido; los más utilizados actualmente son los llamados criterios de clasificación de Sydney o de Sapporo, revisados por Miyakis y cols. en 2006. Para el diagnóstico es necesario cumplir al menos un criterio clínico y otro de laboratorio (Tabla 1)³.

En cuanto a los criterios clínicos, el de «trombosis vascular» se cumple con la aparición de ≥ 1 episodio de trombosis, que incluye: venosa (generalmente trombosis venosa profunda o embolia pulmonar, excluyendo la trombosis venosa superficial); arterial (generalmente accidente cerebrovascular o infarto de miocardio), y microvascular (que incluye el síndrome antifosfolípido catastrófico)¹⁶.

Continuando con los criterios clínicos, el de «complicaciones obstétricas» se cumple con la ocurrencia de al menos uno de los siguientes episodios, sin que haya ninguna otra causa alternativa que los justifique: ≥ 1 muerte inexplicable de un feto morfológicamente normal (≥ 10 semanas de gestación); ≥ 1 parto prematuro de un recién nacido morfológicamente normal (< 34 semanas de gestación) debido a insuficiencia placentaria, preeclampsia severa o eclampsia, y ≥ 3 abortos espontáneos inexplicables consecutivos (≥ 10 semanas de gestación).

Tabla 1. Criterios diagnósticos del síndrome antifosfolípido

Criterios clasificatorios de SAF	Criterios clínicos
1. Trombosis vascular	<ul style="list-style-type: none"> • 1 o más episodios confirmados de trombosis arterial, venosa o de pequeño vaso en cualquier localización
2. Complicaciones obstétricas	<ul style="list-style-type: none"> • 1 o más muertes de fetos > 10 semanas morfológicamente normales • 1 o más nacimientos pretérmino < 34 semanas por insuficiencia placentaria • 3 o más abortos inexplicables consecutivos < 10 semanas
Criterios clasificatorios de SAF	Criterios de laboratorio
1. Anticoagulante lúpico	<ul style="list-style-type: none"> • Presencia en plasma, en 2 o más determinaciones separadas al menos 12 semanas
2. Anticuerpos anticardiolipina	<ul style="list-style-type: none"> • IgG y/o IgM en suero o plasma en títulos medios o altos (> p99), en 2 o más determinaciones separadas al menos 12 semanas medidos por ELISA
3. Anticuerpos anti-β2 glicoproteína I	<ul style="list-style-type: none"> • IgG y/o IgM en suero o plasma en títulos medios o altos (> p99), en 2 o más determinaciones separadas al menos 12 semanas medidos por ELISA

SAF: síndrome antifosfolípido.

Respecto a los criterios clasificatorios de laboratorio, el primero de ellos es la existencia de anticoagulante lúpico (AL) que se establece mediante la presencia en plasma de AL en dos o más determinaciones separadas al menos 12 semanas. Los anticuerpos anticardiolipinas (aCL) constituyen otro criterio de laboratorio siempre y cuando se haya detectado IgG y/o IgM en suero o plasma en títulos medios o altos (> p99), en dos o más determinaciones separadas al menos 12 semanas por ELISA. En cuanto a los anticuerpos anti-β2-glicoproteína I (aβ2GPI), para considerar su presencia como criterio de laboratorio, deben detectarse en suero o plasma IgG y/o IgM en títulos medios o altos (> p99) en dos o más determinaciones separadas al menos 12 semanas por ELISA³.

Los criterios tienen la limitación de que no incluyen las manifestaciones no trombóticas, como las neurológicas, en particular corea y mielitis longitudinal, la valvulitis cardíaca, las

hematológicas como la trombocitopenia, la nefropatía microvascular, que generalmente se manifiesta como hipertensión y proteinuria, la livedo racemosa y las úlceras cutáneas. Recientemente se han publicado otros criterios más específicos, pero menos sensibles, para su uso específico en estudios de investigación.

El objetivo del presente capítulo es realizar una revisión exhaustiva sobre el manejo y tratamiento adecuado del SAF, ya que un manejo multidisciplinario puede prevenir y detectar las potenciales complicaciones que estas pacientes pueden desarrollar durante la gestación.

ENFERMEDAD Y GESTACIÓN

Hay tres tipos de morbilidad durante el embarazo incluidos en los criterios de clasificación del SAF:

1. Aborto espontáneo temprano recurrente: no es específico. En la población obstétrica general, entre el 10% y el 15% de los embarazos terminan en pérdida temprana y entre el 1% y el 2% de las mujeres sufrirán abortos espontáneos tempranos recurrentes sin una causa conocida.
2. Pérdida fetal tardía: ocurre entre el 1% y el 2% de la población obstétrica general.
3. Preeclampsia grave: puede ocurrir de forma idiopática y, en particular, en el LES es problemática, ya que el lupus activo y la enfermedad renal también pueden contribuir a su desarrollo.

El embarazo es una situación de alto riesgo para las pacientes con SAF debido al aumento de trombosis y de complicaciones obstétricas⁴. Se desconoce la frecuencia de aborto espontáneo temprano (< 10 semanas de gestación) o muerte fetal tardía en el SAF obstétrico no tratado. La frecuencia de nacidos vivos es del 70% al 80% en los ensayos de SAF obstétrico tratado. Aproximadamente entre 1 de cada 10 y 1 de cada 50 embarazos con SAF se complicará con trombosis, a pesar del tratamiento⁴. De forma similar ocurre con la morbilidad obstétrica, pues un 15% de las mujeres con SAF en tratamiento la experimentarán⁵.

El embarazo también puede desencadenar la forma más grave del síndrome, llamado SAF catastrófico⁶. Esta rara manifestación se caracteriza por trombosis multiorgánica, a menudo microvascular, que puede derivar en fallo multiorgánico⁶. El embarazo es el factor desencadenante en un 8% de los casos, la mitad de los cuales ocurren durante el embarazo y la otra mitad después⁶. Es importante considerar la posibilidad del desarrollo de SAF catastrófico en pacientes con síndrome de HELLP y fallo multiorgánico durante el embarazo o puerperio, especialmente si existe historia previa de abortos y/o trombosis de repetición⁶. Se destaca cómo hasta el 40% de las pacientes diagnosticadas de SAF catastrófico presentan una enfermedad autoinmune asociada, que fue LES en el 75% de los casos⁷. Asimismo, se identifica un factor desencadenante en el 65% de las pacientes que suele ser en su mayoría infecciones

concomitantes (49%)⁷. La clínica se caracteriza por afectación multiorgánica que incluye riñones (73%), pulmones (60%), cerebro (56%), corazón (50%) y piel (47%)⁷. En cuanto a los marcadores serológicos, el AL, aCL y a β 2GPI son los anticuerpos antifosfolípidos implicados con mayor frecuencia (83%, 81% y 78%, respectivamente). La mortalidad representa el 37% de los episodios de SAF catastrófico⁷.

SEGUIMIENTO

En este grupo de pacientes está recomendada la realización de una visita preconcepcional por parte del especialista en enfermedades autoinmunes que habitualmente realiza el seguimiento de la paciente⁸.

En dicha visita se debe hacer una valoración clínica con el fin de identificar factores relacionados con malos resultados obstétricos o situaciones en las que el embarazo esté contraindicado⁸. Los factores relacionados con malos resultados obstétricos pueden ser:

- Factores dependientes del SAF: entre los que se encuentran daño orgánico irreversible (insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal, accidente cerebrovascular, hipertensión pulmonar), trombosis previa, presencia de anticoagulante lúpico o anticuerpos antifosfolípido triple positivo⁸⁻¹⁰ o la existencia de otra enfermedad autoinmune, como el LES.
- Factores independientes del SAF: una edad > 40 años o existencia de complicaciones obstétricas en embarazos previos⁸⁻¹⁰.

Por otro lado, el embarazo estará contraindicado en estas pacientes si existe hipertensión pulmonar grave o sintomática, insuficiencia cardíaca severa, insuficiencia renal crónica o accidente cerebrovascular en los 6 meses previos⁸⁻¹⁰.

Asimismo, en la visita preconcepcional se debe realizar una valoración analítica con niveles basales de anticuerpos antifosfolípidos (anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipinas [IgG e IgM], anticuerpos anti-beta-2-glucoproteína 1 [IgG e IgM]), anti-SSA/Ro y anti-SSB/La, recuento de plaquetas, concentración de creatinina sérica, relación proteína-creatinina en orina, transaminasas y complemento (niveles de C3 y C4).

Por último, ha de realizarse una valoración del tratamiento actual de la paciente. En caso de estar recibiendo anticoagulación oral, esta se debe suspender tras conocer el embarazo, siempre antes de la 7.^a semana de gestación, y sustituir por heparina de bajo peso molecular (HBPM) a dosis anticoagulantes⁸⁻¹⁰.

En cuanto al seguimiento del embarazo, debe hacerse de forma conjunta entre la Unidad de Medicina Materno-Fetal y el especialista en enfermedades autoinmunes. Las visitas protocolizadas del embarazo en pacientes con SAF deben hacerse cada 4 semanas hasta las

28 semanas, reduciendo la periodicidad a 2 semanas desde la semana 28 a la 36, para hacer posteriormente un seguimiento semanal. Asimismo, debe prestarse una especial atención a las determinaciones analíticas de la función renal de estas pacientes⁸⁻¹⁰.

TRATAMIENTO

El tratamiento del SAF en la gestación, que incluye medidas preventivas y terapéuticas (Tabla 2), está estandarizado. Es necesario individualizarlo en algunos casos, dado que el riesgo de complicaciones varía entre los subtipos clínicos, lo que puede modificar la estrategia de manejo¹¹.

Tabla 2. Tratamiento en pacientes con síndrome antifosfolípido en función de su situación clínica

Paciente con AAF persistente pero sin criterios clínicos de SAF	<ul style="list-style-type: none"> • AAS 100 mg/día desde período preconcepcional hasta parto • Si existen otros FR de trombosis, añadir HBPM a dosis profilácticas hasta 6 semanas posparto
Paciente con SAF y antecedente de trombosis	<ul style="list-style-type: none"> • Cambiar AVK antes de la semana 7 por HBPM en dosis anticoagulantes. Tras parto, volver a AVK
Paciente con SAF obstétrico: <ul style="list-style-type: none"> • Antecedente de una o más pérdidas fetales • Antecedente de preeclampsia grave o CIR • Antecedente de 3 o más abortos 	<ul style="list-style-type: none"> • AAS 100 mg/día desde período preconcepcional hasta parto • HBPM a dosis profilácticas desde comienzo del embarazo hasta 6 semanas posparto
Paciente con AAF pero con criterios clínicos o de laboratorio que no cumplen con los criterios diagnósticos de SAF	<ul style="list-style-type: none"> • Distintas posibilidades (individualizar): <ol style="list-style-type: none"> 1. Control estricto sin tratamiento 2. AAS 100 mg/día desde período preconcepcional 3. AAS 100 mg/día desde período preconcepcional hasta parto + HBMP a dosis profilácticas desde comienzo de embarazo hasta 6 semanas posparto

AAF: anticuerpos antifosfolípido; AAS: ácido acetilsalicílico; AVK: fármacos antivitaminas K; CIR: crecimiento intrauterino retardado; HBPM: heparina de bajo peso molecular; SAF: síndrome antifosfolípido.

Tabla 3. Dosis de heparina utilizadas en el embarazo

Peso (kg)	Enoxaparina (Clexane®) mg/día	Bemiparina (Hibor®) U/día	Tinzaparina (Innhoept®) U/día	Dalteparina (Fragmin®) U/día
Dosis profilácticas				
< 50	20	2 500	3 500	2 500
50-90	40	3 500	4 500	5 000
91-130	60		7 000	7 500
131-170	80		9 000	10 000
> 170	0,6 mg/kg/día		75 U/kg/día	
Alta profilaxis	40 mg/12 h		4 500 U/12 h	
Dosis intermedias				
	1 mg/kg/día	5 000 U/día	8 000 UI/día	7 500 UI/día
Dosis terapéuticas				
	1 mg/kg/12 h	< 50 kg: 5 000 50-70 kg: 7 500 70-100: 10 000 > 100 115 U/kg/día	175 U/kg/día	200 U/kg/día

En mujeres asintomáticas positivas para anticuerpos antifosfolípidos debe considerarse administrar ácido acetilsalicílico (AAS) de 100 mg desde el período preconcepcional hasta el parto, reservando la trombopprofilaxis con HBPM en dosis profilácticas hasta las 6 semanas posparto para casos en los que existan factores de riesgo adicionales de trombosis¹¹.

En pacientes con SAF obstétrico, se recomienda administrar AAS de 100 mg desde el período preconcepcional hasta el parto. Se comenzará con HBPM a dosis profilácticas desde la confirmación del embarazo hasta 6 semanas posparto¹¹.

Las pacientes con SAF trombótico deben realizarse pruebas de embarazo frecuentes y recibir HBPM en lugar de anticoagulantes orales (warfarina o acenocumarol) después de la

confirmación del embarazo. Durante el embarazo, en estas pacientes, se recomienda administrar HBPM más AAS de 100 mg¹¹.

En mujeres con complicaciones recurrentes en el embarazo, a pesar del tratamiento combinado con AAS y heparina a dosis profilácticas, se puede considerar aumentar la dosis de heparina a dosis terapéuticas o añadir hidroxycloquina o prednisona a dosis bajas en el primer trimestre. Se puede considerar el uso de inmunoglobulina intravenosa en casos altamente seleccionados¹⁰.

En publicaciones recientes se ha evaluado la seguridad de los tratamientos antitrombóticos utilizados durante la gestación en las pacientes con SAF y se ha concluido que ni la heparina ni el AAS en monoterapia ni tampoco la terapia combinada aumentan el riesgo de hemorragia durante la gestación. Tampoco se ha registrado un aumento en la tasa de sangrado en el caso de un intervalo corto entre la última dosis de HBPM (menos de 24 h) o AAS (menos de 5 días) y el parto¹². Las dosis de heparina utilizadas en el embarazo se muestran en la tabla 3¹³.

En cuanto a la finalización de la gestación, existe indicación de inducción entre las semanas 40 y 41 a pacientes con SAF obstétrico, sin complicaciones en la actual gestación. Se debe valorar adelantar la finalización del embarazo si existe antecedente de muerte fetal anteparto. Por otro lado, en pacientes con SAF trombótico la inducción del parto está indicada entre las semanas de gestación 39 y 40^{8,10,11}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ruiz-Irastorza G, Crowther M, Branch W, Khamashta MA. Antiphospholipid syndrome. *Lancet* 2010;376(9751):1498-509. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60709-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60709-X).
2. Duarte-García A, Pham MM, Crowson CS, Amin S, Moder KG, Pruthi RK, et al. The Epidemiology of Antiphospholipid Syndrome: A Population-Based Study. *Arthritis Rheumatol* 2019;71(9):1545-52.
3. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006;4(2):295-306.
4. Nalli C, Andreoli L, Pascariello G, Zentilin A, Raffetti E, Martini G, et al. A population study on the prevalence and incidence of vascular primary antiphospholipid syndrome: a new rare disease. *Ann Rheum Dis* 2018;77:1736.
5. Chighizola CB, Andreoli L, Gerosa M, Tincani A, Ruffatti A, Meroni PL. The treatment of anti-phospholipid syndrome: A comprehensive clinical approach. *J Autoimmun* 2018;90:1-27.
6. Gómez-Puerta JA, Cervera R, Espinosa G, Asherson RA, García-Carrasco M, da Costa IP, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome during pregnancy and puerperium: maternal and fetal characteristics of 15 cases. *Ann Rheum Dis* 2007;66(6):740-6.
7. Rodríguez-Pintó I, Moitinho M, Santacreu I, Shoenfeld Y, Erkan D, Espinosa G, et al. CAPS Registry Project Group (European Forum on Antiphospholipid Antibodies). Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS): Descriptive analysis of 500 patients from the International CAPS Registry. *Autoimmun Rev* 2016;15(12):1120-24.
8. Protocolo: Síndrome antifosfolípido y embarazo. Hospital Clinic. Hospital Sant Joan de Déu. Universitat de Barcelona.
9. Lee EE, Jun JK, Lee EB. Management of Women with Antiphospholipid Antibodies or Antiphospholipid Syndrome during Pregnancy. *J Korean Med Sci* 2021;36:e24.
10. Tektonidou mg, Andreoli L, Limper M, Tincani A, Ward MM. Management of thrombotic and obstetric antiphospholipid syndrome: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *RMD Open* 2019;5:e000924. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/rmdopen-2019-000924.21>.
11. Lee EE, Jun JK, Lee EB. Management of Women with Antiphospholipid Antibodies or Antiphospholipid Syndrome during Pregnancy. *J Korean Med Sci* 2021;36(4):e24.
12. Yelnik CM, Lambert M, Drumez E, Le Guern V, Bacri JL, Guerra MM, et al. Bleeding complications and antithrombotic treatment in 264 pregnancies in antiphospholipid syndrome. *Lupus* 2018;27(10):1679-86.
13. Cáliz Cáliz R, Díaz Del Campo Fontecha P, Galindo Izquierdo M, López Longo FJ, Martínez Zamora MÁ, Santamaría Ortiz A, et al. Recomendaciones de la Sociedad Española de Reumatología sobre síndrome antifosfolípido primario. Parte II: síndrome antifosfolípido obstétrico y situaciones especiales. *Reumatología clínica* 2020;16(2 Pt 2):133-48.

Lupus eritematoso sistémico y gestación

15

María Pineda Mateo¹, Virginia Moreira Navarrete²
y Francisco Javier Toyos Sáenz de Miera²

¹UGC de Ginecología y Obstetricia. ²Servicio de Reumatología.
Hospital Virgen Macarena. Sevilla

INTRODUCCIÓN

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune y multisistémica con manifestaciones clínicas diversas de tipo mucocutáneas, hematológicas, afectación renal, neurológica y asociación con fenómenos inmunológicos¹. Los criterios de clasificación vigentes son los de la Liga Europea contra el Reumatismo/Colegio Americano de Reumatología de 2019² (Tabla 1).

En Europa se estima una incidencia anual del 1,8 %, y se observa una mayor prevalencia para las personas de etnia afrocaribeña, así como una mayor frecuencia de afectación en las mujeres para todas las edades y grupos étnicos³.

La mayor prevalencia de la enfermedad en las mujeres, especialmente durante la etapa reproductiva³, hace del LES y el embarazo una situación posible y de alta complejidad que requiere de un manejo multidisciplinario por parte de obstetras y reumatólogos con el objetivo de planificar la gestación y disminuir las posibles complicaciones asociadas^{1,4}. Hay que tener en cuenta que entre el 25 % y el 50 % de los pacientes con LES presentan anticuerpos antifosfolípidos positivos, lo que conlleva mayor riesgo de complicaciones. El síndrome antifosfolípido se presenta en otro capítulo.

El objetivo de esta revisión es repasar la bibliografía más reciente y actualizada acerca del LES y la gestación, dado el impacto directo de la enfermedad sobre la gestación y las posibles complicaciones materno-fetales asociadas.

Tabla 1. Criterios de clasificación del lupus eritematoso sistémico

Solo se consideran estos criterios en los pacientes si tienen un ANA positivo $\geq 1:80$. No es necesario que se cumplan de forma simultánea. Solo se debe utilizar la puntuación del criterio de mayor peso dentro de un solo dominio. El lupus eritematoso sistémico (LES) debe ser la explicación más probable para cada criterio. A cada criterio se le asigna un valor de 2 a 10. Si la puntuación del paciente es 10 o más, y se cumple al menos un criterio clínico, la enfermedad se clasifica como LES

Dominios clínicos

General: • Fiebre (> 38 °C)	2
Hematológico: • Leucopenia (< 4 000/mcl) • Trombocitopenia grave (recuento de plaquetas < 100 000/mcl) • Hemólisis autoinmunitaria*	3 4 4
Neuropsiquiátricos: • Delirio • Psicosis • Convulsión (generalizada o parcial/focal)	2 3 5
Mucocutáneos: • Alopecia no cicatricial** • Úlceras orales** • Lupus eritematoso cutáneo subagudo o lupus eritematoso discoide • Lupus cutáneo agudo	2 2 4 6
Serosa: • Derrame pleural o pericárdico • Pericarditis aguda	5 6
Musculoesquelético: • Compromiso conjunto***	6
Renal: • Proteinuria (> 0,5 g/24 h) • Biopsia renal de clase II o nefritis lúpica (NL) V • Biopsia renal de clase III o NL IV	4 8 10

Continúa

Tabla 1. Criterios de clasificación del lupus eritematoso sistémico (cont.)**Dominios inmunitarios**

Anticuerpos antifosfolípidos: <ul style="list-style-type: none"> • Anticuerpos anticardiolipina o • Anticuerpos antiglicoproteína 1 β2 o • Anticoagulante lúpico 	2
Proteínas del complemento: <ul style="list-style-type: none"> • Bajo C3 o bajo C4 • Bajo C3 y bajo C4 	3 4
Anticuerpos específicos de LES: <ul style="list-style-type: none"> • Anticuerpo anti-ADN bicatenario o • Anticuerpo anti-Smith 	6

* Evidencia de hemólisis autoinmunitaria (como la presencia de reticulocitosis, haptoglobina baja, bilirrubina indirecta elevada, lactato deshidrogenasa elevada) y prueba positiva de antiglobulina directa (de Coombs directa).

** Este criterio puede observarse durante la exploración física o la revisión de una fotografía.

*** El compromiso articular se define como una sinovitis que involucra ≥ 2 articulaciones caracterizada por edema o derrame o dolor a la palpación en ≥ 2 articulaciones y al menos 30 min de rigidez matutina.

ENFERMEDAD Y GESTACIÓN**Evaluación preconcepcional**

Un gran estudio multicéntrico de cohorte prospectivo que incluyó a 385 pacientes embarazadas con LES con enfermedad inactiva o leve-moderada en el momento de la concepción encontró que el 81 % de las mujeres tuvieron embarazos sin complicaciones y que en aquellas sin factores de riesgo específicos (uso de antihipertensivos, trombocitopenia y presencia de anticoagulante lúpico) los resultados fueron favorables. Sin embargo, las tasas de resultados adversos en pacientes con factores de riesgo llegaron al 58 % y la mortalidad fetal y neonatal fue del 22 %⁵. En otro gran estudio que incluyó 267 embarazos se encontró que la alta actividad durante la gestación provoca un aumento de partos pretérmino y una disminución del número de nacidos vivos y casi una cuarta parte de estos embarazos resultan en pérdida fetal⁶. Por tanto, es fundamental la planificación de la gestación en este grupo de mujeres, con el objetivo de conseguir un estado de inactividad^{7,8} con fármacos compatibles con el embarazo durante al menos 6 meses antes de que intenten concebir. Los fármacos permitidos durante el embarazo se indican en la tabla 2^{7,8}.

Tabla 2. Compatibilidad durante el embarazo y la lactancia de los fármacos usados en el tratamiento del lupus eritematoso sistémico

Fármacos	Preconcepcional	1. ^{er} trimestre	2. ^o y 3. ^{er} trimestres	Lactancia	Recomendaciones
Analgésicos/antiinflamatorios					
Paracetamol	Sí	Sí	Sí	Sí	Evitar AINE e inhibidores de COX2 a partir de la semana 32 por cierre del conducto arterioso
AINE	Sí	Sí	Sí/No*	Sí	
Inhibidores de la ciclooxigenasa 2 (COX2)	No	No	No	Sí	
Corticosteroides					
Prednisona	Sí	Sí	Sí	Sí	Utilizar a la menor dosis posible
Metilprednisolona	Sí	Sí	Sí	Sí	
Betametasona	No	No	No/Sí	Sí	
Dexametasona	No	No	No/Sí	Sí	
Bisfosfonatos	Sin datos	Sin datos	Sin datos	Sin datos	
Antipalúdicos	Sí	Sí	Sí	Sí	
FAME/Inmunosupresores					
Metotrexato (MTX)	No	No	No	Sí**	Suspender MTX y LFN 3 meses antes. En el caso de la LFN, se debe hacer lavado con colestiramina.
Leflunomida (LFN)	No	No	No	Sí**	Suspender MMF 6 semanas antes. Con el uso de CyA y tacrólimus, monitorizar las cifras de presión arterial, función renal y niveles del fármaco
Azatioprina	Sí	Sí	Sí	Sí	
Micofenolato (MMF)	No	No	No	Sí*	
Ciclofosfamida	No	No	No	No	
Ciclosporina (CyA)	Sí	Sí	Sí**	Sí**	
Tacrólimus	Sí	Sí	Sí**	Sí**	
Inmunoglobulinas i.v.	Sí	Sí	Sí	Sí	+/- Profilaxis TE

Biológicos	No	No	No	Sin datos	RTX se suspenderá al menos 6-12 meses antes
Belimumab	No	No	No	Sí	Certolizumab y adalimumab incluyen modificaciones en la ficha técnica sobre seguridad en embarazo y lactancia
Rituximab (RTX)	No	No	No	Sin datos	
Abatacept	Sí	Sí	Sí/No	Sí	
Antagonistas del TNF	Sí	Sí	Sí/No	Sí	
Certolizumab pegol	Sí	Sí	Sí/No	Sí	
Adalimumab	Sí	Sí	Sí/No	Sí	
Antiangregantes/ anticoagulantes					
AAS (≤ 100 mg)	Sí	Sí	Sí	Sí	Suspender clopidogrel al menos 1 semana antes del parto
Clopidogrel	Sí	Sí	Sí	Sin datos	
Heparina de bajo peso molecular	No	Sí	Sí	Sí	
Cumarínicos	No	No	No	No	
Rivaroxabán					
Agentes anti-HTA					
Metildopa	Sí	Sí	Sí	Sí	Usar preferentemente labetalol
Betabloqueantes	Sí	Sí	Sí	Sí	Usar atenolol con precaución durante embarazo y lactancia
Nifedipina	Sí	Sí	Sí	Sí	
Hidralazina	Sí	Sí	Sí	Sí	
Hidroclorotiazida	Sí	Sí	Sí	Sí	
IECA/ARA	No	No	No	Sí/No	

AAS: ácido acetilsalicílico; AINE: antiinflamatorios no esteroideos; ARA: antagonistas de los receptores de angiotensina; IECA: inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina.

La evaluación previa debería incluir la actividad de la enfermedad y la afectación orgánica, el estado de hipercoagulabilidad o los trastornos médicos concurrentes que puedan afectar al resultado de la gestación, así como revisar los antecedentes obstétricos. Se debe informar a las pacientes de los posibles riesgos y de que la suspensión de los fármacos para el control de la enfermedad puede conducir a brote y complicaciones en el embarazo.

Existe una serie de marcadores descritos que deben evaluarse antes de lograr la gestación, ya que su presencia se asocia con alta probabilidad de complicaciones. Por ello, es recomendable la determinación preconcepcional de los anticuerpos anti-Ro/SSA, anti-LA/SSB y antifosfolípidos⁷. Otros marcadores como los niveles de C3, C4 y anti-ADN también son útiles. Además, se recomienda una determinación tiroidea, dada la alta prevalencia de hipotiroidismo asociado al LES y la asociación existente entre los anticuerpos tiroideos y el riesgo de aborto y parto pretérmino⁸.

Las pacientes con enfermedad activa, especialmente aquellas con nefritis lúpica (NL), deben posponer el embarazo hasta que la enfermedad esté controlada y también otras situaciones como hipertensión pulmonar grave, enfermedad pulmonar restrictiva grave, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal crónica o ictus reciente contraindicarían la gestación⁸⁻¹⁰.

Cómo afecta el LES a la gestación

La gestación en una paciente afectada de LES debe considerarse de alto riesgo obstétrico. Un gran estudio que incluyó 13 555 embarazos reveló que las mujeres con LES tienen de dos a cuatro veces más complicaciones obstétricas, incluido trabajo de parto prematuro, cesárea no planificada, restricción del crecimiento fetal, preeclampsia y eclampsia. También afrontan mayores riesgos de trombosis, infecciones, trombocitopenia y necesidad de transfusión¹¹. En los últimos años parece existir una tendencia a la disminución de complicaciones en el embarazo de mujeres con LES, aunque estas siguen siendo más altas que en mujeres sin la enfermedad¹². Las gestantes con enfermedad lúpica tienen un riesgo incrementado de situaciones como:

- **Preeclampsia (PE):** la preeclampsia se caracteriza por la nueva aparición de hipertensión y proteinuria o la nueva aparición de hipertensión más una disfunción orgánica significativa con o sin proteinuria. En este contexto, establecer el diagnóstico diferencial entre la NL y la preeclampsia puede ser todo un desafío, dadas las similitudes clínicas y la mayor prevalencia de preeclampsia en las gestantes con LES, que llega a ser del 20%⁷ en comparación con el 5% en la población general¹³. Además, es posible que una mujer embarazada con LES experimente tanto la activación de la NL como preeclampsia de manera simultánea. Las manifestaciones comunes son el deterioro de la función renal, la proteinuria, la hipertensión arterial y la plaquetopenia. El incremento del ácido úrico y de las enzimas hepáticas, características de la preeclampsia, o los niveles disminuidos del complemento y de los leucocitos que caracterizan el brote de LES, pueden ser marcadores útiles en el diagnóstico diferencial^{7,14}. En la tabla 3 se muestran características que pueden ayudar a diferenciar las dos entidades.

- Parto pretérmino: es la complicación obstétrica más frecuente que afecta hasta a un tercio de estas pacientes⁷. La mayor actividad de la enfermedad, la NL, así como la hipertensión arterial, la afectación tiroidea, el uso excesivo de prednisona y los niveles elevados de ácido úrico son factores de riesgo descritos para esta situación^{7,15}.
- Pérdida gestacional: el riesgo de aborto está relacionado con la presencia de anticuerpos antifosfolípidos, que pueden estar presentes hasta en el 50 % de estas mujeres⁷.
- Crecimiento intrauterino retardado (CIR): la presencia de anticuerpos antifosfolípidos se ha asociado con CIR y parto prematuro¹⁶. Por otro lado, situaciones de inestabilidad como insuficiencia renal o LES activo son factores de riesgo para CIR¹⁷.

Tabla 3. Características diferenciales entre la preeclampsia y la nefritis lúpica

	Preeclampsia	Nefritis lúpica
Afectación renal	Proteinuria Aumento de cifras de creatinina	Proteinuria + hematuria, leucocituria, cilindros
Trombocitopenia	Frecuente	Menos frecuente
Afectación hepática	Frecuente	No
Hiperuricemia	Frecuente	No
Momento de aparición	A partir de la semana 20	Antes de la semana 20
Complemento	Normal/alto	Bajo/decreciente

Cómo afecta el embarazo al LES

La mayoría de los autores coinciden en que la gestación favorece la aparición de brote lúpico^{1,4,7}. Se estima una prevalencia durante el curso de la gestación del 25-65 %¹. No obstante, la mayoría son brotes leves que pueden simular la sintomatología propia de la gestación. Se ha evidenciado que la presencia de enfermedad activa previa al embarazo y la NL son los principales factores predictores de estas exacerbaciones^{1,7}. También parecen tener más riesgo las pacientes primigrávidas¹⁸ y aquellas que suspenden la medicación durante el embarazo, especialmente la hidrocicloroquina¹⁹. Por el contrario, para las pacientes con enfermedad inactiva los 6 meses previos y sin afectación renal, la probabilidad de los brotes en la gestación se reduce considerablemente¹.

Se han elaborado unos índices de actividad de LES específicos para la gestación que se recogen en la tabla 4²⁰.

Tabla 4. Evaluación de la actividad de la enfermedad durante el embarazo en mujeres con lupus eritematoso sistémico

Considerar los cambios fisiológicos de la gestación	Cansancio Artralgias Mialgias Edema de partes blandas Melasma, eritema facial Anemia Trombocitopenia Aumento de la velocidad de sedimentación globular Aumento de la tasa de filtración glomerular Aumento de las concentraciones séricas de C3/C4
Considerar posibles complicaciones de la gestación	Preeclampsia Infección
Evaluar la actividad del lupus eritematoso sistémico (LES)	Utilizar índices de actividad de LES específicos para el embarazo (SLEPDAI, LAI-P, BILAG2004-P, <i>modified SELENA-SLEDAI flare index</i>) Establecer una frecuencia de seguimiento periódica y multidisciplinaria
Evaluar la función renal	Urea y creatinina en sangre, orina de 24 h
Marcadores serológicos maternos (C3, C4, títulos de anti-dsADN)	Cambios en los niveles de complementos (especialmente el incremento $\geq 25\%$) y/o aumento de anti-dsADN

Cómo afecta el LES al recién nacido

Además de las complicaciones previamente descritas en el texto, la situación clínica más característica en el recién nacido es el lupus neonatal (LN), una enfermedad autoinmune infrecuente considerada un modelo de autoinmunidad pasiva por el paso transplacentario de autoanticuerpos IgG anti-SSA/Ro o anti-SS/La maternos por receptores trofoblásticos a la circulación fetal²¹. La afectación cutánea es la más frecuente. Aunque las lesiones pueden estar presentes al nacimiento, suelen aparecer tras algunos días o en las primeras semanas de vida, y en muchos lactantes son desencadenadas o exacerbadas por la exposición solar²². El síndrome puede presentarse además con afectación hepática y citopenias hematológicas, y en ocasiones puede complicarse con miocardiopatía, bloqueo cardíaco congénito e *hydrops* fetal^{7,23}.

El bloqueo cardíaco completo congénito es la situación más temida. Sucede en el 2% de las gestantes con anticuerpos anti-SSA/Ro o anti-SS/La¹ y conlleva el fallecimiento en el 20% de los casos. Entre los supervivientes, el 70% precisarán marcapasos¹. Es importante tener en cuenta que el riesgo aumenta cuando en embarazos previos el recién nacido ha presentado LN, ya sea con manifestaciones cutáneas exclusivas o cardíacas^{24,25}.

SEGUIMIENTO

Es fundamental un manejo multidisciplinario entre obstetras y reumatólogos. El seguimiento de estas pacientes debe realizarse en unidades de medicina materno-fetal que permitan un manejo conjunto y periódico. Ocasionalmente se puede requerir la presencia de un nefrólogo y cardiólogo pediátrico⁷.

Durante el primer trimestre, además de los controles protocolizados de la gestación, hay que recomendar la toma de presión arterial domiciliaria y prestar atención a la sintomatología de la paciente para determinar la actividad de la enfermedad. Se recomienda una determinación de laboratorio durante el primer trimestre que incluya un hemograma completo, perfil renal, hepático y tiroideo, y la determinación de anticuerpos anti-ADN y complemento si la determinación previa es anterior a 3 meses, anticuerpos anti-SSA/Ro o anti-SS/La y anticuerpos antifosfolípidicos⁷.

Debido al riesgo de lupus cutáneo neonatal o bloqueo cardíaco congénito completo se recomienda una ecocardiografía fetal a las 16 semanas de gestación en las pacientes con anticuerpos anti-SSA/Ro y/o anti-SSB/La²⁶. Actualmente no existen protocolos estandarizados ni marcadores útiles para prevenir el riesgo de bloqueo asociado a la positividad de estos marcadores. La tendencia actual es controlar la frecuencia cardíaca fetal y realizar ecocardiogramas seriados, sobre todo entre las 18 y 24 semanas, cuando esta situación se hace más frecuente. Además, en todos los casos se realizará un ECG posnatal para confirmar normalidad¹.

El control gestacional recomendado a partir del primer trimestre se lleva a cabo mediante visitas sucesivas a la Unidad de Medicina Materno-Fetal cada 4 semanas⁷. A partir de la semana 36 se recomienda disminuir el tiempo entre visitas, estableciéndose cada 1-2 semanas hasta la semana 39 y posteriormente semanal hasta el parto.

Es fundamental descartar complicaciones asociadas como PE, diabetes o CIR. No obstante, la frecuencia de las ecografías debe adaptarse en función de la presencia de complicaciones maternas y la actividad de la enfermedad^{5,27}. En la tabla 5 se muestra el algoritmo de seguimiento propuesto para estas pacientes.

En cuanto al control de la actividad de la enfermedad, un reumatólogo debe evaluar a las mujeres al menos una vez cada trimestre, y con mayor frecuencia si tienen LES activo, así como una visita al mes del parto para valorar exacerbaciones.

Tabla 5. Propuesta de seguimiento en el embarazo**Visitas cada 4 semanas hasta la semana 34**

Semanas 6-8 → Primera visita	Comprobar actividad cardíaca Analítica 1.º trimestre → <ul style="list-style-type: none"> • Control renal • Perfil hepático • Perfil tiroideo • Anticuerpos anti-dsADN y complemento si > 3 meses • Anticuerpos anti-Ro/anti-La • Anticuerpos antifosfolípidos
Semana 12	Eco 1.º trimestre + Doppler arterias uterinas Analítica 1.º trimestre
Semana 16	Ecocardiografía si anti-Ro y/o anti-La positivos
Semana 20	Ecografía morfológica y Doppler arterias uterinas Analítica 2.º trimestre → <ul style="list-style-type: none"> • Control renal • Perfil hepático • Anticuerpos anti-dsADN y complemento
Semanas 24-25	Biometría fetal; resultado analítica 2.º trimestre
Semanas 29-30	Biometría fetal + Doppler arterias uterinas Solicitar analítica 3.º trimestre → <ul style="list-style-type: none"> • Control renal • Perfil hepático • Anticuerpos anti-dsADN y complemento
Semana 34	Biometría fetal Resultado de la analítica 3.º trimestre

Visitas cada 2 semanas hasta la semana 38

Semana 36	Biometría fetal Registro cardiotocográfico (RCTG)
Semana 38	Biometría fetal RCTG

Semanal hasta las 40 semanas con RCTG**Finalización de la gestación en ausencia de complicaciones en las semanas 40-41**

TRATAMIENTO

Manejo terapéutico

Se recomienda iniciar el tratamiento con hidroxicloroquina (hasta 5 mg/kg/día) desde el momento preconcepcional y mantenerlo durante toda la gestación para controlar la enfermedad y prevenir los brotes durante este período^{29,30}. Además, se ha observado que ejerce un papel beneficioso en la reducción del bloqueo cardíaco congénito en pacientes con anticuerpos anti-SSA/Ro y anti-SSB/La^{31,32}. Cuando se requiera tratamiento inmunosupresor, los fármacos permitidos son azatioprina y tacrólimus⁸. El tratamiento con azatioprina y corticosteroides puede mantenerse durante la gestación a la dosis mínima posible para el control de la enfermedad. Sin embargo, fármacos como metotrexato, micofenolato y ciclofosfamida han demostrado su efecto teratogénico y, por tanto, están contraindicados en la gestación. Con respecto a belimumab y rituximab, los datos disponibles son limitados para recomendar su uso en gestantes¹ (v. Tabla 2).

Durante el brote de LES, particularmente de artritis, puede recomendarse el tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos (AINE) siempre antes de las 32 semanas de gestación¹. En ocasiones, en los brotes moderados puede ser necesario administrar glucocorticoides a dosis altas, inmunoglobulina intravenosa y plasmaféresis³³⁻³⁵ (v. Tabla 2).

Por otro lado, se recomienda suplementar a las gestantes con 1 g de calcio y 400 UI de vitamina D al día durante el embarazo y la lactancia, dada la asociación con mayor actividad de la enfermedad y peores resultados obstétricos¹. Asimismo, se recomienda realizar cribado de PE mediante una combinación de diferentes factores de riesgo, como características maternas, antecedentes obstétricos y marcadores bioquímicos y biofísicos, incluyendo Doppler uteroplacentario, para el cálculo de riesgo específico en el primer trimestre e iniciar tratamiento con ácido acetilsalicílico (150 mg/día) antes de las 16 semanas en las gestantes con alto riesgo de desarrollarla. En caso de que el cribado no esté disponible, puede realizarse en función de factores de riesgo. Actualmente todas las recomendaciones internacionales indican que las pacientes con LES y síndrome antifosfolípido son consideradas de alto riesgo y tienen indicación de profilaxis, como se recoge en la tabla 6³⁶⁻³⁸. Si se requiere un tratamiento antihipertensivo, labetalol será el fármaco de elección⁸. El tratamiento del LN es controvertido y no hay evidencias sólidas a favor y en contra. En aquellos casos en que se detecte un intervalo PR prolongado se recomienda administrar corticosteroides fluorados para prevenir el progreso a un bloqueo completo.

Tabla 6. Factores de riesgo de preeclampsia

Factores de alto riesgo	ACOG/SMFM/USPSTF	AGRADABLE	ISSHP
Historia de enfermedad hipertensiva en un embarazo anterior		X	
Historia de preeclampsia en un embarazo anterior	X		X
Hipertensión crónica	X	X	X
Diabetes pregestacional tipo 1/tipo 2	X	X	X
Enfermedad renal crónica	X	X	X
Enfermedad autoinmune (LES o APS)	X	X	X
Embarazo multifetal	X		
IMC antes del embarazo > 30 kg/m ²			X
Tecnología de reproducción asistida			X
Combinaciones de múltiples factores de riesgo moderado	X		

Factores de riesgo moderados

Nuliparidad	X	X	X
Familiar de primer grado con preeclampsia	X	X	
Embarazo multifetal		X	X
Mayor intervalo de embarazo de 10 años	X	X	
IMC >30 kg/m ²	X		
IMC > 35 kg/m ² en la primera visita prenatal		X	
Edad ≥ 35 años	X		

Continúa

Tabla 6. Factores de riesgo de preeclampsia (cont.)

Edad > 40 años		X	X
Raza negra (como indicador del racismo subyacente)	X		
Bajos ingresos	X		
Fertilización <i>in vitro</i>	X		
Factores de antecedentes personales (p. ej., bajo peso al nacer o tamaño pequeño para la edad gestacional, resultado adverso de embarazos previos)	X		
Abruptio, muerte fetal o restricción del crecimiento fetal en un embarazo anterior			X

ACOG: American College of Obstetricians and Gynecologists; IMC: índice de masa corporal; ISSHP: Sociedad Internacional para el Estudio de la Hipertensión en el Embarazo; LES: lupus eritematoso sistémico; SMFM: Sociedad de Medicina Materno-Fetal; USPSTF: Grupo de Trabajo de Servicios Preventivos de EE. UU.

Indicaciones de finalizar la gestación

En gestantes con buen control de la enfermedad y ausencia de complicaciones asociadas, la finalización electiva de la gestación no ha mostrado beneficios^{5,40}. En caso de complicaciones obstétricas como PE o CIR, habrá que considerar finalizar la gestación según los protocolos específicos para cada situación.

Manejo terapéutico en el parto y puerperio

La lactancia materna está recomendada en pacientes con LES. Además, el uso de la mayoría de los fármacos como hidroxiclороquina, azatioprina, metotrexato y prednisona es seguro durante la lactancia^{34,35}. Los fármacos contraindicados en las mujeres lactantes son micofenolato, ciclofosfamida y leflunomida⁷ (v. Tabla 2).

Por otro lado, el momento del parto y puerperio son dos situaciones de riesgo para el desarrollo de trombosis y de un brote de actividad del LES. El tratamiento profiláctico con heparina de bajo peso molecular está indicado en:

- Pacientes con LES, sin anticuerpos antifosfolípidos (AAF) y presencia de algún factor de riesgo adicional de trombosis (edad > 35 años, obesidad, tabaquismo, presencia de grandes venas varicosas, trombofilias asociadas, multiparidad, embarazo múltiple, desarrollo de PE o parto por cesárea) desde el ingreso y hasta 7 días posparto.
- Para las pacientes con LES y AAF se recomienda mantener el tratamiento con heparina a dosis profilácticas durante 6 semanas posparto³⁹.

BIBLIOGRAFÍA

1. Dalal DS, Patel KA, Patel MA. Systemic Lupus Erythematosus and Pregnancy: A Brief Review. *J Obstet Gynaecol India* 2019;69(2):104-9. doi: 10.1007/s13224-019-01212-8.
2. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, Brinks R, Mosca M, Ramsey-Goldman R, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2019;78(9):1151-9.
3. Stojan G, Petri M. Epidemiology of systemic lupus erythematosus: an update. *Curr Opin Rheumatol* 2018;30(2):144-50. doi: 10.1097/BOR.0000000000000480.
4. Petri M, Daly RP, Pushparajah DS. Healthcare costs of pregnancy in systemic lupus erythematosus: retrospective observational analysis from a US health claims database. *J Med Econ* 2015;18(11):967-73. doi: 10.3111/13696998.2015.1066796.
5. Buyon JP, Kim MY, Guerra MM, Laskin CA, Petri M, Lockshin MD, et al. Predictors of Pregnancy Outcomes in Patients with Lupus: A Cohort Study. *Ann Intern Med* 2015;163(3):153-63.
6. Clowse ME, Magder LS, Witter F, Petri M. The impact of increased lupus activity on obstetric outcomes. *Arthritis Rheum* 2005;52(2):514-21.
7. Dao KH, Bermas BL. Systemic Lupus Erythematosus Management in Pregnancy. *Int J Womens Health* 2022;14:199-211. doi: 10.2147/IJWH.S282604.
8. Petri M. Pregnancy and Systemic Lupus Erythematosus. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2020;64:24-30. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2019.09.002.
9. Abarientos C, Sperber K, Shapiro DL, Aronow WS, Chao CP, Ash JY. Hydroxychloroquine in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis and its safety in pregnancy. *Expert Opin Drug Saf* 2011;10(5):705-14. doi: 10.1517/14740338.2011.566555.
10. Fanouriakis A, Tziolos N, Bertsias G, Boumpas DT. Update on the diagnosis and management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2021;80(1):14-25. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218272.
11. Clowse ME, Jamison M, Myers E, James AH. A national study of the complications of lupus in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199(2):127.e1-127.e1276.
12. Mehta B, Luo Y, Xu J, Sammaritano L, Salmon J, Lockshin M, et al. Trends in Maternal and Fetal Outcomes Among Pregnant Women with Systemic Lupus Erythematosus in the United States: A Cross-sectional Analysis [corrección publicada en *Ann Intern Med* 2023;176(3):432]. *Ann Intern Med* 2019;171(3):164-71.
13. Abalos E, Cuesta C, Grosso AL, Chou D, Say L. Global and regional estimates of preeclampsia and eclampsia: a systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013;170(1):1-7.

14. Bellos I, Pergialiotis V, Loutradis D, Daskalakis G. The prognostic role of serum uric acid levels in preeclampsia: A meta-analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2020;22(5):826-34. doi: 10.1111/jch.13865.
15. Clowse ME, Wallace DJ, Weisman M, James A, Criscione-Schreiber LG, Pisetsky DS. Predictors of preterm birth in patients with mild systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2013;72(9):1536-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202449.
16. Gomez-Puerta JA, Cervera R. Diagnosis and classification of the antiphospholipid syndrome. *J Autoimmun* 2014;48-49:20-25. doi: 10.1016/j.jaut.2014.01.006.
17. Bundhun PK, Soogund MZS, Huang F. Impact of systemic lupus erythematosus on maternal and fetal outcomes following pregnancy: A meta-analysis of studies published between years 2001-2016. *J Autoimmun* 2017;79:17-27. doi: 10.1016/j.jaut.2017.02.009.
18. Saavedra MA, Sánchez A, Morales S, Navarro-Zarza JE, Ángeles U, Jara LJ. Primigravida is associated with flare in women with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2015;24(2):180-5.
19. Clowse ME, Magder L, Witter F, Petri M. Hydroxychloroquine in lupus pregnancy. *Arthritis Rheum* 2006;54(11):3640-7.
20. Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA, Gordon C, et al. Measuring systemic lupus erythematosus activity during pregnancy: validation of the lupus activity index in pregnancy scale. *Arthritis Rheum* 2004;51(1):78-82. doi: 10.1002/art.20081.
21. Buyon JP. Neonatal lupus syndromes. In: Lahita RG, editor. *Systemic lupus erythematosus*. 3rd ed. San Diego: Academic Press; 1999. p. 337-59.
22. Lee LA. Transient autoimmunity related to maternal autoantibodies: neonatal lupus. *Autoimmun Rev* 2005;4(4):207-13.
23. Vanoni F, Lava SAG, Fossali EF, Cavalli R, Simonetti GD, Bianchetti mg, et al. Neonatal Systemic Lupus Erythematosus Syndrome: a Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol* 2017;53(3):469-76. doi: 10.1007/s12016-017-8653-0.
24. Izmirly PM, Llanos C, Lee LA, Askanase A, Kim MY, Buyon JP. Cutaneous manifestations of neonatal lupus and risk of subsequent congenital heart block. *Arthritis Rheum* 2010;62(4):1153-7.
25. Llanos C, Izmirly PM, Katholi M, Clancy RM, Friedman DM, Kim MY, et al. Recurrence rates of cardiac manifestations associated with neonatal lupus and maternal/fetal risk factors. *Arthritis Rheum* 2009;60(10):3091-7.
26. Hon KL, Leung AK. Neonatal lupus erythematosus. *Autoimmune Dis* 2012;2012:301274. doi: 10.1155/2012/301274.
27. Andreoli L, Bertsias GK, Agmon-Levin N, Brown S, Cervera R, Costedoat-Chalumeau N, et al. EULAR recommendations for women's health and the management of family planning, assisted reproduction, pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* 2017;76(3):476-85. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209770.
28. Alfirevic Z, Stampalija T, Gyte GM. Fetal and umbilical Doppler ultrasound in high-risk pregnancies. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;2013(11):CD007529. Publicado el 12 de noviembre de 2013. doi: 10.1002/14651858.CD007529.pub3.
29. Levy RA, Vilela VS, Cataldo MJ, Ramos RC, Duarte JL, Tura BR, et al. Hydroxychloroquine (HCQ) in lupus pregnancy: double-blind and placebo-controlled study. *Lupus* 2001;10(6):401-4. doi: 10.1191/096120301678646137.
30. Koh JH, Ko HS, Kwok SK, Ju JH, Park SH. Hydroxychloroquine and pregnancy on lupus flares in Korean patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2015;24(2):210-7. doi: 10.1177/0961203314555352.
31. Izmirly PM, Costedoat-Chalumeau N, Pisoni CN, Khamashta MA, Kim MY, Saxena A, et al. Maternal use of hydroxychloroquine is associated with a reduced risk of recurrent anti-SSA/Ro-antibody-associated cardiac manifestations of neonatal lupus. *Circulation* 2012;126(1):76-82. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.089268.

32. Izmirly PM, Kim MY, Llanos C, Le PU, Guerra MM, Askanase AD, et al. Evaluation of the risk of anti-SSA/Ro-SSB/La antibody-associated cardiac manifestations of neonatal lupus in fetuses of mothers with systemic lupus erythematosus exposed to hydroxychloroquine. *Ann Rheum Dis* 2010;69(10):1827-30. doi: 10.1136/ard.2009.119263.
33. Götestam Skorpén C, Hoeltzenbein M, Tincani A, Fischer-Betz R, Elefant E, Chambers C, et al. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Ann Rheum Dis* 2016;75(5):795-810. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208840.
34. Abou-Nassar K, Karsh J, Giulivi A, Allan D. Successful prevention of thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) relapse using monthly prophylactic plasma exchanges throughout pregnancy in a patient with systemic lupus erythematosus and a prior history of refractory TTP and recurrent fetal loss. *Transfus Apher Sci* 2010;43(1):29-31. doi: 10.1016/j.transci.2010.05.002.
35. Noviani M, Wasserman S, Clowse ME. Breastfeeding in mothers with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2016;25(9):973-9. doi: 10.1177/0961203316629555.
36. American College of Obstetricians and Gynecologists y Sociedad de Medicina Materno-Fetal. Uso de aspirina en dosis bajas para la prevención de la preeclampsia y la morbilidad y mortalidad relacionadas [Aviso para la práctica]; 2021. (Reafirmado en octubre de 2022.)
37. Instituto Nacional para la Excelencia en Salud y Atención. Hipertensión en el embarazo: diagnóstico y tratamiento. directriz NICE 2019;133:1.
38. Magee LA, Brown MA, Hall DR, et al. Recomendaciones de clasificación, diagnóstico y tratamiento de la Sociedad Internacional para el Estudio de la Hipertensión en el Embarazo de 2021 para la práctica internacional. *Hipertensión durante el embarazo* 2022;27:148.
39. Flint J, Panchal S, Hurrell A, van de Venne M, Gayed M, Schreiber K, et al. BSR and BHPR guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding-Part I: standard and biologic disease modifying anti-rheumatic drugs and corticosteroids. *Rheumatology (Oxford)* 2016;55(9):1693-7. doi: 10.1093/rheumatology/kev404.
40. Yamamoto Y, Aoki S. Systemic lupus erythematosus: strategies to improve pregnancy outcomes. *Int J Womens Health* 2016;8:265-72. Publicado el 8 de julio de 2016. doi: 10.2147/IJWH.S90157.

Manuel Lozano Vidal¹, Eva Carmona Domínguez¹
y Sara Eichau Madueño²

¹UGC de Ginecología y Obstetricia. ²Responsable de la Unidad CSUR de Esclerosis Múltiple.

Hospital Virgen Macarena. Sevilla

INTRODUCCIÓN

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad inflamatoria y neurodegenerativa del sistema nervioso central (SNC) cuya etiología es desconocida¹. Su clínica es heterogénea, puede dar cualquier síntoma de afectación del SNC y es más frecuente la clínica visual, motora o sensitiva¹.

La prevalencia global de la EM se estima en 33/100 000 habitantes², a pesar de que está aumentando en los últimos años³. La prevalencia varía en función de la latitud⁴, Europa tiene la más alta con 140/1 000 000 personas afectadas, mientras que África subsahariana presenta la más baja, estimada en 2,1/1 000 000 habitantes². La frecuencia de la EM en mujeres es 2-3 veces mayor que en hombres⁵. Se diagnostica sobre todo entre los 20 y los 45 años, en una etapa fértil de la población. La mayoría de las mujeres con EM pueden tener embarazos seguros e hijos sanos.

El tratamiento de la enfermedad está en constante investigación y desarrollo. Se basa en dos pilares fundamentales. El primero de ellos es el tratamiento agudo de los brotes o recaídas de la enfermedad basado en corticoesteroides, plasmaféresis o inmunoglobulinas intravenosas^{1,6}. El segundo pilar es el tratamiento modificador de la enfermedad (TME), que ha demostrado ser capaz de alterar positivamente su curso¹ para evitar brotes y nuevas lesiones cerebrales y/o medulares. Se basa fundamentalmente en fármacos inmunomoduladores e inmunodepresores¹. El creciente número

de TME disponibles –algunos con potencial teratogénico–, junto con el avance hacia un tratamiento eficaz precoz, ha incrementado el grado de complejidad en la planificación familiar.

El efecto que el embarazo y la EM tienen uno sobre otro ha sido objeto de numerosos trabajos a lo largo de los últimos años, a veces contradictorios.

Los neurólogos y las pacientes suelen confiar en una remisión relativa de la actividad de la enfermedad de la EM. Sin embargo, los cambios inmunitarios del embarazo no son suficientes para proteger de una reactivación grave de la enfermedad a las mujeres que se retiran de los TME, como natalizumab o fingolimod. Es importante destacar que el riesgo de recaída posparto ha disminuido en los últimos años, de entre un 14 % y un 31 % de mujeres que recaen en los 3 meses posparto en cohortes modernas (2010 y posteriores) e históricas (antes de 2004), respectivamente.

El objetivo de este trabajo es conocer cómo el embarazo modifica el curso de la enfermedad, de qué manera la enfermedad modifica el curso del embarazo, cuán seguros son los tratamientos durante la gestación, así como los consensos obstétricos actuales al respecto.

ENFERMEDAD Y GESTACIÓN

Consulta preconcepcional

Las pacientes que padecen enfermedades crónicas y tienen deseo gestacional deben ser objeto de atención por parte del sistema sanitario con el fin de informar y asesorar, así como conseguir un estado óptimo de la gestante previo a la concepción⁷.

La consulta preconcepcional es fundamental en pacientes con EM. En esta deben formar parte un neurólogo y un obstetra expertos en la materia. Los objetivos de dicha consulta son: proporcionar recomendaciones generales sobre la gestación, informar sobre los efectos que el embarazo tiene sobre la enfermedad y la necesidad de adaptar el TME durante la gestación⁸.

En las gestantes con EM resulta de vital importancia el abandono del hábito tabáquico, mantener una correcta higiene del sueño y suplementar con vitamina D, además del complejo multivitamínico habitual durante la gestación⁹. La dosis de vitamina D recomendada se encuentra entre 1 000 y 2 000 UI/día⁹.

Se aconseja el abandono del TME desde que el deseo genésico está presente y no se utilizan métodos anticonceptivos, aunque esto es objeto de debate debido a la posibilidad de un período hasta la concepción demasiado largo⁴. La reintroducción del TME también es objeto de debate, ya que algunos autores defienden que se haga tras la lactancia materna¹⁰, mientras que otros propugnan su reintroducción tras el parto¹¹.

Cómo afecta el embarazo al curso de la enfermedad

La actividad de la enfermedad es menor durante la gestación y aumenta en el posparto, sin embargo no se ha notificado un aumento de la discapacidad posparto^{9,10,12-15}.

En general, el riesgo de recaídas durante el embarazo es bajo. Se ha observado que las pacientes tratadas con TME de alta intensidad (natalizumab o fingolimod) que abandonaron su tratamiento durante el embarazo sufrieron un aumento de las recaídas con respecto a las gestantes con TME de moderada intensidad (interferón β o acetato de glatiramero)¹⁶. En aquellas gestantes que mantuvieron TME de alta intensidad durante el primer trimestre, el riesgo de brote durante la gestación fue menor¹⁶.

Durante el posparto, la reintroducción del TME y la lactancia materna exclusiva se ha demostrado eficaz en la disminución de la progresión de la enfermedad. Se recomienda la reintroducción del TME en el posparto inmediato en aquellas pacientes con enfermedad activa⁹.

El tratamiento de una recaída durante la gestación debe ser tratada mediante inmunoglobulinas y corticoesteroides dependiendo del trimestre en el que se encuentre la paciente (prednisona, prednisolona y metilprednisolona)^{9,10}. No se han notificado efectos adversos de la inmunoglobulina durante la gestación¹⁰.

Cómo afecta la enfermedad al curso del embarazo

En general, los resultados obstétricos en gestantes con EM son diferentes al resto de las gestantes^{9,10,12,17}. Se ha notificado una prevalencia levemente aumentada de abortos en el primer trimestre, prematuridad y bajo peso al nacer¹³; estos datos no son consistentes en la mayoría de publicaciones incluidas en esta revisión (Tabla 1).

Tabla 1. Fármacos de uso común y seguridad durante la gestación

Fármaco	Datos FDA y TGA	Teratogénesis	Patología obstétrica	Lactancia materna
Acetato de glatiramer	Categoría TGA: B1 ²⁰ Categoría FDA: B ²¹	Sin aumento de riesgo teratogénico. Evidencia limitada ^{9,22,19}	Sin aumento de patología obstétrica ^{19,22,23} Evidencia escasa y de poca calidad ²³	Se recomienda con precaución ²¹
Interferón beta	Categoría TGA: D ²⁰ Categoría FDA: C ²¹ Aumento de tasa de aborto con interferón beta 1a ²¹ Aumento de teratogénesis con interferón beta 1b ²¹	Evidencia insuficiente ⁹ Sin aumento de riesgo teratogénico ¹⁹	Asociación con parto prematuro y bajo peso al nacer ²³ Sin aumento de aborto espontáneo y parto prematuro ¹⁹	Evidencia escasa. Se aconseja no usarlo ²¹
Fingolimod	Categoría TGA: D ²⁰ Aumento de malformaciones fetales (CIV y tronco arterioso persistente) ²¹	Posible efecto teratogénico Evidencia limitada ⁹	Sin evidencia disponible ²³	Evidencia escasa. El beneficio debe superar el riesgo ²¹
Teriflunomida	Categoría TGA: X ²⁰ Teratogenicidad y muerte fetal en estudios animales ²¹	Sin evidencia disponible ⁹ Sin aumento de riesgo teratogénico Evidencia limitada ²⁴⁻²⁶	Sin aumento de riesgo de aborto espontáneo Evidencia limitada ^{24,25}	Contraindicada ²¹
Mitoxantrona	Categoría TGA: D ²⁰ Categoría FDA: D ²¹ Aumento de retraso del crecimiento y parto prematuro en animales ²¹	Sin evidencia disponible ⁹ Sin aumento de riesgo teratogénico Evidencia limitada ²⁴⁻²⁶	Sin evidencia disponible ²³ Sin aumento de abortos espontáneos ²⁷	Contraindicada

Dimetilfumarato	Categoría TGA: B2 ²⁰ Categoría FDA: C ²¹	Sin evidencia disponible ⁹ Sin aumento de riesgo teratogénico Evidencia limitada ²⁸	Sin aumento de patología obstétrica. Evidencia limitada ²⁸	Evidencia escasa. El beneficio debe superar el riesgo ²¹
Natalizumab	Categoría TGA: C ²⁰ Se ha notificado enfermedad hematológica en el recién nacido ²¹	Sin aumento de riesgo teratogénico Evidencia limitada ⁹ Aumento de riesgo teratogénico Evidencia limitada ²⁹ Sin aumento de riesgo teratogénico ¹⁹	Sin evidencia disponible ²³ Sin aumento de abortos espontáneos Aumento de bajo peso al nacer y alteraciones hematológicas en el RN si hay exposición en el 3.º trimestre Evidencia limitada ²⁹ Sin aumento de aborto espontáneo y parto prematuro ¹⁹	Evidencia escasa. El beneficio debe superar el riesgo ²¹
Alentuzumab	Categoría TGA: B2 ²⁰ Se ha notificado aumento de abortos de 1.º trimestre ²¹	Sin evidencia disponible ⁹ Un caso de malformación cardíaca. Sin otros efectos adversos durante la gestación. Serie de casos ($n = 15$) ³⁰ Sin aumento de riesgos teratogénicos Evidencia limitada ³¹	Sin aumento de la tasa de abortos espontáneos Evidencia limitada ³¹	Contraindicado ²¹

Parto

El manejo del proceso de parto en una gestante con EM no difiere de los consensos obstétricos habituales siempre que las condiciones maternas lo permitan^{9,10}. Se ha notificado una mayor tasa de inducción, instrumentalización del parto y cesáreas^{9,13}. La analgesia epidural se ha demostrado segura en pacientes con EM¹⁸.

SEGUIMIENTO

Parece lógico un seguimiento conjunto de obstetra y neurólogo. En aquellas pacientes con clínica neurológica o tratamiento previo o durante la gestación se debería realizar un seguimiento en la consulta de alto riesgo obstétrico. A pesar de que no se han notificado efectos adversos durante la gestación, se da por sentado que es necesario establecer un seguimiento más estrecho del embarazo de bajo riesgo. En la figura 1 se propone un esquema de seguimiento.

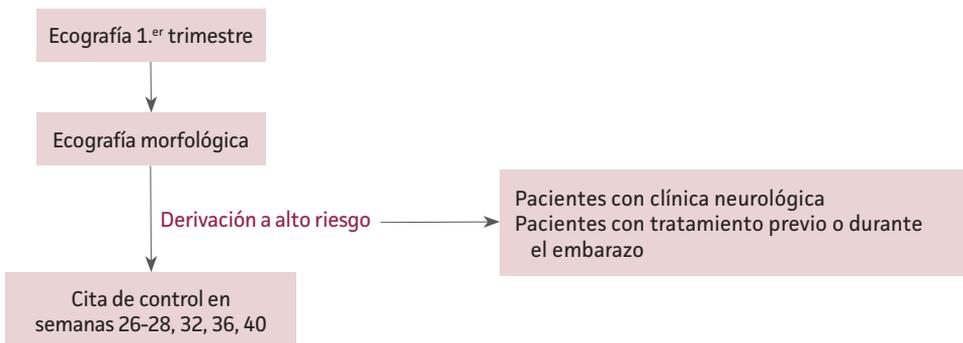


Figura 1. Propuesta de seguimiento del embarazo.

TRATAMIENTO

Terapia modificadora de la enfermedad

El efecto que el fármaco utilizado en el tratamiento de la EM sobre la gestación ha sido objeto de diversas publicaciones (v. Tabla 1). La bibliografía acerca del efecto que cada fármaco puede tener sobre el feto es escasa y de poca calidad; además, numerosos fármacos son recientes y hay poca experiencia con su uso. Asimismo, las fichas técnicas son estrictas

y se está haciendo un esfuerzo internacional para conseguir datos reales para asesorar y hacer un manejo más efectivo del embarazo en nuestras pacientes. Existen numerosas recomendaciones de expertos que también ayudan a avanzar en estas situaciones²⁰.

Un metaanálisis publicado en el año 2020 tenía como objetivo analizar los efectos de cada fármaco con el embarazo. Finalmente, debido a la escasa cantidad de datos y la baja calidad de los mismos se concluyó que el interferón, el acetato de glatiramero o el natalizumab no parecen aumentar el riesgo de aborto espontáneo, parto prematuro o malformaciones congénitas mayores¹⁹. Los datos de tratamiento con otros fármacos fueron muy escasos e insuficientes para poder dar un resultado¹⁹.

Actualmente, la Food and Drug Administration (FDA) estadounidense no recomienda categorizar la seguridad de los fármacos durante la gestación y, por este motivo, los aprobados tras el 30 de junio de 2015 no cuentan con categoría FDA. Sin embargo, la Therapeutic Goods Administration (TGA) australiana sigue utilizando el sistema de categorías de riesgo. El significado de cada una de las categorías se presenta en el anexo. A continuación se exponen los datos con los que cuentan ambas agencias sanitarias:

- Acetato de glatiramero. Categoría TGA: B1²⁰. Categoría FDA: B²¹. No se han notificado efectos perjudiciales para fetos en animales²¹. Durante la lactancia materna, el fármaco se recomienda con precaución²¹.
- Interferón beta. Categoría TGA: D²⁰. Categoría FDA: C²¹. Se ha notificado un aumento de la tasa de aborto con interferón beta 1a²¹. Se ha informado de un aumento de teratogénesis con interferón beta 1b²¹. No hay datos disponibles acerca de la seguridad del fármaco durante la lactancia materna²¹.
- Fingolimod. Categoría TGA: D²⁰. Se ha notificado un aumento de malformaciones fetales. Las más frecuentes fueron el tronco arterioso persistente y la comunicación interventricular²¹. La FDA recomienda tener precaución con la retirada, por riesgo de rebrote. No está indicado con lactancia materna²¹.
- Teriflunomida. Categoría TGA: X²⁰. Su uso se desaconseja en mujeres en edad fértil por el potencial daño sobre el feto, como se ha producido en estudios animales²¹. La lactancia materna está contraindicada²¹.
- Dimetilfumarato. Categoría TGA: B2²⁰. Categoría FDA: C²¹. Fármaco contraindicado durante la lactancia materna²¹.
- Natalizumab. Categoría TGA: C²⁰. No se ha notificado un aumento de teratogenicidad en animales²¹. Se ha informado de enfermedad hematológica en el recién nacido²¹. Actualmente, la ficha técnica permite mantenerlo durante el embarazo hasta el tercer trimestre. No se recomienda lactancia materna, ya que el fármaco se excreta en la leche animal, con efectos desconocidos para el recién nacido²¹.
- Alemtuzumab. Categoría TGA: B2²⁰. No se ha notificado un aumento de teratogenicidad en animales. Se ha informado de un aumento de abortos de primer trimestre. Fármaco contraindicado durante la lactancia materna²¹.

- Cladribina: las mujeres en edad fértil deben evitar el embarazo mediante el uso de métodos anticonceptivos efectivos en el tratamiento con cladribina y por lo menos hasta 6 meses después de la última dosis. Los pacientes varones deben tomar precauciones para evitar el embarazo de su pareja durante este tratamiento y por lo menos hasta 6 meses después de la última dosis.
- Ocrelizumab: no se recomienda su uso durante el embarazo a menos que el beneficio potencial para la madre supere el riesgo potencial para el feto. Lactancia: se debe indicar a las mujeres que interrumpen la lactancia durante el tratamiento, aunque se desconoce si ocrelizumab o sus metabolitos se excretan en la leche materna humana.
- Ofatumumab: se debe evitar el tratamiento con ofatumumab durante el embarazo a menos que el beneficio potencial para la madre supere el riesgo potencial para el feto. No se ha estudiado su uso en mujeres durante la lactancia. Se desconoce si ofatumumab se excreta a la leche materna. En humanos, la excreción de anticuerpos IgG a la leche materna se produce durante los primeros días después del parto y disminuye a concentraciones bajas poco después. Por ello, no se puede excluir un riesgo para el lactante durante este corto período de tiempo. Posteriormente, ofatumumab se puede usar durante la lactancia si es clínicamente necesario. Sin embargo, si la paciente ha recibido tratamiento con ofatumumab hasta los últimos meses del embarazo, se puede iniciar la lactancia justo después del parto.

CONCLUSIÓN

- La EM es una enfermedad que afecta fundamentalmente a mujeres en edad fértil.
- La actividad de la EM disminuye durante el embarazo y aumenta en el puerperio.
- La EM no se ha asociado a peores resultados obstétricos.
- El parto vaginal se considera la vía de elección. La finalización de la gestación no se ve modificada por la enfermedad.
- La evidencia acerca de la seguridad del TME durante la gestación es escasa y en muchas ocasiones, contradictoria. La idoneidad de continuar el TME durante la gestación está en estudio.

ANEXO

Categorías del embarazo de la TGA²⁰

Categoría	Definición
A	Medicamentos que han tomado un gran número de mujeres embarazadas y en edad fértil sin que se haya observado un aumento comprobado en la frecuencia de malformaciones u otros efectos nocivos directos o indirectos sobre el feto.
B1	Medicamentos que han tomado un número limitado de mujeres embarazadas y en edad fértil sin que se haya observado un aumento en la frecuencia de malformaciones u otros efectos nocivos directos o indirectos sobre el feto humano. Los estudios en animales no han mostrado evidencia de una mayor incidencia de daño fetal.
B2	Medicamentos que han tomado un número limitado de mujeres embarazadas y en edad fértil sin que se haya observado un aumento en la frecuencia de malformaciones u otros efectos nocivos directos o indirectos sobre el feto humano. Los estudios en animales son inadecuados o pueden faltar, pero los datos disponibles no muestran evidencia de una mayor incidencia de daño fetal.
B3	Medicamentos que han tomado un número limitado de mujeres embarazadas y en edad fértil sin que se haya observado un aumento en la frecuencia de malformaciones u otros efectos nocivos directos o indirectos sobre el feto humano. Los estudios en animales han mostrado evidencia de una mayor incidencia de daño fetal cuya importancia se considera incierta en humanos.
C	Medicamentos que, debido a sus efectos farmacológicos, han causado o se sospecha que pueden causar efectos nocivos en el feto humano o en el recién nacido sin causar malformaciones. Estos efectos pueden ser reversibles. Se deben consultar los textos adjuntos para obtener más detalles.
D	Medicamentos que han causado, se sospecha que han causado o se espera que causen mayor incidencia de malformaciones fetales humanas o daños irreversibles. Estos medicamentos también pueden tener efectos farmacológicos adversos. Se deben consultar los textos adjuntos para obtener más detalles.
X	Medicamentos que tienen un riesgo tan alto de causar daño permanente al feto que no deben usarse durante el embarazo o cuando existe la posibilidad de embarazo.

ANEXO

Categorías del embarazo de la FDA²¹ (cont.)

Categoría	Definición
A	Estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas no han podido demostrar riesgo para el feto por la utilización del fármaco en el primer trimestre de la gestación, y no hay evidencia del riesgo en los trimestres posteriores. La posibilidad de peligro para el feto es remota.
B	No hay evidencias de riesgo en la especie humana. Los estudios en animales no han demostrado un efecto adverso sobre el feto, pero no hay estudios clínicos adecuados y bien controlados hechos en mujeres embarazadas. Los estudios de reproducción en animales han demostrado efectos adversos diferentes a una disminución en la fertilidad.
C	Estudios en reproducción animal han mostrado un efecto adverso sobre el feto o no se ha podido demostrar su inocuidad. No hay estudios adecuados y bien controlados en humanos. Los fármacos incluidos en esta categoría solo deben utilizarse cuando los beneficios potenciales justifican los posibles riesgos para el feto.
D	Existe evidencia de riesgo para el feto basada en datos de investigación, datos poscomercialización, registros de reacciones adversas o estudios en humanos, aunque los beneficios potenciales de su uso en mujeres embarazadas pueden ser aceptables a pesar de los riesgos probables en algunas situaciones.
X	Los estudios en animales o en humanos han demostrado anomalías fetales y/o existe evidencia de riesgo al feto humano basado en los registros de reacciones adversas derivados de experiencias investigativas o mercadológicas y existen riesgos implicados al usarse el fármaco en mujeres embarazadas que claramente sobrepasan los beneficios potenciales. El uso del producto farmacéutico está contraindicado en aquellas mujeres que están o que pueden quedarse embarazadas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bilbao MM, Guevara CO, Fernández Fernández O, Gairin XM, Rodríguez De Antigüedad A. Guía Oficial de Práctica Clínica En Esclerosis Múltiple; 2014. Consultado el 26 de julio de 2022. Disponible en: <http://www.luzan5.es>.
2. Belbasis L, Bellou V, Evangelou E, Ioannidis JPA, Tzoulaki I. Environmental risk factors and multiple sclerosis: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Lancet Neurol* 2015;14(3):263-73. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70267-4.
3. Koch-Henriksen N, Sørensen PS. The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology. *Lancet Neurol* 2010;9(5):520-32. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70064-8.
4. Simpson S, Blizzard L, Otahal P, Van Der Mei I, Taylor B. Latitude is significantly associated with the prevalence of multiple sclerosis: a meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011;82(10):1132-41. doi: 10.1136/JNNP.2011.240432.
5. Amato MP, Derfuss T, Hemmer B, Liblau R, Montalban X, Soelberg Sørensen P, et al. Environmental modifiable risk factors for multiple sclerosis: Report from the 2016 ECTRIMS focused workshop. *Mult Scler* 2018;24(5):590-603. doi: 10.1177/1352458516686847.
6. Cortese I, Chaudhry V, So YT, Cantor F, Cornblath DR, Rae-Grant A. Evidence-based guideline update: Plasmapheresis in neurologic disorders: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2011;76(3):294-300. doi: 10.1212/WNL.0B013E318207B1F6.
7. Hammarberg K, Stocker R, Romero L, Fisher J. Pregnancy planning health information and service needs of women with chronic non-communicable conditions: a systematic review and narrative synthesis. *BMC Pregnancy Childbirth* 2022;22(1). doi: 10.1186/S12884-022-04498-1.
8. Whybrow R, Webster LM, Seed PT, Sandall J, Chappell LC. The effectiveness of decision aids for pregnancy related decision-making in women with pre-pregnancy morbidity; systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth* 2022;22(1). doi: 10.1186/S12884-022-04402-X.
9. Bove R, Alwan S, Friedman JM, Hellwig K, Houtchens M, Koren G, et al. Management of Multiple Sclerosis During Pregnancy and the Reproductive Years: A Systematic Review. *Obstet Gynecol* 2014;124(6):1157-68. Consultado el 25 de julio de 2022. Disponible en: <https://oce-ovid-com.bvss-pa.idm.oclc.org/article/00006250-201412000-00013/HTML#context-T1-13>.
10. Buraga I, Popovici RE. Multiple Sclerosis and Pregnancy: Current Considerations. *Sci World J* 2014; 2014:513160. doi: 10.1155/2014/513160.
11. Hellwig K, Rockhoff M, Herbstritt S, Borisow N, Haghikia A, Elias-Hamp B, et al. Exclusive Breastfeeding and the Effect on Postpartum Multiple Sclerosis Relapses. *JAMA Neurol* 2015;72(10):1132-8. doi: 10.1001/JAMANEUROL.2015.1806.
12. Modrego PJ, Urrea MA, de Cerio LD. The effects of pregnancy on relapse rates, disability and peripartum outcomes in women with multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *J Comp Eff Res* 2021;10(3):175-86. doi: 10.2217/cer-2020-0211.
13. Finkelsztejn A, Brooks JBB, Paschoal FM, Frago YD. What can we really tell women with multiple sclerosis regarding pregnancy? A systematic review and meta-analysis of the literature. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol* 2011;118(7):790-7. doi: 10.1111/J.1471-0528.2011.02931.X.
14. Dobson R, Jokubaitis VG, Giovannoni G. Change in pregnancy-associated multiple sclerosis relapse rates over time: a meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord* 2020;44:102241. doi: 10.1016/J.MSARD.2020.102241.
15. Xie Y, Tian Z, Han F, Liang S, Gao Y, Wu D. Factors associated with relapses in relapsing-remitting multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2020;99(27):e20885. doi: 10.1097/MD.0000000000020885.

16. Hellwig K, Verdun di Cantogno E, Sabidó M. A systematic review of relapse rates during pregnancy and postpartum in patients with relapsing multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord* 2021;14. doi: 10.1177/17562864211051012.
17. Arafa A, Wang X, Dong JY, Eshak ES. Does multiple sclerosis increase the risk of preeclampsia? A systematic review and meta-analysis. *Hypertens Pregnancy* 2021;40(3):180-5. doi: 10.1080/10641955.2021.1921792.
18. Lavie C, Rollet F, Durand-Dubief F, Marignier R, Ionescu I, Casey R, et al. Neuraxial analgesia is not associated with an increased risk of post-partum relapses in MS. *Mult Scler J* 2019;25(4):591-600. doi: 10.1177/1352458518763080.
19. Krysko KM, Dobson R, Alroughani R, Amato MP, Bove R, Ciplea AI, et al. Family planning considerations in people with multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2023;22(4):350-66. doi: 10.1016/S1474-4422(22)00426-4.
20. López-Leon S, Geissbühler Y, Sabidó M, Turkson M, Wahlich C, Morris JK. A systematic review and meta-analyses of pregnancy and fetal outcomes in women with multiple sclerosis: a contribution from the IMI2 Conception project. *J Neurol* 2020;267(9):2721-31. doi: 10.1007/S00415-020-09913-1/TABLES/3.
21. Prescribing medicines in pregnancy database | Therapeutic Goods Administration (TGA). Consultado el 1 de agosto de 2022. Disponible en: <https://www.tga.gov.au/prescribing-medicines-pregnancy-database>.
22. Pregnancy and Breastfeeding Warnings from Drugs.com. Consultado el 1 de agosto de 2022. Disponible en: <https://www.drugs.com/pregnancy/>.
23. Giannini M, Portaccio E, Ghezzi A, Hakiki B, Pastò L, Razzolini L, et al. Pregnancy and fetal outcomes after Glatiramer Acetate exposure in patients with multiple sclerosis: a prospective observational multicentric study. *BMC Neurol* 2012;12:124. doi: 10.1186/1471-2377-12-124.
24. Lu E, Wang BW, Guimond C, Synnes A, Sadovnick D, Tremlett H. Disease-modifying drugs for multiple sclerosis in pregnancy: A systematic review. *Neurology* 2012;79(11):1130. doi: 10.1212/WNL.0B013E3182698C64.
25. Vukusic S, Coyle PK, Jurgensen S, Truffinet P, Benamor M, Afsar S, et al. Pregnancy outcomes in patients with multiple sclerosis treated with teriflunomide: Clinical study data and 5 years of post-marketing experience. *Mult Scler J* 2020;26(7):829-36. doi: 10.1177/1352458519843055.
26. Andersen JB, Moberg JY, Spelman T, Magyar M. Pregnancy outcomes in men and women treated with teriflunomide. A population-based nationwide Danish register study. *Front Immunol* 2018;9(NOV):2706. doi: 10.3389/FIMMU.2018.02706/BIBTEX.
27. Kieseier BC, Benamor M. Pregnancy Outcomes Following Maternal and Paternal Exposure to Teriflunomide During Treatment for Relapsing–Remitting Multiple Sclerosis. *Neurol Ther* 2014;3(2):133-8. doi: 10.1007/S40120-014-0020-Y/FIGURES/1.
28. Frau J, Coghe G, Casanova P, Sardu C, Loreface L, Fenu G, et al. Pregnancy planning and outcomes in patients with multiple sclerosis after mitoxantrone therapy: a monocentre assessment. *Eur J Neurol* 2018;25(8):1063-8. doi: 10.1111/ENE.13650.
29. Gold R, Phillips JT, Havrdova E, Bar-Or A, Kappos L, Kim N, et al. Delayed-Release Dimethyl Fumarate and Pregnancy: Heavily Studies and Pregnancy Outcomes from Clinical Trials and Postmarketing Experience. *Neurol Ther* 2015;4(2):93-104. doi: 10.1007/S40120-015-0033-1/TABLES/3.
30. Peng A, Qiu X, Zhang L, Zhu X, He S, Lai W, et al. Natalizumab exposure during pregnancy in multiple sclerosis: a systematic review. *J Neurol Sci* 2019;396:202-5. doi: 10.1016/J.JNS.2018.11.026.
31. Tuohy O, Costelloe L, Hill-Cawthorne G, Bjornson I, Harding K, Robertson N, et al. Alemtuzumab treatment of multiple sclerosis: Long-term safety and efficacy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015;86(2):208-15. doi: 10.1136/JNPP-2014-307721/-/DC1.

María Pineda Mateo¹, Eva Carmona Domínguez¹
y Eva M. Martínez Fernández²

¹UGC de Ginecología y Obstetricia. ²Responsable de la Unidad de Enfermedades Neuromusculares.

Hospital Virgen Macarena. Sevilla

INTRODUCCIÓN

La Miastenia gravis es una enfermedad autoinmune y crónica que afecta a la unión neuromuscular mediada por autoanticuerpos contra el receptor nicotínico de acetilcolina¹. Se produce un bloqueo funcional de la unión neuromuscular caracterizado por debilidad muscular variable y fatiga de los músculos voluntarios que empeora en períodos de actividad y mejora durante el reposo¹. Hay formas de Miastenia con afectación exclusiva ocular y formas generalizadas que afectan bien a musculatura bulbar/respiratoria o a extremidades o a ambas².

La incidencia de esta enfermedad neuromuscular es de 1 cada 10 000-50 000 habitantes, siendo dos veces más común en mujeres³. La edad de inicio es variable: hay formas de inicio a edad avanzada y otras de inicio en adultos jóvenes en la segunda y tercera décadas de la vida⁴.

El objetivo de este capítulo es la realización de una revisión bibliográfica sobre la Miastenia gravis durante la gestación, dado que es una situación compleja por lo impredecible de su evolución, la falta de estandarización del tratamiento y el alto riesgo de exacerbación que supone el período de expulsivo del parto.

ENFERMEDAD Y GESTACIÓN

La gestación en una paciente con Miastenia gravis debe considerarse como un embarazo de alto riesgo^{5,6}. Se estima que un tercio de las pacientes sufren un empeoramiento de la enfermedad, un tercio mejora y en otro tercio el curso de la enfermedad no se ve alterado⁶. Sería deseable planificar el embarazo para optimizar la situación clínica de las pacientes con Miastenia, el tratamiento y minimizar los riesgos para el feto. Si la Miastenia está bien controlada antes de la gestación, es muy probable que continúe estable durante el embarazo. La probabilidad de que haya un empeoramiento es mayor en los primeros meses tras el parto.

En las pacientes miasténicas hay que considerar los fármacos contraindicados o desaconsejados (Tabla 1). Por ejemplo, el Sulfato de Magnesio no se recomienda para el manejo de la eclampsia ni en la neuroprofilaxis del feto pretérmino, en pacientes miasténicas por sus efectos de bloqueo neuromuscular.

Tabla 1. Fármacos y Miastenia

Contraindicados

- D-penicilamina

Fármacos que aumentan la debilidad en la mayoría de los pacientes

- Aminoglucósidos (gentamicina, etc.)
- Macrólidos (eritromicina, azitromicina)
- Fluoroquinolonas (ciprofloxacino, levofloxacino, norfloxacino)
- Quinidina y procainamida
- Sulfato de Magnesio

Fármacos que pueden aumentar la debilidad en algunos pacientes

- Antagonistas del calcio
- Betabloqueantes
- Estatinas
- Litio
- Contrastes yodados

El comienzo y la duración de los pródromos de parto no están condicionados por la enfermedad⁷. Se estima un mayor riesgo en estas pacientes de sufrir rotura prematura de membranas y de aborto espontáneo^{6,8}. El período de dilatación es más rápido que en la población general, y es en la fase de expulsión en la que pueden aparecer más complicaciones por la afectación de los músculos que intervienen en el pujo, siendo frecuentes mayores tasas de intervencionismo⁸.

Todos los recién nacidos de madres miasténicas deben examinarse, pues en un 10-20% de los casos desarrollan debilidad miasténica transitoria (Miastenia gravis neonatal) y pueden necesitar cuidados críticos neonatales. Esto se produce debido al paso de anticuerpos que alcanza la circulación fetal a través de la barrera placentaria, incluso si la Miastenia está bien controlada^{8,9}.

SEGUIMIENTO

Es necesario un manejo multidisciplinario entre obstetras y neurólogos para garantizar el bienestar fetal y adecuar el tratamiento al curso de la enfermedad¹⁰. El seguimiento obstétrico debe llevarse a cabo en la consulta de alto riesgo con controles ecográficos cada 2 semanas con el fin de evaluar el crecimiento fetal, así como posibles alteraciones en el ritmo cardíaco fetal sugestivas de bloqueo auriculoventricular¹⁰.

TRATAMIENTO

El tratamiento farmacológico pretende aumentar las concentraciones de acetilcolina y disminuir la producción de autoanticuerpos. Durante la gestación, el tratamiento no debe ser interrumpido, aunque se modificará en función del curso de la enfermedad y de las exacerbaciones¹¹. Existen distintos grupos de fármacos usados en esta entidad¹²⁻¹⁴:

Los inhibidores de la acetilcolinesterasa orales, la piridostigmina, no atraviesan la placenta y es el tratamiento de primera línea durante el embarazo. Hoy en día ya no se emplea neostigmina IV (categoría C de la FDA). Este fármaco puede producir contracciones uterinas y parto prematuro.

En segundo lugar se utilizan corticoesteroides como la prednisona también clasificados dentro de la categoría C de la FDA, dado que podría producir trastornos de crecimiento fetal relacionados con tratamientos prolongados. A pesar de ello, es el inmunosupresor de elección durante el embarazo.

La azatioprina se considera segura durante el embarazo y es el inmunosupresor no esteroideo de elección si no se consigue un control adecuado de la enfermedad con dosis bajas de esteroides (anteriormente se consideraba categoría D de la FDA). La ciclosporina, clasificada dentro de la categoría C de la FDA, no ha mostrado mayor tasa de malformaciones graves a pesar de su paso transplacentario, aunque puede relacionarse con el crecimiento intrauterino retardado y parto prematuro, por lo que su uso debe limitarse a los casos en que los beneficios superen a estos potenciales riesgos¹⁵. Micofenolato de mofetilo y metotrexato son teratogénicos y están contraindicados en el embarazo. En el caso del micofenolato de mofetilo se ha asociado con un aumento de la incidencia de aborto de primer trimestre, así como malformaciones congénitas del macizo facial y labio leporino^{16,17}. Si el embarazo puede planificarse, el tratamiento inmunosupresor se modificará para evitar los tratamientos de riesgo. El inmunosupresor aconsejado en el embarazo, si es preciso emplear alguno, es la azatioprina.

Las inmunoglobulinas intravenosas y la plasmaféresis son útiles en crisis miasténicas para conseguir una mejoría rápida, aunque se debe sopesar el riesgo de estos tratamientos y sus beneficios potenciales.

Entre los nuevos tratamientos biológicos en estudio para la Miastenia Gravis refractaria, que están demostrando mayor eficacia que los inmunosupresores habituales con mayor rapidez de acción y menos efectos secundarios, Nipocalimab puede ser de elección, puesto que no alcanza la circulación fetal. Actualmente está en estudio en mujeres embarazadas con riesgo de enfermedad hemolítica autoinmune del recién nacido.

La timentomía se debe posponer hasta después del parto, ya que se asocia a una mejor evolución de la enfermedad a largo plazo, pero no en los primeros meses tras la misma. Valorar diferir la realización del TAC de tórax para valoración del timo hasta después del parto.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hines KD, Gutiérrez M, Tinoco V. Miastenia gravis: fisiopatología y manejo perioperatorio. *Revista Médica Sinergia* 2021;6(4):e651. Disponible en: <https://doi.org/10.31434/rms.v6i2.651>.
2. Martínez Torre S, Gómez Molinero I, Martínez Girón R. Puesta al día en la miastenia gravis [An update on myasthenia gravis]. *Semergen* 2018;44(5):351-4. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.semerg.2018.01.003.2>.
3. García Estévez DA, López Díaz LM, Pardo Parrado M, Pérez Lorenzo G, et al. Epidemiology of myasthenia gravis in the province of Ourense (Galicia, Spain). *Neurologia (Engl Ed)* 2020;5:S0213-4853(20)30215-2. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2020.06.011>.
4. Bourque PR, Breiner A. Myasthenia gravis. *CMAJ* 2018;190(38):E1141. Disponible en: <https://doi.org/10.1503/cmaj.180656>.
5. Shi B, Zeng L. Management of Myasthenia Gravis During Pregnancy: A Report of Eight Cases. *Open Life Sci* 2018; 6 (13):28-33. Disponible en: <https://doi.org/10.1515/biol-2018-0004>.
6. Ferrero S, Pretta S, Nicoletti A, Petrerá P, Ragni N. Myasthenia gravis: management issues during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005;121(2):129-38. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2005.01.002>.
7. Kalidindi M, Ganpot S, Tahmesebi F, Govind A, Okolo S, Yoong W. Myasthenia gravis and pregnancy. *J Obstet Gynaecol* 2007;27(1):30-2. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/01443610601016842>.
8. Téllez-Zenteno JF, Hernández-Ronquillo L, Salinas V, Estanol B, da Silva O. Myasthenia gravis and pregnancy: clinical implications and neonatal outcome. *BMC Musculoskelet Disord* 2004;5:42. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/1471-2474-5-42>.
9. Perucca PE, Cuellar JE, Ricci AP, Altamirano AR, Cuadra CC, Sáez MD, et al. Miastenia gravis: embarazo e impacto perinatal. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2006;71(3):201-6. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.4067/S0717-75262006000300010>.
10. Pineda Mateo M, Redondo Villatoro A, Perea Cruz A, Carmona Domínguez E. Miastenia Gravis y gestación. *Prog Obstet Ginecol* 2022;65:140-3. 1
11. Gilhus NE, Owe JF, Hoff JM, Romi F, Skeie GO, Aarli JA. Myasthenia gravis: a review of available treatment approaches. *Autoimmune Dis* 2011;2011:847393. Disponible en: <https://doi.org/10.4061/2011/847393>.
12. Sanders DB, Wolfe GI, Benatar M, Cea G, Evoli A, Gilhus NE, et al. International Consensus guidance for management of Myasthenia Gravis. *Neurology* 2016;87:419-25.
13. Menon D, Bril V. Pharmacotherapy of generalized myasthenia gravis with special emphasis on newer biologicals. *Drugs* 2022;82:865-87.
14. Bansal R, Goyal MK, Modi M. Management of myasthenia gravis during pregnancy. *Indian J Pharmacol* 2018;50(6):302-8. Disponible en: https://doi.org/10.4103/ijp.ijp_452_17.
15. Bar Oz B, Hackman R, Einarson T, Koren G. Pregnancy outcome after cyclosporine therapy during pregnancy: a meta-analysis. *Transplantation* 2001;71(8):1051-5. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/00007890-200104270-00006>.
16. Pisoni CN, D'Cruz DP. The safety of mycophenolate mofetil in pregnancy. *Expert Opin Drug Saf* 2008;7(3):219-22. Disponible en: <https://doi.org/10.1517/14740338.7.3.219>.
17. Anderka MT, Lin AE, Abuelo DN, Mitchell AA, Rasmussen SA. Reviewing the evidence for mycophenolate mofetil as a new teratogen: case report and review of the literature. *Am J Med Genet A* 2009;149A(6):1241-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.32685>.

Manuel Lozano Vidal¹, Víctor Carmona Bravo², Eva Carmona Domínguez¹,
Francisco Manuel Sánchez Caballero² y Luis Redondo Vergé²

¹UGC de Ginecología y Obstetricia. ²UGC de Neurología.

Hospital Virgen Macarena. Sevilla

INTRODUCCIÓN

La epilepsia es un trastorno caracterizado por una predisposición del sistema nervioso central (SNC) para producir crisis epilépticas que conlleva importantes consecuencias neurobiológicas, cognitivas, psicológicas y sociales para el paciente¹. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima una prevalencia global de epilepsia del 0,4 % al 1 %^{2,3} y estudios prospectivos de base poblacional obstétrica han descrito que del 0,3 % al 0,5 % de las gestaciones se producirán en madres epilépticas⁴.

Se ha notificado que las gestantes con epilepsia (GCE) tienen un mayor riesgo de descompensación de la enfermedad, más complicaciones obstétricas, así como mayor riesgo de malformaciones congénitas y alteraciones del neurodesarrollo en los recién nacidos^{5,6}.

La bibliografía sobre la relación de la gestación con la epilepsia y sus tratamientos es abundante y está sometida a constantes cambios por el desarrollo de fármacos anticrisis (FAC) de nueva generación cuyo impacto durante la gestación no está bien definido. El objetivo de este capítulo es describir la relación bidireccional entre embarazo y epilepsia, el perfil de seguridad de fármacos anticrisis durante la gestación y los consensos obstétricos actuales al respecto.

CÓMO AFECTA EL EMBARAZO AL CURSO DE LA ENFERMEDAD

La importancia de un adecuado control de la epilepsia en la mujer gestante radica en que la presentación de una crisis epiléptica, especialmente si asocia un componente tónico-clónico (TC), ya sea de inicio focal o generalizado, resulta dañina para el feto por el riesgo de producir traumatismos, acidosis láctica e hipoxemia, dificulta el neurodesarrollo y provoca el crecimiento intrauterino retardado (CIR). En la madre ocasiona un aumento del riesgo de mortalidad y complicaciones obstétricas (aborto, parto prematuro, hemorragia periparto, preeclampsia y necesidad de cesárea)⁷.

El Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG) advierte que en el 66% de las GCE no se produce un empeoramiento por la gestación, pero recomienda vigilar de forma estrecha a aquellas con un episodio convulsivo en el último año⁸.

Tanto el RCOG, la Sociedad Española de Neurología (SEN), la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE) y la Sociedad Andaluza contra la Epilepsia (SAdE) informan de que, en general, se observa un buen control de la epilepsia en la mayoría de las gestantes (70-85%)⁸⁻¹¹, recomendándose una vigilancia estrecha en aquellas gestantes que han tenido crisis epilépticas (CE) en el último año^{8,12}. El grado de control de CE en el año previo a la gestación constituye el principal factor predictor del buen control durante el embarazo¹³, siendo la mala adherencia terapéutica, las alteraciones farmacocinéticas de los FAC (mayor riesgo si existe una reducción > 35% de la concentración óptima pregestacional) y la privación de sueño las principales causas de reemergencia de las CE^{6,10}. Otros factores pronóstico son el tipo de epilepsia (peor evolución si es focal y mejor evolución si es catamenial)¹⁴ y la politerapia por las modificaciones farmacocinéticas esperables^{13,15-17}.

El embarazo puede tener un impacto variable sobre la farmacocinética de los FAC debido al aumento de aclaramiento a partir del primer trimestre, siendo necesaria la monitorización de las concentraciones plasmáticas de FAC con baja unión a proteínas como lamotrigina (LTG), levetiracetam (LEV), oxcarbazepina (OXC), topiramato (TPR) y zonisamida (ZNS)¹⁶⁻²⁰, siempre y cuando haya posibilidad.

CÓMO AFECTAN LA ENFERMEDAD Y LOS FÁRMACOS AL CURSO DEL EMBARAZO

El estudio de cómo la epilepsia y su tratamiento puede afectar al desarrollo normal del embarazo ha sido objeto de numerosas publicaciones. Tanto la epilepsia como los FAC se han asociado en grado variable, aunque significativo, tanto a complicaciones fetales (malformaciones congénitas, discapacidad intelectual y trastorno del neurodesarrollo) como a complicaciones obstétricas (aborto espontáneo, metrorragia anteparto, trastornos hipertensivos del embarazo, CIR y parto pretérmino)²¹⁻²⁴. La bibliografía acerca del aumento de muerte fetal o diabetes gestacional en GCE es contradictoria^{21,23}.

Al comparar el aumento del riesgo en función del uso o no de terapia anticrisis, los FAC se han asociado a mayor riesgo de CIR, parto pretérmino o ingreso en unidad de neonatos^{21,22,24,25}. Respecto a la diferencia del tratamiento en monoterapia frente a politerapia se ha presentado un aumento de riesgo de cesárea²² y CIR en aquellas GCE con politerapia²⁴, no encontrándose diferencias significativas en cuanto a la aparición de otro tipo de patología obstétrica durante la gestación²².

Se han intentado describir asociaciones concretas entre un FAC y una patología obstétrica (Tabla 1). Algunos estudios epidemiológicos describen que la monoterapia con menor riesgo de CIR parece ser la fenitoína (PTH), de parto prematuro la oxcarbazepina (OXC) y de pérdida fetal el fenobarbital (PB)²⁵. No obstante, a pesar de estos datos de asociación específica, la calidad de evidencia de estos estudios no permite apoyar el uso de fármacos como PHT y PB durante la gestación por el elevado riesgo conocido de complicaciones fetales en general.

En la actualidad, LTG²⁶⁻²⁸ y LEV²⁷ representarían los FAC con mejor perfil de seguridad desde el punto de vista obstétrico.

Tabla 1. Patología obstétrica asociada a la toma de fármacos anticrisis

Fármacos	Pérdida fetal	CIR	Parto pretérmino	Pérdida gestacional 1.º trimestre
VPA	Aumento significativo de riesgo ²⁵	—	—	—
OXC	Aumento significativo de riesgo ³⁰	Menor riesgo de efectos fetales adversos ²⁹	Terapia más segura ²⁵	—
PB	Terapia más segura ²⁵	Aumento significativo de riesgo ²⁵	—	—
TPR	Aumento significativo de riesgo ²⁵	Aumento significativo de riesgo (+) ²⁵	—	—
LTG	Sin aumento de riesgo ³¹	Sin aumento de riesgo ^{25,31} Menor riesgo de efectos fetales adversos ²⁹	Sin aumento de riesgo ³¹	Sin aumento de riesgo ³¹
LEV	—	Menor riesgo de efectos fetales adversos ²⁹	—	—
PRM	Aumento significativo de riesgo ²⁵	Aumento significativo de riesgo ²⁵	Aumento significativo de riesgo ²⁵	—
CLZ	—	Aumento significativo de riesgo ²⁵	Aumento significativo de riesgo ²⁵	—
PHT	—	Terapia segura ²⁵	—	—

CIR: crecimiento intrauterino retardado; CLZ: clonazepam; LEV: levetiracetam; LTG: lamotrigina; PB: fenobarbital; PHT: fenitoína; PRM: primidona; TPR: topiramato; OXC: oxcarbazepina; VPA: ácido valproico.

CÓMO DEBE SER EL MANEJO DEL EMBARAZO EN UNA GCE

Las recomendaciones acerca del manejo de la epilepsia en la gestación se basan en opiniones de expertos.

Etapa preconcepcional

La consulta preconcepcional resulta fundamental en pacientes con enfermedades crónicas y deseo genésico. Su objetivo es el asesoramiento a las pacientes y sus familiares, así como proporcionar información acerca de la potencial repercusión que el embarazo puede tener en la epilepsia y las consecuencias que esta y su tratamiento pueden presentar en el embarazo. En esta consulta deberían participar un obstetra y un neurólogo experto en epilepsia³².

La percepción por parte de las GCE y su familia sobre la asistencia preconcepcional es pobre³². Se ha observado que el aporte de información es una intervención útil a la hora de conocer la relación embarazo-epilepsia, así como para facilitar la toma de decisiones acerca de la idoneidad de iniciar la gestación^{33,34}.

Durante esta etapa se debería aprovechar la consulta para establecer el escenario más seguro de cara a una potencial gestación^{35,36}:

- 1) Plantear regularmente en cada revisión la importancia de la planificación del embarazo en mujeres en edad fértil (cada 6-12 meses) para evitar el embarazo no planificado, uno de los principales desafíos de la consulta preconcepcional.
- 2) Adaptar y optimizar la medicación anticrisis con el objetivo de utilizar el tratamiento más efectivo con menos efectos adversos sobre la gestación y a la mínima dosis eficaz. Realizar una determinación basal de niveles del fármaco (LTG, LEV y OXC) en sangre, siempre y cuando esté disponible.
- 3) Iniciar suplementación con ácido fólico lo antes posible por sus potenciales efectos neuroprotectores y preventivos sobre la aparición de defectos del tubo neural (DTN).

La suplementación con ácido fólico se ha asociado con una disminución de la tasa de DTN en GCE. Se han notificado efectos neurológicos positivos en los recién nacidos (aumento del coeficiente intelectual y disminución de la tasa de los trastornos del espectro autista), sin conocerse con exactitud la dosis necesaria (dosis recomendada variable 0,4 a 5 mg/dl)³⁷⁻⁴⁰. Tanto la SEGO como el RCOG proponen el siguiente esquema de suplementación como pre-

vención primaria en GCE en tratamiento anticrisis con el objetivo de disminuir malformaciones mayores y trastorno del neurodesarrollo^{8,41,42}:

- Aumento de ingesta de alimentos ricos en folatos (hígado, vegetales de hoja verde, naranja y legumbres).
- Ácido fólico 5 mg/24 h durante 3 meses antes de la concepción y, al menos, hasta la semana 12, más aún ante el uso de ácido valproico (VPA), carbamazepina (CBZ) o con un hijo con DTN previo.
- Ácido fólico 0,4-1 mg/24 h desde el segundo trimestre hasta el fin de embarazo y durante el posparto (4 a 6 semanas o mientras se mantenga lactancia natural).

En caso de existir antecedentes familiares o personales de DTN, complicaciones obstétricas y/o abortos de repetición en gestantes con bajos niveles de ácido fólico a pesar de la suplementación tradicional, se debe sospechar la existencia de una mutación del gen *MTHFR* con herencia autosómica dominante (prevalencia del 40% al 51% de mutación heterocigota y del 10% al 18% de mutación homocigota en población europea) que codifica una enzima indispensable para el ciclo de los folatos en estrecha relación con el reciclado de homocisteína y el metabolismo de metionina. La identificación de este grupo de riesgo, más aún en GCE, resulta de suma relevancia, ya que la administración de ácido fólico en su forma inactiva conducirá a la acumulación de homocisteína con alta capacidad oxidante y efecto deletéreo en el neurodesarrollo embrionario y fetal, pudiendo evitarse a través de la suplementación con 5-metiltetrahidrofolato (5-MTHF) que no precisa activación por la enzima deficitaria^{43,44}.

Embarazo

Una vez que se confirma el embarazo, resulta fundamental:

- Seguimiento obstétrico estrecho por la mayor tasa de malformaciones, así como patología obstétrica⁶, tal y como se propone en la figura 1.
- Seguimiento neurológico trimestral o adaptado de forma individual, facilitando el acceso rápido en caso de descompensación, mala tolerancia a la medicación o dudas relacionadas¹¹.
- Mantener la suplementación de ácido fólico.
- El uso prioritario de la monoterapia del FAC con el mejor perfil de seguridad obstétrico y fetal, siempre a la mínima dosis efectiva. En caso de epilepsia farmacorresistente se deben emplear fármacos con acción sinérgica (preferible, LEV + LTG)¹¹.
- La monitorización plasmática regular de FAC con alto riesgo de modificaciones farmacocinéticas (LTG, LEV, OXC), siempre y cuando sea factible¹⁶⁻²⁰, con intención de mantener un nivel plasmático de > 65% del basal del primer trimestre¹¹. En caso de FAC con alta unión a proteínas (VPA, PHT, PB y CBZ), habrá que individualizar⁸.
- En el caso de no disponer de la determinación plasmática del fármaco, sería razonable plantear un incremento de dosis después del primer trimestre, especialmente en mujeres con epilepsia sensibles a modificaciones de la dosis del antiepileptico en la etapa previa a la gestación, en tratamiento con fármacos con riesgo de modificaciones farmacocinéticas y en las que iniciaron la gestación con la menor dosis eficaz¹⁰.

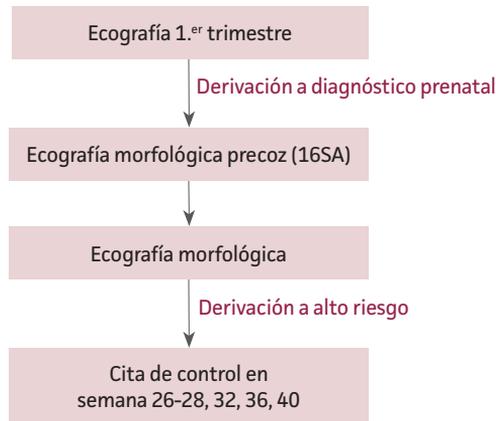


Figura 1. Propuesta de seguimiento del embarazo.

Parto y puerperio

- Se propone el parto vaginal como opción segura por baja prevalencia de CE intraparto (1,5-2,6%), considerando la cesárea si existe alto riesgo de crisis TC o frecuentes CE focales con alteración de consciencia que impidan la colaboración en el parto, además de las indicaciones obstétricas habituales^{11,45}.
- No se recomienda la inducción del parto en GCE asintomáticas ni existen contraindicaciones para la anestesia epidural ni el uso de prostaglandinas para inducir el parto^{11,45,46}.
- Implantar medidas para descartar CE durante el trabajo de parto como evitar la deshidratación, la fiebre, el insomnio o el dolor, así como continuar con la toma de medicación por vía intravenosa si fuese necesario^{11,46}.
- Si hay CE durante el parto, tratar con benzodiazepinas (BZD) +/- otro FAC (evitar PHT y PB)¹¹.
- Profilaxis habitual de 1 mg de vitamina K al recién nacido^{8,11}.
- Alumbramiento dirigido opcional con carbetocina i.v. por el mayor riesgo de hemorragia posparto en GCE^{47,48}.
- Monitorización plasmática de FAC con pauta precoz de retorno a la dosis previa a la gestación entre 1 y 12 semanas para evitar toxicidad farmacológica (en los primeros días en caso de LTG), siempre y cuando la epilepsia esté bien controlada^{11,29}.
- Utilizar dispositivos de seguridad en casos de descompensación de epilepsia para minimizar el daño en madre y recién nacido (arnés, carritos, evitar dormir en la misma cama o bañarlo sin acompañante)¹¹.

Lactancia

Es bien conocido que la lactancia natural tiene efectos muy positivos en la salud física y psíquica de la madre y el recién nacido.

Salvo para LTG, existen pocos datos definitivos en la bibliografía acerca de la seguridad del uso de FAC (especialmente para los fármacos de reciente comercialización) en la lactancia materna, ya que resulta difícil predecir la cantidad de antiepiléptico que se transfiere al niño. Sin embargo, la bibliografía disponible señala que la concentración de FAC en la sangre de lactantes se sitúa muy por debajo del nivel de exposición al fármaco en el propio embarazo o en el que se puede esperar su efecto farmacológico, incluso en aquellos fármacos con alta capacidad de penetración. La mayoría de los datos publicados sobre efectos secundarios en recién nacidos lactantes son casos aislados, siendo difícil establecer una relación causal entre síntomas y exposición al fármaco. No obstante, se han establecido distintos niveles de seguridad para la lactancia (Tabla 2)⁴⁹.

Tabla 2. Nivel de seguridad de fármacos anticrisis en la lactancia natural

Nivel de seguridad	Fármacos
Riesgo muy bajo	Carbamazepina, fenitoína, gabapentina, oxcarbazepina, topiramato, valproato, vigabatrina
Riesgo probablemente bajo	Brivaracetam, eslicarbazepina, fenobarbital, lacosamida, lamotrigina, levetiracetam, perampamel, tiagabina, primidona, pregabalina, clonazepam, clobazam y zonisamida
Riesgo probablemente alto	Felbamato y etosuximida
No hay datos	Cenobamato, estiripentol, fenfluramina

Estudios recientes han demostrado que la lactancia materna durante la terapia anticrisis no tiene un impacto neurocognitivo negativo e incluso se han observado puntuaciones superiores de determinadas áreas cognitivas en estos niños. Hay que tener en cuenta que existe un mayor riesgo de CE neonatales por descenso brusco de niveles de FAC en recién nacidos que no reciben lactancia materna al nacimiento.

Por todo lo anteriormente comentado, resulta razonable recomendar la lactancia materna a madres con epilepsia, evitando siempre que sea posible la utilización de fármacos liposo-

lubles de baja unión a proteínas (mayor concentración en leche) y de nueva generación para los que apenas hay datos publicados al respecto (eslicarbazepina, felbamato, brivaracetam, lacosamida, perampanel, cenobamato, etc.), siempre llevando a cabo una vigilancia activa del estado del lactante, especialmente si es prematuro⁵⁰.

Para minimizar al máximo el riesgo de intoxicación o abstinencia, se recomienda⁵¹:

- Seleccionar un FAC con el perfil más seguro (hidrosoluble con alta capacidad de unión a proteínas).
- Evitar formas de liberación prolongada.
- Tomar dosis de FAC justo después de amamantar o varias horas después para evitar picos de dosis.
- Destete gradual de lactancia para evitar un posible síndrome de abstinencia, especialmente en caso de uso de BZD, PB y PHT.

TRATAMIENTO ANTICRISIS

Impacto del tratamiento anticrisis crónico en salud fetal

La bibliografía disponible acerca del efecto de los FAC en la gestación es amplio e incluye estudios de gran calidad.

El uso de FAC, más aún en politerapia, entraña un aumento variable del riesgo dependiente de dosis de malformaciones fetales (1-3% al 4-9%), produciéndose la mayoría de ellas dentro del primer trimestre, sobre todo si hay antecedentes familiares de malformación fetal^{52,53}. Las más frecuentes son defectos cardíacos septales, hendiduras faciales, genitourinarias, esqueléticas y DTN^{19,54}.

A continuación se exponen la tasa y el tipo de malformación congénita, así como las alteraciones en el desarrollo embrionario y fetal que se han relacionado con cada uno de los FAC. Se señalan en rojo y amarillo fármacos NO SEGUROS y en verde fármacos RELATIVAMENTE SEGUROS durante la gestación (Tabla 3) en función de lo publicado en la bibliografía.

LTG (a dosis ≤ 300 mg/24 h), LEV y OXC probablemente se asocian con el riesgo más bajo de efectos adversos cuando se toman durante el embarazo^{21,24}. La politerapia (mayor riesgo si incluyen PB, TPR, VPA o CBZ) y el uso de VPA deben evitarse durante el embarazo siempre que el estado materno lo permita debido a la alta tasa de malformaciones congénitas, trastornos del neurodesarrollo y patología obstétrica asociada a estos tratamientos^{62,63}. Asociaciones científicas como la Academia Europea de Neurología (EAN) y la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE) recomiendan no pautar VPA ni TPR en pacientes en edad fértil por sus efectos durante la gestación⁶⁴.

Tabla 3. Malformaciones y alteraciones del neurodesarrollo asociadas a la toma de fármacos anticrisis

Fármaco	Tasa de malformaciones	Malformaciones	Alteraciones del neurodesarrollo
VPA	9,09 % (IC del 95 %: 8,02 a 10,23)	Aumento del riesgo de malformaciones (hipospadia, malformaciones cardíacas, labio leporino) ⁵⁵ Aumento de malformaciones mayores, defectos del tubo neural, craneofaciales, cardíacos y de tipo esquelético ⁵⁶ Aumento de malformaciones ²⁷	Asociado a autismo, dispraxia, trastornos del lenguaje, cognitivos y psicomotores ⁵⁸ Aumento de alteraciones del neurodesarrollo ²⁷
PRM	8,49 % (IC del 95 %: 4,13 a 14,22)	Aumento de malformaciones (hipospadia, labio leporino, pie equino-varo) ⁵⁵ Sin aumento de malformaciones ⁵⁶	—
PB	7,10 % (IC del 95 %: 5,36)	Aumento de malformaciones (malformaciones cardíacas, labio leporino) ⁵⁵ Aumento de riesgo de malformaciones mayores ⁵⁶	—
ESM	—	Aumento de riesgo de malformaciones (labio leporino, pie equino-varo) ⁵⁵	—
PHT	5,38 % (IC del 95 %: 4,22 a 6,67)	Aumento de riesgo de malformaciones (cardíacas, labio leporino, pie equino-varo) ⁵⁵ Aumento de malformaciones ⁵⁶	—
TPR	4,28 % (IC del 95 %: 2,65 a 6,29)	Aumento de malformaciones (labio leporino) ⁵⁵ Aumento de malformaciones ⁵⁶ Aumento de defectos craneofaciales ⁵⁷	—

Tabla 3. Malformaciones y alteraciones del neurodesarrollo asociadas a la toma de fármacos anticrisis (*cont.*)

Fármaco	Tasa de malformaciones	Malformaciones	Alteraciones del neurodesarrollo
CBZ	3,71 % (IC del 95 %: 3,19 a 4,27)	Aumento de malformaciones (cardíacas) ⁵⁵ Aumento significativo de malformaciones craneofaciales ⁵⁶ Aumento no significativo de malformaciones del tubo neural, cardíacas o esqueléticas	—
ZNS	0,28 % (IC del 95 %: 0,25 a 2,39)	Sin aumento de malformaciones ⁵⁶	—
OXC	2,39 % (IC del 95 %: 0,85 a 4,68)	Sin aumento de malformaciones ^{31,56} Menor riesgo de efectos fetales adversos ²⁷	Asociado a autismo y dispraxia ⁵⁸ No se ha demostrado asociación ⁵⁹ Evidencia escasa
LTG	2,31 % (IC del 95 %: 1,87 a 2,78)	Sin aumento de malformaciones ^{31,55,59}	Asociado a autismo y dispraxia ⁵⁸ No se ha demostrado asociación ⁵⁹
LEV	1,77 % (IC del 95 %: 0,98 a 2,79)	Sin aumento de malformaciones ^{55,61} Sin aumento de riesgo ⁶¹	No se ha demostrado asociación ⁵⁹
GBP	1,47 % (IC del 95 %: 0,26 a 3,64)	Aumento de malformaciones (hipospadia, malformaciones cardíacas) ⁶⁰ Sin aumento de malformaciones ⁵⁶	No se ha demostrado asociación ⁶¹ Evidencia escasa

CBZ: carbamazepina; ESM: etosuximida; GBP: gabapentina; LEV: levetiracetam; LTG: lamotrigina; OXC: oxcarbazepina; PB: fenobarbital; PHT: fenitoína; PRM: primidona; TPR: topiramato; VPA: ácido valproico; ZNS, zonisamida.

El uso de FAC de nueva generación (brivaracetam, eslicarbazepina, lacosamida y perampanel) queda relegado a casos de intolerancia o fracaso de FAC más seguros, siempre que el beneficio materno sea superior a los posibles riesgos fetales¹¹.

Manejo de las CE prolongadas en el embarazo

La CE prolongada (próxima o superior a 2 min) en el embarazo supone un reto tanto desde el punto de vista del diagnóstico como del tratamiento, con un potencial impacto negativo en la salud materno-fetal.

Ante una CE se propone adoptar el siguiente esquema de actuación^{65,66}:

- Protocolo de actuación ABCDE para el paciente crítico:
 - Valoración de permeabilidad de la vía aérea.
 - Valoración de respiración (atención a la calidad y frecuencia respiratoria), evitando hipoxemia ($\text{SatO}_2 < 90\%$ o $\text{PaO}_2 < 60$ mmHg) mediante aportes externos de oxígeno en caso de hipoxemia: 6 l/min (mascarilla al 30%) o gafas nasales a 2,5-3 lpm.
 - Valoración de la circulación (presión arterial, frecuencia cardíaca, pulso), evitando hipoperfusión mediante fluidoterapia: canalizar 1 o 2 vías periféricas.
 - Exploración neurológica, incluyendo el nivel de consciencia, pupilas y reflejos troncocefálicos (en caso de coma).
 - Control de temperatura y protección física, evitando traumatismos de la gestante en caso de CE con componente motor asociado.
- Análítica urgente que debe incluir un perfil básico con hemograma, glucemia, función renal e ionograma ampliado con calcio y magnesio. Se deben añadir un perfil analítico hepático, un estudio de coagulación y una bioquímica urinaria, además del índice proteína/creatinina con el objetivo de hacer un despistaje de preeclampsia.
- Despistaje de factores precipitantes (infeccioso, metabólico, privación de sueño, consumo de tóxicos, olvido de tomas de la medicación, etc.) en caso de descompensación de una epilepsia conocida.
- Diagnóstico diferencial etiológico en caso de debut de epilepsia.

Sin demora, debe instaurarse un tratamiento anticrisis agudo de forma precoz en caso de CE prolongada por el fallo de los mecanismos inhibitorios intrínsecos del SNC. En caso de una CE sintomática aguda secundaria a trastornos metabólicos (hipoglucemia, hipomagnesemia, hipo/hipercalcemia, hiponatremia), lógicamente primará la corrección de los mismos, pudiéndose evitar el inicio de FAC; sin embargo, en caso de clúster de CE o estatus epiléptico sintomático agudo se administrará terapia anticrisis hasta corregir la causa subyacente. Se propone el manejo reflejado en la tabla 4.

Tabla 4. Manejo de las crisis epilepticas agudas prolongadas en el embarazo

	Fármacos de 1.ª línea	Fármacos de 2.ª línea
Crisis epiléptica en el contexto de epilepsia ⁶⁷	<p>DZP:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bolo inicial i.v./i.m. de 10-30 mg • Posteriormente iniciar una perfusión i.v. continua de 2 mg/min <p>o</p> <p>CLZ:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bolo inicial i.v. de 1 mg/3-5 min • Pauta de mantenimiento de 0,5 mg/8 h 	<p>LEV (o lacosamida como alternativa):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bolo inicial i.v. de 1 500-4 000 mg en 15 min (40-60 mg/kg) • Pauta de mantenimiento de 1 500-2 000 mg/12 h <p>y/o</p> <p>LCM (o levetiracetam como alternativa):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bolo inicial i.v. de 200-400 mg en 15 min • Pauta de mantenimiento de 200 mg/12 h
Crisis epiléptica en el contexto de eclampsia ⁶⁸	<p>Sulfato de magnesio</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bolo inicial i.v./i.m. de 1,5 g (1 ampolla) cada 5 min hasta en tres ocasiones • Posteriormente iniciar una perfusión i.v. continua con dosis de 2 g/h, pudiéndose aumentar hasta 4 g/h 	<p>DZP</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bolo inicial i.v./i.m. de 10-30 mg • Posteriormente iniciar una perfusión continua de 2 mg/min <p>o</p> <p>CLZ</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bolo inicial i.v. de 1 mg/3-5 min • Pauta de mantenimiento de 0,5 mg/8 h <p>y/o</p> <p>LEV (o lacosamida como alternativa):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bolo inicial i.v. de 1 500-4 000 mg en 15 min (40-60 mg/kg) • Pauta de mantenimiento de 1 500-2 000 mg/12 h <p>y/o</p> <p>LCM (o levetiracetam como alternativa):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bolo inicial i.v. de 200-400 mg en 15 min • Pauta de mantenimiento de 200 mg/12 h

*En caso de crisis epilépticas en contexto de hiperemesis gravídica, alcoholismo o malnutrición, administrar tiamina + glucosa por vía parenteral.

*Inicio lacosamida (LCM) previa realización de ECG que descarte bloques AV avanzados o bradicardia extrema.

*Si el estatus epiléptico es refractario (sin respuesta a 2 FAC, incluyendo una BZD), contactar de forma inmediata con UCI para plantear inicio de una 3.ª línea terapéutica (anestésicos).

*En caso de ser clínicamente necesario por falta de respuesta, podrían utilizarse como alternativas: fenitoína (bolo de 15-20 mg/kg +/- 5-10 mg/kg sin superar un ritmo de infusión de 50 mg/min; dosis de mantenimiento de 5-7 mg/kg/día cada 8 h) o midazolam (bolo de 0,2 mg/kg en 5-10 min, seguido de perfusión de 0,05 a 2 mg/kg/h).

*El VPA quedaría relegado a situaciones de fracaso del resto de FAC, y se debe evitar especialmente en el primer trimestre del embarazo.

En cuanto al manejo obstétrico durante el estatus epiléptico, algunos autores proponen el esquema de actuación⁶⁶ que se muestra en la figura 2.

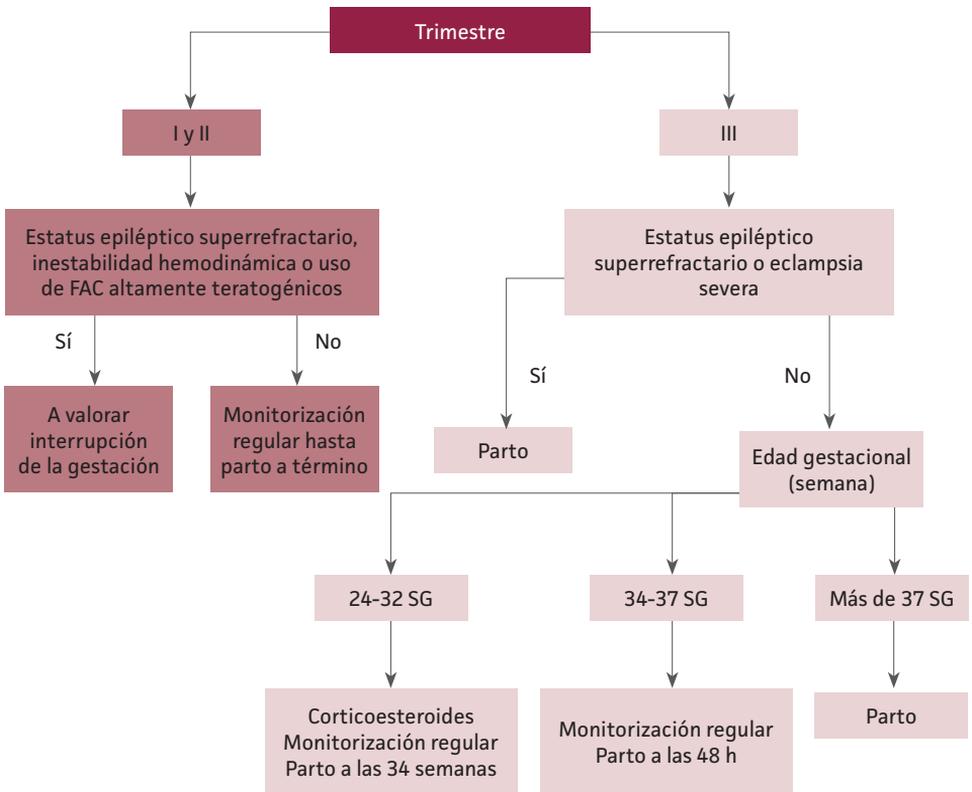


Figura 2. Manejo obstétrico durante el estatus epiléptico de una gestante. FAC: fármacos antiepilépticos; SG: semanas de gestación. (Adaptado de Status epilepticus in pregnancy - Can we frame a uniform treatment protocol? Epilepsy Behav 2019;101.)

En caso de modificación de las características de las CE, aparición de focalidad neurológica poscrítica *de novo* o descompensación de la epilepsia en forma de estatus epiléptico, más aún en ausencia de un claro factor precipitante que lo justifique, se requiere la realización prioritaria de neuroimagen y EEG (preferiblemente en fase ictal o postictal precoz). En condiciones idóneas, siempre se priorizará el uso de resonancia magnética sobre la tomografía computarizada craneal, especialmente durante los primeros 2 trimestres de la gestación, para evitar el daño colateral de la radiación ionizante, salvo si se requiere una neuroimagen urgente por sospecha de patología intracraneal aguda (infección, hemorragia, ictus isquémico, etc.) que suponga un riesgo vital significativo para madre y feto⁶⁹.

ASPECTOS PRÁCTICOS

La mayoría de las GCE dan a luz niños sanos tras gestaciones normales. Nuestro objetivo será instaurar el tratamiento más adecuado en cada mujer de manera que se minimicen los riesgos inherentes a la epilepsia y su tratamiento en la madre y el niño, por lo que se propone el siguiente esquema:

Antes del embarazo

- Informar de modo global de los riesgos y posibilidades.
- Optimizar el tratamiento. Intentar la monoterapia, evitar el uso de VPA, utilizar la mínima dosis necesaria.
- Realizar niveles preconcepcionales de LTG, OXC y LEV, si hay disponibilidad.
- Indicar suplementos de ácido fólico al menos 3 meses antes.

Durante el embarazo

- Controles protocolizados neurológicos y obstétricos, al menos trimestrales.
- Mantener ácido fólico. Preferiblemente en forma de folato.
- Asegurar la adherencia al FAC. Evitar cambios innecesarios.
- Reajustar la dosis si es preciso.
- Niveles de fármacos si hay disponibilidad.

Durante el parto

- Considerar la cesárea solo si existe riesgo de CE generalizadas TC o focales con afectación de la consciencia que impidan la colaboración en el parto.
- No hay contraindicación para la anestesia epidural ni el uso de prostaglandinas para inducir el parto.
- Si ocurren CE se pueden utilizar BZD asociadas o no a otro FAC (evitar el uso de PHT y PB).
- Administrar 1 mg de vitamina K al recién nacido.

Puerperio

- Determinar los niveles de FAC y reajuste de la dosis, si se modificó, entre 2 y 12 semanas posparto e incluso antes si se trata de LTG.

CONCLUSIONES

- La consulta preconcepcional en la que participan un obstetra y un neurólogo experto en epilepsia es fundamental. Sus objetivos son: explicar los riesgos asociados a la gestación, planificar la gestación, indicar la necesidad de tratamiento y el abordaje de la suplementación.
- La epilepsia y su tratamiento se han asociado a aborto espontáneo, metrorragia periparto, trastornos hipertensivos del embarazo, CIR y parto pretérmino.
- El tratamiento antiepiléptico se ha asociado a malformaciones congénitas mayores: DTN, orofaciales, cardíacos o esqueléticos, entre otros. Los fármacos más seguros son LTG, LEV y OXC.
- Por todo esto, el embarazo de una madre en tratamiento anticrisis debe ser seguido conjuntamente en una unidad de alto riesgo obstétrico y diagnóstico prenatal.
- El parto vaginal es una opción segura siempre que las condiciones obstétricas lo permitan. La inducción del parto estaría justificada por interés materno o por otras condiciones obstétricas habituales. Se recomienda lactancia natural a todas las GCE por su efecto beneficioso en salud materno-fetal y los escasos riesgos derivados del uso concomitante de FAC, más aún si se adoptan las medidas pertinentes para minimizar el riesgo de intoxicación y abstinencia en el recién nacido.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 2014;55(4):475-82. doi: 10.1111/EPI.12550.
2. World Health Organization. WHO, Epilepsy (Internet). United States of America: who.int. 1948 (actualizado el 9 de febrero de 2023; citado el 4 julio 2023). Disponible en <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy>.
3. Beghi E. The epidemiology of epilepsy. *Neuroepidemiology* 2020;54(2):185-91. doi: 10.1159/000503831.
4. Viinikainen K, Heinonen S, Eriksson K, Kälviäinen R. Community-based, prospective, controlled study of obstetric and neonatal outcome of 179 pregnancies in women with epilepsy. *Epilepsia* 2006;47(1):186-92. doi: 10.1111/J.1528-1167.2006.00386.X.
5. Harden CL, Hopp J, Ting TY, Pennell PB, French JA, Hauser WA, et al. Management issues for women with epilepsy-Focus on pregnancy (an evidence-based review): I. Obstetrical complications and change in seizure frequency: Report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Epilepsia* 2009;50(5):1229-36. doi: 10.1111/J.1528-1167.2009.02128.X.
6. Mauri Llerda JA, Suller Martí A, de la Peña Mayor P, Martínez Ferri M, Poza Aldea JJ, Gómez Alonso J, et al. The Spanish Society of Neurology's official clinical practice guidelines for epilepsy. Special considerations in epilepsy: Comorbidities, women of childbearing age, and elderly patients. *Neurol (English Ed)* 2015;30(8):510-17. doi: 10.1016/J.NRLENG.2014.08.002.
7. Li Y, Meador KJ. Epilepsy and pregnancy. *Continuum (Minneapolis)* 2022;28(1):34-54. doi: 10.1212/CON.0000000000001056.

8. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. RCOG, Epilepsy in Pregnancy - Green-top Guideline N° 68- (Internet). United Kingdom: recog.org.uk (publicado en 2016; citado el 4 de julio 2023). Disponible en: https://www.rcog.org.uk/media/rzldnacf/gtg68_epile.
9. López-González FJ, Villanueva V, Falip M, Toledo M, Campos D, Serratosa J. Manual de Práctica Clínica en Epilepsia. Recomendaciones diagnóstico-terapéuticas de la SEN 2019 (Internet). España: SEN grupo de Epilepsia; 2019 (revisión en junio 2023; consultado el 4 de julio 2023). Disponible en: <http://guiaepilepsia.sen.es/pdf/GuiaEpilepsia.pdf>.
10. Tomson T, Battino D, Bromley R, Kochen S, Meador K, Pennell P, et al. Management of epilepsy in pregnancy: A report from the International League Against Epilepsy Task Force on Women and Pregnancy. *Epileptic Disord* 2019;00:1-3. doi: 10.1684/epd.2019.1105.
11. Chamorro Muñoz MI, Martínez Ferri M. Epilepsia y género. Epilepsia y embarazo. En: Juan Carlos Sánchez Álvarez. Guía 2020 de Práctica Clínica de la SaDE. Diagnóstico y Tratamiento de la Epilepsia (Internet). Andalucía; 2020:331-47 (citado el 4 de julio 2023). Disponible en: <https://sade.org.es/docs/guia2020.pdf>.
12. Nguyen TMU, La Caze A, Cottrell N. What are validated self-report adherence scales really measuring?: A systematic review. *Br J Clin Pharmacol* 2014;77(3):427-45. doi: 10.1111/bcp.12194.
13. Vajda FJ, Hitchcock A, Graham J, O'Brien T, Lander C, Eadie M. Seizure control in antiepileptic drug-treated pregnancy. *Epilepsia* 2008;49:172-6. doi: 10.1111/j.1528-1167.2007.0141x.
14. Cagnetti C, Lattanzi S, Foschi N, Provinciali L, Silvestrini M. Seizure course during pregnancy in cataleptic epilepsy. *Neurology* 2014;83:339-44. doi: 10.1212/WNL.0000000000000619.
15. Battino D, Tomson T, Bonizzoni E, Craig J, Lindhout D, Sabers A, et al; EURAP Study Group. Seizure control and treatment changes in pregnancy: observations from the EURAP epilepsy pregnancy registry. *Epilepsia* 2013;54:1621-7. doi: 10.1111/epi.12302.
16. Reisinger TL, Newman M, Loring DW, Pennell PB, Meador KJ. Antiepileptic drug clearance and seizure frequency during pregnancy in women with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2013;29:13-8. doi: 10.1016/j.yebeh.2013.06.02.
17. Voinescu PE, Park S, Chen LQ, Stowe ZN, Newport DJ, Ritchie JC, et al. Antiepileptic drug clearances during pregnancy and clinical implications for women with epilepsy. *Neurology* 2018;91:e1228-36. doi: 10.1212/WNL.00000000000006240.
18. Karanam A, Pennell PB, French JA, Harden CL, Allien S, Lau C, et al. Lamotrigine clearance increases by 5 weeks gestational age: relationship to estradiol concentrations and gestational age. *Ann Neurol* 2018;84:556-63. doi: 10.1002/ana.25321.
19. Harden C, Lus C. Epilepsy in Pregnancy. *Neurol Clin* 2019;37:53-62. doi: 10.1016/j.ncl.2018.09.008.
20. Sabers A, Petrenaite V. Seizure frequency in pregnant women treated with lamotrigine monotherapy. *Epilepsia* 2009;50:2163-6. doi: 10.1111/j.1528-1167.2009.02166.x.
21. Viale L, Allotey J, Cheong-See F, Arroyo-Manzano D, Mccorry D, Bagary M, et al. Epilepsy in pregnancy and reproductive outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* (London, England) 2015;386(10006):1845-52. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00045-8.
22. Chen D, Hou L, Duan X, Peng H, Peng B. Effect of epilepsy in pregnancy on fetal growth restriction: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet* 2017;296(3):421-27. doi: 10.1007/S00404-017-4404-Y.
23. Allotey J, Aroyo-Manzano D, López P, Viale L, Zamora J, Thangaratinam S. Global variation in pregnancy complications in women with epilepsy: A meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2017;215:12-9. doi: 10.1016/j.ejogrb.2017.05.016.
24. Lavu A, Vaccaro C, Shouman W, Severini SA, Eltonsy S. Anti-epileptic drug exposure during pregnancy and neonatal birth weight outcomes: protocol for a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev* 2021;10(1). doi: 10.1186/S13643-021-01711-8.

25. Veroniki AA, Cogo E, Rios P, Straus SE, Finkelstein Y, Kealey R, et al. Comparative safety of anti-epileptic drugs during pregnancy: a systematic review and network meta-analysis of congenital malformations and prenatal outcomes. *BMC Med* 2017;15(1). doi: 10.1186/S12916-017-0845-1.
26. Morton A. Pregnancy complicated by neurological and neurosurgical conditions – The evidence regarding mode of delivery. *Obstet Med* 2022;15(1):11-8. doi: 10.1177/1753495X211000176.
27. National Institute for Health and Care Excellence. NICE, epilepsies in children, young people and adults (Internet). United Kingdom: nice.org.uk/guidance/ng21 (publicado en abril 2022; citado el 4 de julio 2023). Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng21>.
28. Weston J, Bromley R, Jackson CF, Adab N, Clayton-Smith J, Greenhalgh J, et al. Monotherapy treatment of epilepsy in pregnancy: Congenital malformation outcomes in the child. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;2016(11). doi: 10.1002/14651858.CD010224.PUB2/MEDIA/CDSR/CD010224/IMAGE_N/NCDO10224-CMP-019-04.PN.
29. Tomson T, Battino D, Perucca E. Teratogenicity of antiepileptic drugs. *Curr Opin Neurol* 2019;32(2): 246-52. doi: 10.1097/WCO.0000000000000659.
30. Athar F, Ehsan M, Farooq M, Lo KB, Cheema HA, Ahmad S, et al. Adverse Fetal and Neonatal Outcomes following in-utero exposure to Oxcarbazepine: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Br J Clin Pharmacol* (online) 2022. doi: 10.1111/BCP.15413.
31. Pariente G, Leibson T, Shulman T, Adams-Webber T, Barzilay E, Nulman I. Pregnancy Outcomes Following In Utero Exposure to Lamotrigine: A Systematic Review and Meta-Analysis. *CNS Drugs* 2017;31. doi: 10.1007/s40263-017-0433-0.
32. Hammarberg K, Stocker R, Romero L, Fisher J. Pregnancy planning health information and service needs of women with chronic non-communicable conditions: a systematic review and narrative synthesis. *BMC Pregnancy Childbirth* 2022;22(1). doi: 10.1186/S12884-022-04498-1.
33. McGrath A, Sharpe L, Lah S, Parratt K. Evaluation of a Decision Aid for Women with Epilepsy Who Are Considering Pregnancy: A Randomized Controlled Trial. *Med Decis Making* 2017;37 (5):589-99. doi: 10.1177/0272989X17697304.
34. Whybrow R, Webster LM, Seed PT, Sandall J, Chappell LC. The effectiveness of decision aids for pregnancy related decision-making in women with pre-pregnancy morbidity; systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth* 2022;22(1). doi: 10.1186/S12884-022-04402-X.
35. Kashif T, Fathima N, Usman N, Qaseem A, Jayaraj JS. Women with Epilepsy: Anti-epileptic Drugs and Perinatal Outcomes. *Cureus*. 2019; 11 (9). doi: 10.7759/CUREUS.5642.
36. Ferrazzi E, Tiso G, Di Martino D. Folic acid versus 5- methyl tetrahydrofolate supplementation in pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2020;253:312-19. doi: 10.1016/J.EJOGRB.2020.06.012.
37. Shannon GD, Alberg C, Nacul L, Pashayan N. Preconception Healthcare and Congenital Disorders: Systematic Review of the Effectiveness of Preconception Care Programs in the Prevention of Congenital Disorders. *Matern Child Heal J* 2013;18(6):1354-79. doi: 10.1007/S10995-013-1370-2.
38. Meador KJ, Baker GA, Browning N, Cohen MJ, Bromley RL, Clayton-Smith J, et al. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol* 2013;12(3):244-52. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70323-X.
39. Bjørk M, Riedel B, Spigset O, Veiby G, Kolstad E, Daltveit AK, et al. Association of Folic Acid Supplementation During Pregnancy With the Risk of Autistic Traits in Children Exposed to Antiepileptic Drugs In Utero. *JAMA Neurol* 2018;75(2):160-68. doi: 10.1001/JAMANEUROL.2017.3897.
40. Wilson RD, O'Connor DL. Maternal folic acid and multivitamin supplementation: International clinical evidence with considerations for the prevention of folate-sensitive birth defects. *Prev Med Reports* 2021;24:101617. doi: 10.1016/J.PMEDR.2021.101617.
41. Lamers R, Rosen A, Macfarlane O, Fenton S. Guideline No. 427: Folic Acid and Multivitamin Supplementation for Prevention of Folic Acid-Sensitive Congenital Anomalies. *J Obstet Gynaecol Canada* 2022;44(6):707-19.e1. doi: 10.1016/J.JOGC.2022.04.004.

42. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Control prenatal del embarazo normal. *Prog Obstet Ginecol* 2018;61(5):510-27. doi: 10.20960/j.pog.00141.
43. Ferrazzi E, Tiso G, Di Martino D. Folic acid versus 5-methyltetrahydrofolate supplementation in pregnancy. *Eur J Obstet Gynecologist Reprod Biol* 2020;253:312-9. doi: 10.1016/j.EJOGRB.2020.06.012.
44. Yadav U, Kumar P, Gupta S, Rai V. Distribution of MTHFR C677T Gene Polymorphism in Healthy North Indian Population and an Updated Meta-analysis. *Indian J Clin Biochem* 2016; 32(4):399-410. doi: 10.1007/S12291-016-0619-0.
45. Morton A. Pregnancy complicated by neurological and neurosurgical conditions – The evidence regarding mode of delivery. *Obstet Med* 2022;15(1):11-8. Disponible en: <https://doi-org.bvsspa.idm.oclc.org/101177/1753495X211000176>. doi: 10.1177/1753495X211000176.
46. Smith AW, Mara CA, Modi AC. Adherence to antiepileptic drugs in adolescents with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2018;80:307-11. doi: 10.1016/j.yebeh.2017.12.013.
47. Viale L, Allotey J, Cheong-See F, Arroyo-Manzano D, Mccorry D, Bagary M, et al. Epilepsy in pregnancy and reproductive outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet (London, England)* 2015;386(10006):1845-52. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00045-8.
48. Allotey J, Aroyo-Manzano D, Lopez P, Viale L, Zamora J, Thangaratinam S. Global variation in pregnancy complications in women with epilepsy: A meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2017;215:12-9. doi: 10.1016/j.ejogrb.2017.05.016.
49. Cabo-López I, Canneti B, Puy-Núñez A. Epilepsia y lactancia materna: del mito a la realidad. *Rev Neuro* 2019;69:68-76. doi: 10.33588/rn-6902.2019037.
50. Shahla M, Hijran B, Sharif M. The course of epilepsy and seizure control in pregnant women. *Acta Neurol Belgica* 2018;118(3):459-64. doi: 10.1007/S13760-018-0974-0.
51. Veiby G, Bjork M, Engelsen BA, Gilhus NE. Epilepsy and recommendations for breastfeeding. *Seizure* 2015;28:57-65. doi: 10.1016/j.seizure.2015.02.013.
52. Vajda FJE, O'Brien TJ, Lander CM, Graham J, Roten A, Eadie MJ. Teratogenesis in repeated pregnancies in antiepileptic drug-treated women. *Epilepsia* 2013;54:181-6. doi: 10.1111/j.1528-1167.2012.03625.x.
53. Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, Craig J, Lindhout D, Perucca E, et al; EURAP study group. Comparative risk of major congenital malformations with eight different antiepileptic drugs: a prospective cohort study of the EURAP registry. *Lancet Neurol* 2018;17:530-8. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30107-8.
54. Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, Craig J, Lindhout D, Sabers A, et al. Dose-dependent risk of malformation with antiepileptic drugs: an analysis of data from the EURAP epilepsy and pregnancy registry. *Lancet Neurol* 2011;10: 609-17. doi: 10.1016/S1474-4422(11)70107-7.
55. Chen D, Hou L, Duan X, Peng H, Peng B. Effect of epilepsy in pregnancy on fetal growth restriction: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet* 2017;296(3):421-27. doi: 10.1007/S00404-017-4404-Y.
56. Veroniki AA, Rios P, Cogo E, Straus SE, Finkelstein Y, Kealey R, et al. Comparative safety of antiepileptic drugs for neurological development in children exposed during pregnancy and breast feeding: a systematic review and network meta-analysis. *BMJ Open* 2017;7(7):e017248. doi: 10.1136/BMJOPEN-2017-017248.
57. Knight R, Wittkowski A, Bromley RL. Neurodevelopmental outcomes in children exposed to newer antiseizure medications: A systematic review. *Epilepsia* 2021;62(8):1765-79. doi: 10.1111/EPI.16953.
58. Alsaad AMS, Chaudhry SA, Koren G. First trimester exposure to topiramate and the risk of oral clefts in the offspring: A systematic review and meta-analysis. *Reprod Toxicol* 2015;53:45-50. doi: 10.1016/J.REPROTOX.2015.03.003.
59. Weston J, Bromley R, Jackson CF, Adab N, Clayton-Smith J, Greenhalgh J, et al. Monotherapy treatment of epilepsy in pregnancy: Congenital malformation outcomes in the child. *Cochrane Database*

- Syst Rev 2016;2016(11). doi: 10.1002/14651858.CD010224.PUB2/MEDIA/CDSR/CD010224/IMAGE_N/CD010224-CMP-019-04.PNG.
60. McElrath TF, Druzin ML, Van Marter LJ, May RC, Brown C, Stek A, et al. The Obstetrical Care and Delivery Experience of Women with Epilepsy in the MODEAD Study. *Am J Perinatol* 2022. doi: 10.1055/A-1788-4791.
 61. Scheuerle AE, Holmes LB, Albano JD, Badalamenti V, Battino D, Covington D, et al. Levetiracetam Pregnancy Registry: Final results and a review of the impact of registry methodology and definitions on the prevalence of major congenital malformations. *Birth defects Res* 2019;111(13):872-87. doi: 10.1002/BDR2.1526.
 62. Vajda F, O'Brien TJ, Grahan JE, Hitchcock AA, Lander CM, Eadie MJ. Antiepileptic drug polytherapy in pregnant women with epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2018;138:115-21. doi: 10.1111/ane.12965.
 63. Keni RR, Jose M, Sarma PS, Thomas SV; Kerala Registry of Epilepsy and Pregnancy Study Group. Teratogenicity of antiepileptic dual therapy. Dose-dependent, drug-specific, or both? *Neurology* 2018;90. e790-6. doi: 10.1212/WNL.0000000000005031.
 64. Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, Craig J, Lindhout D, Perucca E, et al. Dose-dependent teratogenicity of valproate in mono- and polytherapy: An observational study. *Neurology* 2015;85:866-72. doi: 10.1212/WNL.0000000000001772.
 65. Shorvon S. The management of status epilepticus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;70(2). doi: 10.1136/jnnp.70.suppl2.ii22.
 66. Rajiv KR, Radhakrishnan A. Status epilepticus in pregnancy – Can we frame a uniform treatment protocol? *Epilepsy Behav* 2019;101(Pt B). doi: 10.1016/j.YEBEH.2019.06.020.
 67. Roberti R, Rocca M, Iannone LF, Gasparini S, Pascarella A, Neri S, et al. Status epilepticus in pregnancy: a literature review and a protocol proposal. *Expert Rev Neurother* 2022;22(4):301-12. doi: 10.1080/14737175.2022.2057224.
 68. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. SEGO, Guía de Asistencia Práctica. Trastornos hipertensivos en la gestación. *Progresos Obstet y Ginecol* 2020;63:244-72.
 69. Proença F, Guerreiro C, Sá G, Reimao S. Neuroimaging safety during pregnancy and lactation: a review. *Neuroradiology* 2021;63(6):837-45. doi: 10.1007/s00234-021-02675-1.

Cristina Félix Santamaría¹, Eva Carmona Domínguez¹
y María Tous Romero³

*¹UGC de Ginecología y Obstetricia. ²UGC de Endocrinología.
Hospital Virgen Macarena. Sevilla*

INTRODUCCIÓN

La obesidad es una enfermedad crónica en la que intervienen un amplio conjunto de factores fisiológicos, psicológicos, sociales y conductuales.

El sedentarismo y los hábitos alimenticios poco saludables tan solo forman parte del problema, que a menudo viene acompañado de una predisposición genética a la ganancia ponderal, la falta de educación sanitaria o el menor poder adquisitivo.

Una vez alcanzado un estado de obesidad puede ser muy difícil revertirlo debido a los cambios fisiológicos que se producen. Cuando el desequilibrio energético positivo se mantiene en el tiempo se desarrolla una hipertrofia e hiperplasia de los adipocitos; a su vez, el tejido adiposo secreta diversas citocinas que crean un ambiente inflamatorio crónico que favorece la resistencia a la insulina¹. También aparecen alteraciones neuroendocrinas en la regulación del hambre-saciedad que perpetúan esta patología. Además, las pacientes sufren con frecuencia trastornos psicológicos y sentimientos de culpa, al no poder alcanzar los estándares de peso recomendados, que dificultan aún más la pérdida de peso.

La OMS establece el grado de obesidad en función de los valores del índice de masa corporal (IMC), resultado de la división entre el peso en kg y el cuadrado de la altura en metros (kg/m^2)². Aunque este ratio pueda presentar ciertas limitaciones, al no tener en cuenta la composición corporal, el IMC supone una referencia objetiva a la hora de clasificar el riesgo de las pacientes y por el momento se considera la herramienta más útil³ (Tabla 1).

Tabla 1. Grado de obesidad según el índice de masa corporal

Índice de masa corporal (kg/m ²)	Clasificación
18,5-24,9	Normopeso
25,0-29,9	Sobrepeso
30,0-34,9	Obesidad tipo I
35,0-39,9	Obesidad tipo II
≥ 40,0	Obesidad tipo III/obesidad mórbida

La obesidad se ha convertido en la patología más prevalente del mundo occidental y se trata de la segunda causa de muerte evitable, después del tabaco⁴. En España afecta a más del 15% de la población femenina en edad reproductiva⁵, alcanzando porcentajes mayores en áreas con bajos recursos sociales⁶; por tanto, un gran número de gestantes obesas verán su salud comprometida antes, durante y después de la gestación.

Dado que la obesidad es una enfermedad crónica de origen multifactorial, es preciso un manejo multidisciplinario a lo largo de la vida de las pacientes a través de medidas de salud pública, consejos dietéticos, cambios en los hábitos de vida y a veces tratamientos quirúrgicos⁷.

El tratamiento de la gestante obesa a menudo resulta un desafío para el obstetra, pero puede suponer un momento clave para empezar a mejorar la salud de la paciente^{4,8}.

ENFERMEDAD Y GESTACIÓN

La obesidad aumenta el riesgo de complicaciones durante el embarazo (Fig. 1).

Complicaciones maternas

Las mujeres con obesidad tienen mayor probabilidad de abortos espontáneos recurrentes y problemas de fertilidad. Además, la mortalidad fetal inexplicada es dos veces más frecuente en gestantes obesas^{1,7}. Durante el embarazo, presentan hasta 3-4 veces mayor riesgo de diabetes gestacional (DG) e hipertensión inducida por el embarazo¹. También la obesidad se asocia a mayor incidencia de problemas cardiovasculares, preeclampsia y apnea obstructiva del sueño⁷.

La necesidad de inducción del parto es más frecuente por las comorbilidades acompañantes y una mayor incidencia de gestaciones cronológicamente prolongadas en esta población^{4,7}. En las gestantes obesas se ha detectado una fase de dilatación más prolongada debido a una posible contractilidad uterina disminuida que suele precisar mayores dosis de oxitocina^{1,4,9}. También presentan mayor probabilidad de parto instrumentado, desproporción pélvico-fetal y de distocia de hombros¹. Por todo lo anterior hay un incremento en la tasa de cesáreas que aumenta proporcionalmente con el grado de IMC¹.

A su vez, la cesárea en pacientes obesas resulta más complicada, pudiendo aparecer problemas anestésicos, dificultades técnicas y tiempo operatorio prolongado, además de comprometer en gran medida las posibilidades de éxito de un parto vaginal en siguientes gestaciones⁷.

Las gestantes obesas presentan mayor riesgo de complicaciones puerperales como la hemorragia posparto, infecciones, dehiscencia de la herida quirúrgica y trombosis, y precisan estancias hospitalarias más prolongadas^{1,4,7}.

El inicio y mantenimiento de la lactancia materna parece estar comprometido, lo cual puede estar asociado a una mayor predisposición a la depresión y ansiedad^{1,7}.

Casi la mitad de las gestantes con problemas de obesidad presentan una ganancia ponderal excesiva durante el embarazo que puede agravar su morbilidad y comprometer aún más su futuro genésico si no consiguen mejorar su peso tras el parto⁷.

Complicaciones fetales

La obesidad se encuentra asociada a mayor frecuencia de malformaciones fetales, particularmente defectos del tubo neural y cardiopatías congénitas, pero también otras malformaciones orofaciales, de las extremidades, onfalocele, hipospadias o hidrocefalia^{5,7}. Dadas las dificultades técnicas de la ecografía en pacientes obesas, a veces estas malformaciones pueden llegar a pasar desapercibidas en el período prenatal⁴. También hay mayor incidencia de macrosomía fetal en relación con el grado de obesidad materno, así como de predisposición del recién nacido a la obesidad infantil, síndrome metabólico y diabetes mellitus a largo plazo^{1,7}.

La tasa de partos prematuros por indicación médica es elevada y las secuelas propias de la prematuridad son más severas en estos fetos, dado que presentan mayor prevalencia de hipertensión pulmonar primaria, además de contar con una menor reserva metabólica y mayor tendencia a la hipoglucemia⁴.

Por otro lado, el embarazo no parece afectar negativamente a las pacientes obesas ni empeora su pronóstico a largo plazo⁴.

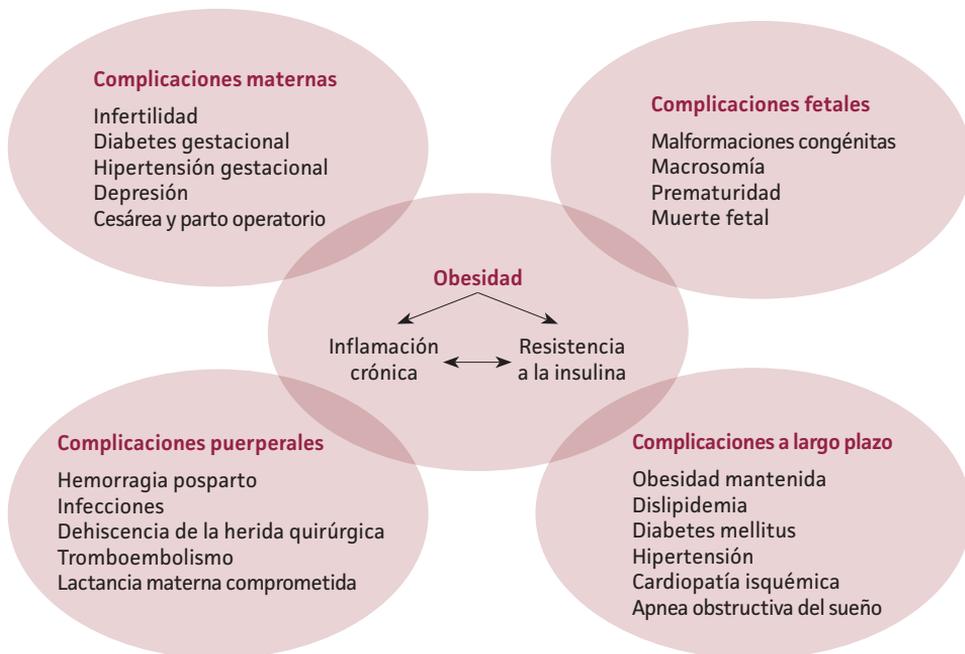


Figura 1. Complicaciones durante el embarazo.

SEGUIMIENTO

Consulta preconcepcional

A todas las mujeres obesas en edad reproductiva se les debería informar del incremento de riesgo de presentar complicaciones y recomendar la pérdida de peso antes de la concepción^{4,5,7,8}. En los casos de obesidad mórbida debe evitarse la gestación y solicitar tratamiento previo en una unidad especializada⁴.

Debido al riesgo de defectos del tubo neural se debe indicar la toma de ácido fólico a altas dosis (5 mg/día) desde al menos 1 mes antes de la concepción hasta la finalización del primer trimestre^{4,5,10}.

Seguimiento durante el embarazo

En cada visita del embarazo es importante la valoración del peso y la toma de la presión arterial (PA) con un manguito del diámetro adecuado. El Institute of Medicine (IOM) determina la ganancia de peso recomendada durante la gestación en función del IMC pregestacional¹¹ (Tabla 2).

Tabla 2. Ganancia de peso recomendada según el índice de masa corporal

Índice de masa corporal	Gestaciones únicas	Gestaciones múltiples
Bajo peso (< 18,5)	12,5-18 kg	Información insuficiente
Normopeso (18,5-24,9)	11,5-16 kg	17-25 kg
Sobrepeso (25,0-29,9)	7-11,5 kg	14-23 kg
Obesidad (≥ 30,0)	5-9 kg	11-19 kg

Se ha demostrado que la limitación del incremento de peso reduce el riesgo de complicaciones obstétricas⁵. Por otro lado, la pérdida de peso o incrementos escasos durante la gestación se han visto asociados a fetos pequeños para la edad gestacional^{5,7,12}. Sin embargo, en el caso de pacientes con obesidad más grave, aumentos de peso menores pueden ser recomendables e incluso en gestantes con obesidad grado 3 (IMC > 40) el mantenimiento del peso puede ser el objetivo¹³.

Se debe recomendar hacer ejercicio físico de intensidad moderada al menos 20-30 min/día, además de facilitar consejos dietéticos y modificaciones en el estilo de vida^{4,5,8}.

Se debe continuar con la toma de ácido fólico a altas dosis (5 mg/día) hasta la finalización del primer trimestre y es aconsejable la administración de suplementos de vitamina D (400 UI/día) durante el embarazo y la lactancia⁵. La suplementación con yodo será idéntica a la gestante con normopeso (habitualmente 150-200 µg/día)¹⁰.

Se solicitará el test de O'Sullivan en el primer trimestre como despistaje de diabetes gestacional, aparte del cribado universal entre las semanas 24 y 28 si el resultado fuera inicialmente negativo^{4,5,10}. También se recomienda el estudio del perfil tiroideo en el primer trimestre por pertenecer a un grupo de riesgo^{5,10}.

En cuanto al cribado de anomalías congénitas, existen limitaciones diagnósticas, ya que la tasa de detección de malformaciones y marcadores de aneuploidía se encuentra reducida en al menos un 15-20% respecto a las gestantes con normopeso^{4,7}. La obesidad también disminuye la sensibilidad de los marcadores bioquímicos para la detección del síndrome de Down y el test de ADN fetal en sangre materna presenta resultados no concluyentes con mayor frecuencia debido a la obtención de una menor fracción fetal por el efecto dilucional producido por el mayor volumen plasmático en las pacientes obesas⁷.

La ecografía morfológica debe realizarse entre las semanas 20 y 22, no antes⁴. En caso de un estudio incompleto o no concluyente, se recomienda recurrir a un ecógrafo de mayor resolución o bien repetir la ecografía en 2-4 semanas.

En pacientes con IMC > 40 es recomendable realizar un repaso morfológico y ecocardiografía precoz por vía transvaginal entre las semanas 12 a 16⁵.

Debido al mayor riesgo de muertes fetales en gestantes obesas, se aconseja incrementar la frecuencia de visitas obstétricas en el tercer trimestre con visitas semanales desde la semana 37 en pacientes con IMC 35-39,9 y desde la semana 34 en pacientes con IMC > 40¹⁴.

Las pacientes obesas tienen mayor probabilidad de complicaciones anestésicas como epidurales no efectivas, aumento del número de intentos, punción dural inadvertida o intubación difícil. Por ello sería conveniente realizar una visita preanestésica en las semanas 35-36 o al menos una valoración precoz intraparto para elaborar un plan anestésico, valorar la colocación precoz de un catéter epidural y anticipar posibles dificultades^{4,5,7,10}.

Atención al parto

La obesidad aislada no es motivo de inducción del parto^{1,7}, pero se puede valorar finalizar la gestación a partir de la semana 40 si las condiciones obstétricas son favorables⁵.

La probabilidad de cesárea se encuentra aumentada en gestantes obesas, disminuyendo aún más las posibilidades de parto vaginal en caso de cesárea anterior (tasa de éxito en torno al 60%)⁴. La obesidad no supone una contraindicación para el intento de parto vaginal tras cesárea anterior⁷, aunque se puede consensuar la realización de cesárea electiva en pacientes con obesidad mórbida (tasa de éxito de parto vaginal del 19%)⁵.

Dado que la obesidad, especialmente en el caso de las nulíparas, se relaciona con la prolongación de la fase de dilatación, se puede permitir alargar los tiempos de espera antes de realizar una cesárea en ausencia de signos de alarma^{1,7}.

Se deben considerar las necesidades especiales en la atención al parto de una paciente con obesidad, como mesas que soporten su peso, sistemas de monitorización interna, material del tamaño apropiado, amplitud de las salas o mayor número de personal⁷.

Puede ser conveniente la reserva de sangre en pacientes con IMC > 40⁵.

En caso de cesárea se recomiendan las incisiones transversas (Pfannenstiel) y el cierre del tejido celular subcutáneo, sobre todo si el grosor alcanza los 2 cm, para reducir el riesgo de dehiscencia de la herida quirúrgica^{4,5,7}. No se recomienda el uso sistemático de drenajes⁷.

Cuidados en el puerperio

Se valorarán los criterios de tromboprolifaxis farmacológica y se aplicarán medidas para su prevención como movilización precoz tras cesárea o uso de medias de compresión neumática^{5,7}. Como norma general, salvo contraindicación, se indicará heparina de bajo peso molecular en el posparto en caso de IMC > 40.

Se llevará a cabo la promoción de la lactancia, que además facilitará la pérdida de peso durante el puerperio^{1,5,8}. Esta etapa es buen momento para ofrecer consejo contraceptivo e incentivar la pérdida de peso antes de una nueva gestación^{1,7,8}.

TRATAMIENTO. CIRUGÍA BARIÁTRICA Y GESTACIÓN

El tratamiento de la obesidad se basa en medidas conservadoras como la dieta, el ejercicio y las terapias cognitivas y conductuales, precisando a veces de la cirugía bariátrica.

La cirugía bariátrica se considera actualmente el tratamiento más efectivo para la obesidad grave y está indicada en pacientes con IMC > 40 o en aquellas con IMC entre 35 y 40 con patologías concomitantes que potencialmente mejoren con la pérdida de peso^{4,5}. Su uso está cada vez más extendido y más de la mitad de los casos se realizan en mujeres en edad fértil⁴; por tanto, los obstetras necesitan conocer el manejo y las posibles complicaciones de la gestante con cirugía bariátrica.

La gestación con cirugía bariátrica se beneficiará del seguimiento multidisciplinario por parte del obstetra, el endocrinólogo y el cirujano. La gestación suele ser bien tolerada por la paciente y se puede concluir que los beneficios superan los riesgos, ya que presentan menos complicaciones obstétricas y mejores resultados neonatales que las mujeres obesas sin cirugía bariátrica^{14,12}. Sin embargo, algunos estudios sugieren un incremento de las restricciones del crecimiento fetal^{15,16}.

Existen diferentes variantes quirúrgicas que se pueden clasificar en técnicas restrictivas (como la banda ajustable laparoscópica o la gastrectomía parcial), malabsortivas (como la derivación biliopancreática) y mixtas (como el *bypass* gástrico en Y de Roux).

Tras la cirugía bariátrica existe el riesgo de presentar deficiencias de micronutrientes, especialmente en las técnicas restrictivas-malabsortivas que combinan la restricción del volumen gástrico y el *bypass* de los alimentos por determinados tramos del intestino delgado. Las pacientes intervenidas precisan suplementos polivitamínicos, que se deben mantener e incluso aumentar de dosis durante la gestación^{4,5}. Las deficiencias detectadas con mayor frecuencia por las técnicas quirúrgicas habitualmente realizadas en nuestro medio (gastrectomía vertical y *bypass* gástrico) son:

- Déficit de hierro, que produce anemia ferropénica. Suplementación: con hierro por vía oral o intravenosa.
- Déficit vitamina B12, que deriva en anemia perniciosa. Suplementación: vitamina B12 1 mg por inyección mensual o vitamina B12 oral.
- Déficit calcio y vitamina D. Suplementación: al menos 1 200-1 500 mg/día de calcio y 800-1 200 UI de vitamina D por vía oral.
- Déficit ácido fólico. Suplementación: al menos 800-1 000 µg de ácido fólico oral, aumentando a 5 mg en período periconcepcional.

Otras posibles complicaciones de la cirugía bariátrica son la hipoglucemia hiperinsulínica posprandial y los síndromes de dumping precoz y tardío que precisan ajustes en la dieta.

También se debe valorar la posibilidad de una obstrucción intestinal ante síntomas gastrointestinales y dolor abdominal inespecíficos, especialmente si son persistentes.

Se recomienda evitar el embarazo en los primeros 12-18 meses poscirugía, cuando se produce una rápida pérdida de peso y hay mayor riesgo de deficiencias nutricionales^{4,5}. En cirugías con componente malabsortivo, los déficits nutricionales suelen aparecer de forma más tardía incluso años después de la cirugía. Por tanto, la mujer fértil con antecedente de cirugía bariátrica debe estar informada de la necesidad de planificar los embarazos, incluso en fase de estabilidad de peso. Durante este período se debe ofertar un método anticonceptivo efectivo, no siendo recomendable el uso de anticonceptivos hormonales por vía oral⁴.

Durante el período preconcepcional se deben tratar las comorbilidades y los posibles déficits de micronutrientes^{4,5}. Se iniciará la suplementación con ácido fólico a dosis elevadas (5 mg), además del complejo multivitamínico pregestacional, vitamina B12 intramuscular y sulfato de hierro por vía oral. Las pacientes intervenidas mediante derivación biliopancreática necesitarán una valoración más amplia para cubrir otros posibles déficits de micronutrientes.

Durante el embarazo se proponen las siguientes medidas específicas:

- Control clínico trimestral por parte del departamento de endocrinología, aumentando la frecuencia de visitas en caso de problemas de tolerancia o diabetes gestacional.
- Controles analíticos trimestrales con estudio del estado nutricional (incluyendo ferritina, vitamina B12, vitamina D y folatos; en caso de derivación biliopancreática se añadirán también vitaminas liposolubles).
- Control ecográfico mensual del crecimiento fetal a partir de las 28 semanas^{4,5}.
- Cribado de diabetes gestacional⁵:
 - Técnica quirúrgica restrictiva: no contraindica la realización del test de O'Sullivan.
 - Técnica quirúrgica malabsortiva: contraindica la realización del test de O'Sullivan, ya que puede desencadenar el síndrome de dumping; como alternativa se determinarán las glucemias capilares preprandiales y posprandiales durante 1 semana.
- Durante todo el embarazo se continuará con suplementos de ácido fólico, vitamina B12, hierro, calcio y vitamina D.
- No es indicación de cesárea electiva¹. En caso de cesárea hay que tener especial cuidado en la apertura y disección de los tejidos por el antecedente quirúrgico¹⁰.

Tras el parto se mantendrá la suplementación de micronutrientes. Es preciso informar a los pediatras del antecedente de cirugía bariátrica, por mayor frecuencia de déficits nutricionales en los recién nacidos⁵. Se debe evitar el uso de antiinflamatorios no esteroideos en caso de antecedente de úlcera y ofertar un método anticonceptivo seguro⁴.

Resumen

Preconcepcional

Recomendar ácido fólico 5 mg/día al menos 1 mes antes de la concepción
Recomendar pérdida de peso; si el IMC > 40, evitar la gestación

Cirugía bariátrica:

- Evitar el embarazo en los 12-18 meses poscirugía
- Suplementación con ácido fólico 5 mg/día + vitamina B12, hierro, calcio y vitamina D

Embarazo

Dieta sana y ejercicio físico diario

Suplementos	Ácido fólico 5 mg/día en el 1.º trimestre
	Vitamina D 400 UI/día
	Yodo 150-200 µg/día

En cada visita tomar la PA y valorar la ganancia ponderal

En el 1.º trimestre solicitar el perfil tiroideo y test de O'Sullivan (aparte del cribado universal DG 24-28 semanas)

Visitas ecográficas (informar a la paciente de las limitaciones diagnósticas):

- Ecografía cribado de 1.º trimestre se realizará en torno a la semana 12
- Ecografía morfológica se realizará en las semanas 20-22
 - Si el IMC > 40, ecografía morfológica precoz en las semanas 12-16
- Ecografías rutinarias de 3.º trimestre
 - Si el IMC 35-39,9, visitas semanales desde la semana 37
 - Si el IMC > 40, visitas semanales desde la semana 34

Continúa

Resumen (cont.)

Visita preanestésica en las semanas 35-36 o valoración precoz intraparto

Cirugía bariátrica:

- Control clínico trimestral por Endocrinología
- Controles analíticos + estudio nutricional trimestrales
- Control ecográfico mensual desde la semana 28 (*ecografía en semanas 28-32-36-40*)
- Cribado de diabetes gestacional:
 - Técnica quirúrgica restrictiva: no contraindica el test de O'Sullivan
 - Técnica quirúrgica malabsortiva: glucemias capilares 1 semana
- Continuar con suplementos de ácido fólico, vitamina B12, hierro, calcio y vitamina D

Parto

La obesidad

- NO es motivo de inducción al parto, *valorar > 40 SG si las condiciones obstétricas son favorables*
- NO contraindica el parto vaginal tras cesárea anterior, *valorar cesárea electiva si IMC > 40 + cesárea anterior*
- Prolonga la fase de dilatación, sin signos de alarma, flexibilizar los tiempos de espera
Si el IMC > 40, reserva de sangre

Cirugía bariátrica: NO es indicativo de cesárea electiva

Puerperio

Valorar los criterios de trombotprofilaxis, si el IMC > 40, indicación directa de HBPM

Promoción de la lactancia

Aconsejar anticonceptivo e incentivar la pérdida de peso

DG: diabetes gestacional; HBPM: indicación directa de heparina de bajo peso molecular IMC: índice de masa corporal; PA: presión arterial; SG: semanas de gestación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Creanga AA, Catalano PM, Bateman BT. Obesity in Pregnancy. *N Engl J Med* 2022;387:248-59.
2. Obesity: preventing and managing the global epidemic: report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser* 2000;894.
3. Tomiyama A, Hunger J, Nguyen-Cuu J, Wells C. Misclassification of cardiometabolic health when using body mass index categories in NHANES 2005-2012. *Int J Obes* 2016;40:883-6.
4. Obesidad y embarazo. Guía de Asistencia Práctica en Medicina Perinatal. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia, 2011.
5. Hospital Universitari Clínic. Barcelona. Protocolo: Gestación, obesidad y cirugía bariátrica. Protocolos en Medicina Materno-Fetal. Disponible en: <https://medicinafetalbarcelona.org/protocolos/>.
6. Corrales-Gutiérrez I, Baena-Antequera F, Gómez-Baya D, León-Larios F, Mendoza R. Relationship between Eating Habits, Physical Activity and Tobacco and Alcohol Use in Pregnant Women: Sociodemographic Inequalities. *Nutrients* 2022;14:557.
7. Obesity in Pregnancy. Practice Bulletin No. 230. American College of Obstetricians and Gynecologists, 2021.
8. NICE. National Institute for Health and Care Excellence. Weight management before, during and after pregnancy. NICE Guidelines. 2010. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/guidance/ph27>.
9. Polnaszek BE, Reilly J, Raker CA, Lewkowitz AK, Danilack VA. Oxytocin utilization for women undergoing an induction of labor by 1 kg/m² increase in body mass index. *Am J Obstet Gynecol* 2022;227(3):546-7.
10. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada. Protocolo: Obesidad y gestación. Protocolos Asistenciales. Disponible en: https://www.huvn.es/asistencia_sanitaria/ginecologia_y_obstetricia/protocolos_clinicos.
11. Institute of Medicine. Weight gain during pregnancy: reexamining the guidelines. Washington, DC: National Academies Press, 2009. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK32813/>.
12. Marshall NE, Abrams B, Barbour LA, Catalano P, Christian P, Friedman JE, et al. The importance of nutrition in pregnancy and lactation: lifelong consequences. *Am J Obstet Gynecol* 2022;226(5):607-32.
13. Comstock SS. Time to change weight gain recommendations for pregnant women with obesity. *J Clin Invest* 2019;129(11):4567-9.
14. Indications for outpatient antenatal fetal surveillance. ACOG Committee Opinion No. 828. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2021;137:e177-97.
15. Parent B, Martopullo I, Weiss NS, Khandelwal S, Fay EE, Rowhani-Rahbar A. Bariatric surgery in women of childbearing age, timing between an operation and birth, and associated perinatal complications. *JAMA Surg* 2017;152:128-35.
16. Kwong W, Tomlinson G, Feig DS. Maternal and neonatal outcomes after bariatric surgery; a systematic review and meta-analysis: do the benefits outweigh the risks? *Am J Obstet Gynecol* 2018;218:573-80.

Isabel Durán Castellanos¹, Carla Gómez Ortiz¹
y Tomás Martín Hernández²

¹UGC de Ginecología y Obstetricia. ²UGC de Endocrinología.
Hospital Virgen Macarena. Sevilla

INTRODUCCIÓN

Prevalencia

La disfunción tiroidea (DT) es muy frecuente. La prevalencia del hipotiroidismo es del 11,5% en la población femenina (4,5% clínico y 7% subclínico), la del hipertiroidismo de un 1,0% y la de autoinmunidad tiroidea de hasta un 10,8%¹.

Las alteraciones tiroideas son la segunda causa de complicaciones endocrinológicas durante el embarazo después de la diabetes. Se estima que hasta un 25% de las embarazadas pueden presentar alguna alteración en el funcionamiento de la glándula tiroidea, siendo esta incluso más prevalente en las áreas deficitarias de yodo. La DT en el embarazo en sus formas clínicamente significativas puede complicar la gestación, por lo que es importante identificarla para iniciar el tratamiento apropiado.

Modificaciones de la función tiroidea durante la gestación

Entender los cambios fisiológicos que se producen en la glándula tiroidea en la gestación es fundamental, ya que estos cambios se ven reflejados en los resultados de las pruebas de función tiroidea, de forma que, si no se tienen en cuenta, estas podrían valorarse como alteradas².

Los cambios más importantes se deben a un aumento en la concentración de proteína transportadora de HT (TBG) y la estimulación del receptor de tirotropina (TSH) por la gonadotropina coriónica (β -hCG).

La concentración de TBG se duplica (aumenta su producción y disminuye su aclaramiento) durante la gestación. El exceso de TBG lleva a un aumento en la concentración total, no libre, de T4 y T3. Para mantener una concentración adecuada de hormonas tiroideas (HT) libre, la glándula tiroides aumenta su producción. Por otra parte, la β -hCG presenta una considerable similitud con la TSH, resultando en una actividad estimuladora tiroidea débil (evidente ya desde ella 7ª semana de gestación) y proporcional a los niveles de β -hCG. Este incremento en la producción de HT lleva a una reducción de la TSH, pudiendo ser hasta en un 10-20 % de las gestantes sanas aparentemente baja, simulando transitoriamente un hipertiroidismo subclínico. En el segundo trimestre de gestación la secreción de β -hCG y la concentración de HT libre disminuye y la TSH se normaliza.

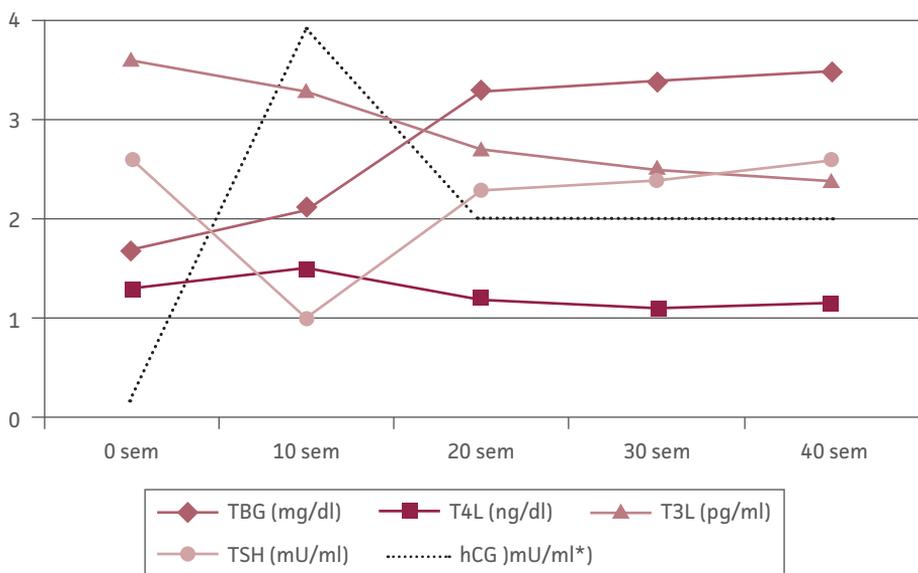


Figura 1. Esquema de evolución de los parámetros de función tiroidea durante la gestación.

Requerimientos de yodo

Los requerimientos de yodo aumentan durante la gestación. El déficit de yodo en el transcurso del embarazo se ha relacionado con un aumento de pérdidas gestacionales, mortalidad fetal y perinatal, bajo peso al nacer y alteraciones en el neurodesarrollo³. Por ello, a no ser que se garantice una ingesta adecuada del mismo, se recomienda la administración de yoduro potásico⁴.

Dosis recomendadas: preconcepcional 100 µg/día, durante el embarazo y la lactancia 150-200 µg/día y, en gestación múltiple, 300 µg/día. No se deben superar los 500 µg/día.

Necesidades diarias de yodo en la ingesta: 2 g de sal yodada y al menos 3 raciones de lácteos.

Excepciones: no administrar yodo ante hipertiroidismo clínico severo o de difícil control. Tampoco cuando el tratamiento sustitutivo con levotiroxina precise dosis de más de 150 µg tras el primer trimestre de gestación. Sí se debe suplementar ante TSH baja fisiológica del primer trimestre y en los hipertiroidismos moderados controlados al menos hasta completar organogénesis.

HIPOTIROIDISMO

DIAGNÓSTICO

- **Hipotiroidismo clínico:** TSH > 10 µU/ml independientemente de las concentraciones de T4L o TSH > P97,5 de valores de referencia locales (para ese trimestre) y T4L por debajo del límite inferior de la normalidad para VR (en ese trimestre).
- **Hipotiroidismo subclínico:** TSH > P97,5 de VR locales y < 10 µU/ml con T4L normal.
- **Hipotiroidinemia:** TSH normal con T4 baja.

Actualmente sigue existiendo controversia respecto a los beneficios del cribado universal de la enfermedad tiroidea en el embarazo. En España, la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) y la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN) recomiendan el cribado universal. Sin embargo, otras sociedades como la American Thyroid Association (ATA) la Endocrine Society o el American College of Obstetricians and Gynecologists solo indican el cribado en pacientes de riesgo⁶⁻⁸ (Tabla 1).

Tabla 1. Factores de riesgo para indicar un cribado selectivo según el American College of Obstetricians and Gynecologists

1	Historia de hipotiroidismo/hipertiroidismo o presencia de signos/síntomas de disfunción tiroidea
2	Positividad conocida de los anticuerpos antitiroideos o presencia de bocio
3	Antecedente de radiación de cabeza o cuello o cirugía tiroidea previa
4	Edad > 30 años
5	Diabetes tipo I u otras enfermedades autoinmunes
6	Historia de muerte fetal, parto pretérmino o infertilidad
7	Antecedente de embarazo múltiple (≥ 2)
8	Historia familiar de enfermedad tiroidea autoinmune o disfunción tiroidea
9	Obesidad mórbida ($\text{IMC} \geq 40 \text{ kg/m}^2$)
10	Uso de amiodarona o litio, o administración reciente de contraste radiológico yodado
11	Residir en un área conocida de deficiencia moderada o severa de yodo

Para el cribado se solicitará la TSH desde atención primaria a todas las gestantes en las semanas 9-11 de gestación (SG); **si TSH > 4**, el laboratorio realizará automáticamente la determinación de T4L y Ac anti-TPO^{9,10}. Además, desde atención primaria se solicitarán junto a la TSH, los anticuerpos anti-TPO a aquellas gestantes con factores de riesgo como infertilidad, abortos de repetición o enfermedad autoinmune.

Debido a los cambios en la fisiología tiroidea durante el embarazo normal, las pruebas de función tiroidea deben interpretarse utilizando valores de referencia específicos de cada trimestre. La recomendación de las últimas guías de la Asociación Americana de Tiroides concluye, basándose en los estudios más recientes, que de forma general el límite superior de la normalidad en ausencia de valores de referencia poblacionales para la TSH asciende a 4 mU/l en el primer trimestre⁶ (Tabla 2).

Tabla 2. Valores de referencia propuestos por la ATA en ausencia de valores poblacionales

Trimestre	TSH	T4L
1.º	0,1- 4 mcU/ml	0,52-1,1 ng/dL
2.º	0,5-4,5 mcU/ml	0,45-0,99 ng/dl
3.º	0,5-4,5 mcU/ml	0,48-0,95 ng/dl

ENFERMEDAD Y GESTACIÓN

El hipotiroidismo clínico complica el 0,3-0,5% de las gestaciones. Se ha asociado con un incremento del riesgo de complicaciones severas como preeclampsia e hipertensión gestacional, desprendimiento prematuro de placenta normoinsera (DPPNI), parto prematuro, crecimiento restringido, aumento en el riesgo de cesárea, hemorragia posparto, morbilidad y mortalidad perinatal y alteraciones neurofisiológicas y cognitivas en edad infantil. El tratamiento con levotiroxina en gestantes con hipotiroidismo reduce el riesgo de estas complicaciones.

En cuanto al hipotiroidismo subclínico y la aparición de complicaciones en la gestación hay más controversia, ya que, aunque en algunos estudios no se ha encontrado un aumento del riesgo de complicaciones^{11,12}, en otros estudios se ha descrito un riesgo aumentado de pérdidas gestacionales, preeclampsia, desprendimiento de placenta, parto prematuro y muerte neonatal^{13,14}. En cuanto a las alteraciones en el neurodesarrollo, no se han encontrado diferencias consistentemente significativas entre gestantes con hipotiroidismo subclínico y gestantes eutiroideas^{15,16}.

Actualmente no existe evidencia de que el tratamiento del hipotiroidismo subclínico reduzca el riesgo de estas complicaciones¹⁵.

TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO

Se aconseja administrar levotiroxina en **ayunas** y posteriormente esperar un mínimo de 30 min para su ingesta. Además, es recomendable separar la toma de levotiroxina unas 4-6 h

de la toma de sulfato ferroso, carbonato cálcico o hidróxido de aluminio, ya que disminuyen la absorción de esta. En determinadas circunstancias como la administración de suplementos de hierro, hiperemesis gravídica o trastornos que cursen con malabsorción puede ser útil la administración de formulaciones de levotiroxina líquida^{17,18}.

Hipotiroidismo pregestacional¹

- Planificación de la gestación para mantener TSH por debajo de 2,5 µUI/ml.
- Al confirmar la gestación a través de atención primaria, si no se dispone de valores recientes de TSH, se realizará un nuevo control analítico y se aumentará la dosis de tiroxina en un 25-30 % (de media 25 µg/día) si el origen es autoinmune y en un 30-35 % en pacientes tiroidectomizadas al comienzo de la misma. En caso de concentraciones de TSH recientes, ajustar la dosis de tratamiento en función de estas.

Iniciar el tratamiento con levotiroxina.

Pauta de tratamiento: levotiroxina a dosis altas (2-2,4 µg/kg/24 h) durante la primera semana. En caso de que el tratamiento se vaya a iniciar a dosis altas (≥ 100 µg/día), considerar un inicio progresivo, por ejemplo, 1/2 dosis (1/2 cp) los primeros 4 días. A partir de la segunda semana se deberá reducir la dosis a 1,6 µg/kg/24 h.

Hipotiroidismo subclínico^{1,2,6,19,20}

- TSH $> 2,5$ - < 4 µUI/ml con **Ac anti-TPO negativos:** sin tratamiento.
- TSH $> 2,5$ - < 4 µUI/ml con **Ac anti-TPO positivos:** el tratamiento debe restringirse a situaciones de alto riesgo como infertilidad o aborto recurrente.
- TSH > 4 µUI/ml y Ac anti-TPO positivos: iniciar tratamiento.
- TSH > 4 - < 10 µUI/ml y Ac anti-TPO negativos: hay más controversia. Derivar a Endocrinología.

Pauta de tratamiento: 1,2 µg/kg/día.

Controles de HT (TSH, T4L) y ajustes de dosis si procede cada 4-6 semanas durante las primeras 20 semanas de gestación y, una vez ajustada la dosis, coincidentes con las analíticas

del segundo (24 semanas) y tercer trimestres (32-36 semanas) para evitar multiextracciones innecesarias.

Objetivo terapéutico de TSH < 2,5 mU/l (o en la mitad inferior del rango de referencia para cada trimestre)⁶. En caso de TSH elevada se propone incrementar la dosis de 25-75 µg sobre la dosis previa, teniendo en cuenta el origen del hipotiroidismo. No se recomienda monitorizar los Ac durante la gestación.

CONTROL FETAL

No hay ningún dato que sugiera que las mujeres con hipotiroidismo, clínico o subclínico, **adecuadamente tratado** tengan un riesgo elevado de complicaciones obstétricas. Como consecuencia, no hay indicación de ningún examen obstétrico adicional o vigilancia especial en las mujeres hipotiroideas que están tratadas y monitorizadas de forma correcta¹.

POSPARTO

Tabla 3. Recomendaciones del documento de consenso de la SEGO/SEEN del tratamiento del hipotiroidismo posparto

Diagnóstico	Recomendación posparto	Control posparto
Hipotiroidismo clínico	2/3 de la dosis final de Levotiroxina (LT4) alcanzada en el embarazo	6 semanas
Hipotiroidismo subclínico Anticuerpos positivos	1/2 de la dosis final de LT4 alcanzada en el embarazo	6 semanas
Hipotiroidismo subclínico Anticuerpos negativos	Si la última dosis era: <ul style="list-style-type: none"> • 25 µg/día: suspender • 50 µg/día: reducir a 25 µg/día • 75-100 µg/día: reducir a 50 µg/día • > 100 µg/día: reducir 25 µg/día hasta llegar a 50 µg/día como dosis final 	6 semanas

HIPERTIROIDISMO

La prevalencia del hipertiroidismo es del 0,1-4 % de las gestaciones.

ETIOLOGÍA

La enfermedad de Graves y el hipertiroidismo mediado por la gonadotropina coriónica humana β (β -hCG) (hipertiroidismo gestacional) son las causas más comunes. Hay otras causas no autoinmunes y muy poco frecuentes como el bocio multinodular tóxico, el adenoma tóxico, el cáncer de tiroides y el hipertiroidismo iatrogénico (litio, iodo, amiodarona) que deberán tenerse en cuenta en el diagnóstico diferencial.

- **Hipertiroidismo gestacional, transitorio o mediado por la β -hCG:**

Prevalencia del 1-3 % de las gestaciones. Se trata de un estado transitorio secundario al aumento de la β -hCG. Se caracteriza por presentar una TSH suprimida con T4L normal o elevada y marcadores de autoinmunidad negativos. Suele vincularse a hiperemesis gravídica y/o a aquellas condiciones que se asocian a concentraciones elevadas de β -hCG como la gestación múltiple, la mola hidatiforme o el coriocarcinoma.

- **Enfermedad de Graves:** prevalencia del 0,1-0,4 %. Es causa de hipertiroidismo autoinmune. Los anticuerpos estimulantes del tiroides TSI, también denominados TRAb (*thyroid receptor antibodies*), son positivos, pudiendo presentar también positividad para anticuerpos antiperoxidasa (anti-TPO).

DIAGNÓSTICO

- Hipertiroidismo clínico: \downarrow TSH (0,1 μ UI/ml) y \uparrow tiroxina libre (T4).
- Hipertiroidismo subclínico: \downarrow TSH (0,1 μ UI/ml) y tiroxina libre (T4) normal.

Se recomienda repetir la analítica en 4 semanas si los valores se encuentran en el límite de la normalidad. En el hipertiroidismo clínico hay que determinar los anti-TPO (descartar hashitoxicosis) y anti-TSI. En todos los casos derivar a endocrinología para llevar a cabo una valoración y un eventual seguimiento.

JUSTIFICACIÓN DEL TRATAMIENTO

El hipertiroidismo clínico se asocia a un aumento de pérdidas gestacionales precoces, parto pretérmino, preeclampsia-eclampsia, restricción del crecimiento fetal, hipotiroidismo fetal, morbilidad y mortalidad perinatal²¹.

El hipertiroidismo subclínico y el gestacional transitorio no se han asociado a complicaciones en el embarazo y es necesario su seguimiento especializado, pero **no** el tratamiento con fármacos antitiroideos^{22,23}.

TRATAMIENTO^{1,6}

Hipertiroidismo pregestacional

Evitar la gestación hasta la estabilización de la enfermedad, ya sea tras el tratamiento definitivo o la retirada de la medicación sin recidiva. Después del tratamiento con yodo radiactivo o la realización de gammagrafía o rastreo la gestación debe demorarse más de 6 meses.

- Si **no hay tratamiento**: una vez evaluado en Endocrinología, realizar controles analíticos en atención primaria de la función tiroidea cada 4-6 semanas en la primera mitad de la gestación. Derivar de nuevo a Endocrinología si hay recidiva de la enfermedad.
- Si **hay tratamiento con antitiroideos**: derivar a endocrinología.

Hipertiroidismo detectado durante el cribado

- Hipertiroidismo clínico y subclínico: derivar siempre a endocrinología para la evaluación.
- Hipertiroidismo gestacional o subclínico: no tratar; si existen dudas, derivar a endocrinología para la valoración.

Fármacos²⁴⁻²⁸

- Propiltiouracilo (PTU). Es el tratamiento de elección en el primer trimestre de gestación, dado que se ha asociado a menor tasa de malformaciones que metimazol en este periodo. Sin embargo, se ha descrito toxicidad hepática grave asociada a su uso.
- Metimazol (MMZ). Teratógeno en el primer trimestre. La embriopatía por MMZ se asocia a aplasia cutis, con atresia de coanas y esófago, facies dismórfica y onfalocelo. Debido a ello es preferible su uso a partir del segundo trimestre, siendo el tratamiento de elección en el segundo y tercer trimestres.

El riesgo de malformaciones fetales debido a antitiroideos oscila en un 2-3% y es mayor entre las semanas 6 y 10 de gestación, en las que debería evitarse su uso si fuera posible.

- Betabloqueantes. Se utilizan como fármacos asociados, en caso de sintomatología severa (taquicardia) a pesar del tratamiento antitiroideo. El más utilizado es el propranolol a dosis de 20-40 mg/8-12 h, durante cortos espacios de tiempo, entre 2 y 6 semanas. Tratamientos prolongados se han asociado a restricción del crecimiento uterino, bradicardia fetal e

hipoglucemia neonatal. Debe evitarse el uso del atenolol, que se ha asociado directamente a restricción del crecimiento fetal.

Tratamiento ablativo

- Yodo 131. No debe administrarse en una gestante o paciente que busca la gestación en los próximos 6-12 meses.
- Tiroidectomía total. Debería valorarse si¹⁹:
 - Reacción adversa severa al tratamiento antitiroideo.
 - Requerimiento de altas dosis de ATD de forma persistente (> 30 mg/día metimazol o > 450 mg/día propiltiouracilo).
 - Paciente que no cumple el tratamiento y presenta hipertiroidismo descontrolado.
 - Coexistencia con enfermedad nodular o bocio multinodular tóxico.

En caso de ser necesaria durante el embarazo, el mejor momento para realizarse es el segundo trimestre.

SEGUIMIENTO

Enfermedad de Graves

- Con tratamiento: evaluación de la función tiroidea en intervalos de 2-4 semanas al inicio del tratamiento y cada 4-6 semanas cuando la paciente esté eutiroidea. Se incluirá un control de enzimas hepáticas y hemograma para descartar posibles efectos secundarios.

La dosis del fármaco antitiroideo debe ajustarse para lograr una T4 libre en el límite superior del rango normal de embarazo y TSH en límites bajos (incluso suprimidos)⁶.

La determinación de anticuerpos **antiperoxidasa y anti-TSI** se realizará en el primer trimestre y anti-TSI en las **semanas 24-28** en los siguientes casos: gestante con hipertiroidismo activo, enfermedad de Graves, antecedente de tratamiento con yodo radioactivo o tiroidectomía o RN en gestaciones previas con hipertiroidismo. **Un valor más de 3 veces el límite superior de lo normal, o en aquellos casos no controlados, es indicación de control fetal estrecho.**

- Sin tratamiento: TSH, T4L cada 4 semanas si hay buena evolución.

Hipertiroidismo subclínico

Controles analíticos cada 2-3 semanas y, si mejora, cada 3-4 semanas hasta la normalización. Si no hay mejoría, derivar a endocrinología.

CONTROL FETAL

Las gestantes con hipertiroidismo clínico se derivarán a diagnóstico prenatal para realizar una ecografía morfológica y, posteriormente, a la consulta de alto riesgo obstétrico para valoración tras la determinación de Ac antiperoxidasa y TSI en las semanas 24-28. Los controles se realizarán cada 4-6 semanas en función de los hallazgos ecográficos y el control de la enfermedad de la gestante. También se comunicará a neonatología para la valoración precoz de la función tiroidea neonatal.

Mediante la ecografía es posible detectar signos de hipertiroidismo fetal como taquicardia fetal (> 170 lpm persistente durante 10 min), presencia de bocio fetal, crecimiento intrauterino retardado, maduración ósea acelerada, signos de insuficiencia cardíaca congestiva e hidropesía fetal.

No está indicada la finalización del embarazo en gestantes con patología tiroidea, a excepción de aquellas que precisen tratamiento incompatible con la gestación (yodo 131).

BIBLIOGRAFÍA

1. Documento de consenso sobre el manejo de la disfunción tiroidea durante el embarazo (SEGO/ SEEN). Marzo de 2022.
2. Santiago Fernández P, González-Romero S, Martín Hernández T, Navarro González E, Velasco López I, Millón Ramírez MC. Abordaje del manejo de la disfunción tiroidea en la gestación. Documento de consenso de la Sociedad Andaluza de Endocrinología y Nutrición (SAEN) [Thyroid dysfunction in pregnancy. Consensus document. Andalusian Society of Endocrinology and Nutrition (SAEN)]. *Semergen* 2015;41(6):315-23. Spanish. doi: 10.1016/j.semerg.2014.12.011.
3. Protocolo: Tiroides y embarazo. Hospital Universitario Clínico de Barcelona. Septiembre de 2017.
4. Vila L, Lucas A, Donnay S, de la Vieja A, Wengrovicz S, Santiago P, et al. Iodine nutrition status in Spain Needs for the future. *Endocrinol Diabetes Nutr* 2020;67(1):61-9. doi: 10.1016/j.endinu.2019.02.009.
5. Valdes S, Maldonado-Araque C, Lago-Sampedro A, Lillo JA, García-Fuentes E, Pérez-Valero V, et al. Population-based national prevalence of thyroid dysfunction in Spain and associated factors: Di@bet.es study. *Thyroid* 2017;27(2):156-66.

6. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid* 2017;27(3):315-89. doi: 10.1089/thy.2016.0457.
7. De Groot L, Abalovich M, Alexander EK, Amino N, Barbour L, Cobin RH, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(8):2543-65. doi: 10.1210/jc.2011-2803.
8. American College of Obstetricians and Gynecologists (No authors listed). *Thyroid Disease in Pregnancy: ACOG Practice Bulletin, Number 223*. *Obstet Gynecol* 2020;135(6):e261-e274. doi: 10.1097/AOG.0000000000003893.
9. Van den Boogaard E, Vissenberg R, Land JA, van Wely M, Ven der Post JA, Goddijn M, et al. Significance of (sub)clinical thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity before conception and in early pregnancy: a systematic review. *Hum Reprod Update* 2016;22(4):532-3.
10. Yuan N, Sun J, Zhao X, Du J, Nan M, Zhang Q, et al. Untreated thyroid autoantibody- negative SCH increases the risk of spontaneous abortions. *Endocr Connect* 2022;11(4):e210600. doi: 10.1530/EC-21-0600.
11. Männistö T, Vääräsmäki M, Pouta A, Hartikainen AL, Ruokonen A, Surcel HM, et al. Perinatal outcome of children born to mothers with thyroid dysfunction or antibodies: a prospective population-based cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(3):772-9. doi: 10.1210/jc.2008-1520.
12. Sheehan PM, Nankervis A, Araujo Júnior E, Da Silva Costa F. Maternal Thyroid Disease and Preterm Birth: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100(11):4325-31. doi: 10.1210/jc.2015-3074.
13. Maraka S, Ospina NM, O'Keeffe DT, Espinosa De Ycaza AE, Gionfriddo MR, Erwin PJ, et al. Subclinical Hypothyroidism in Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Thyroid* 2016;26(4):580-90. doi: 10.1089/thy.2015.0418.
14. Consortium on Thyroid and Pregnancy—Study Group on Preterm Birth, Korevaar TIM, Derakhshan A, Taylor PN, Meima M, Chen L, et al. Association of Thyroid Function Test Abnormalities and Thyroid Autoimmunity with Preterm Birth: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 2019;322(7):632-41. doi: 10.1001/jama.2019.10931. Erratum in: *JAMA* 2019;322(17):1718.
15. Casey BM, Thom EA, Peaceman AM, Varner MW, Sorokin Y, Hirtz DG, et al; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. Treatment of Subclinical Hypothyroidism or Hypothyroxinemia in Pregnancy. *N Engl J Med* 2017;376(9):815-25. doi: 10.1056/NEJMoa1606205.
16. Lazarus JH, Bestwick JP, Channon S, Paradić R, Maina A, Rees R, et al. Antenatal thyroid screening and childhood cognitive function. *N Engl J Med* 2012;366(6):493-501. doi: 10.1056/NEJMoa1106104. Erratum in: *N Engl J Med* 2012;366(17):1650.
17. Fallahi P, Ferrari SM, Elia G, Ragusa F, Paparo SR, Antonelli A. LT4 Therapy in Enteric Malabsorptive Disorders. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:626371. doi: 10.3389/fendo.2021.626371.
18. Benvenga S, Di Bari F, Vita R. Undertreated hypothyroidism due to calcium or iron supplementation corrected by oral liquid levothyroxine. *Endocrine* 2017;56(1):138-45.
19. De Groot L, Abalovich M, Alexander EK, Amino N, Barbour L, Cobin RH, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(8):2543-65. doi: 10.1210/jc.2011-2803. Erratum in: *J Clin Endocrinol Metab* 2021;106(6):e2461.
20. Hypothyroidism during pregnancy: Clinical manifestations, diagnosis, and treatment- UpToDate (Internet). [Citado en marzo de 2022]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/hypothyroidism-during-pregnancy-clinical-manifestations-diagnosis-and-treatment?search=tiroides%20y%20gestacion&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=def_ault&display_rank=2
21. Turunen S, Vääräsmäki M, Lahesmaa-Korpinen AM, Leinonen MK, Gissler M, Männistö T, et al. Maternal hyperthyroidism and pregnancy outcomes: A population-based cohort study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2020;93(6):721-8. doi: 10.1111/cen.14282.

22. Casey BM, Dashe JS, Wells CE, McIntire DD, Leveno KJ, Cunningham FG. Subclinical hyperthyroidism and pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol* 2006;107(2 Pt 1):337-41. doi: 10.1097/01.AOG.0000197991.64246.9a.
23. Medici M, Korevaar TI, Schalekamp-Timmermans S, Gaillard R, de Rijke YB, Visser WE, et al. Maternal early-pregnancy thyroid function is associated with subsequent hypertensive disorders of pregnancy: the generation R study. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99(12):E2591-8. doi: 10.1210/jc.2014-1505.
24. Song R, Lin H, Chen Y, Zhang X, Feng W. Effects of methimazole and propylthiouracil exposure during pregnancy on the risk of neonatal congenital malformations: A meta-analysis. *PLoS One* 2017;12(7):e0180108. doi: 10.1371/journal.pone.0180108.
25. Andersen SL, Olsen J, Laurberg P. Antithyroid Drug Side Effects in the Population and in Pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101(4):1606-14. doi: 10.1210/jc.2015-4274. Epub 2016 Jan 27.
26. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid* 2016; 26(10):1343-421.
27. Andersen SL, Andersen S. Antithyroid drugs and birth defects. *Thyroid Res* 2020;13:11. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13044-020-00085-8>.
28. Laurberg P, Andersen SL. Therapy of endocrine disease: antithyroid drug use in early pregnancy and birth defects: time windows of relative safety and high risk? *Eur J Endocrinol* 2014;171(1):R13-20.
29. Protocolo: Patología tiroidea y gestación. Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada. Febrero 2022.
30. Overview of thyroid disease and pregnancy-UpToDate (Internet). [Citado en marzo de 2022]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-thyroid-diseaseandpregnancy?search=tiroides%20y%20gestacion&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1.
31. Hyperthyroidism during pregnancy: Clinical manifestations, diagnosis, and causes-UpToDate (Internet). [Citado en marzo de 2022]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/hyperthyroidism-during-pregnancy-clinicalmanifestations-diagnosis-andcauses?search=tiroides%20y%20gestacion&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3.
32. Hyperthyroidism during pregnancy: Treatment- UpToDate (Internet). [Citado en marzo de 2022]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/hyperthyroidism-duringpregnancytreatment?search=tiroides%20y%20gestacion&source=search_result&selectedTitle=4~150&usage_type=default&display_rank=4.

Hepatitis B, sífilis y Chagas en la gestación

21

Alba Rodríguez Pérez¹, Marta Arnáez de la Cruz¹,
José A. Girón Ortega² y Ángel Domínguez Castellano³

¹UGC de Ginecología y Obstetricia. ²UGC de Medicina Interna.

³UGC de Enfermedades Infecciosas y Microbiología.

Hospital Virgen Macarena. Sevilla

HEPATITIS B

INTRODUCCIÓN

La infección por virus de la hepatitis B (VHB) es un problema de salud pública mundial. Pese a que España es una zona de prevalencia baja de infección crónica¹, los cambios migratorios han aumentado su incidencia en las gestantes, principalmente las de origen asiático.

El virus puede transmitirse por vía sanguínea, sexual o vertical. La transmisión vertical se produce mayoritariamente en el período periparto y es responsable de la mitad de los casos de infección crónica en el mundo. También se ha descrito transmisión intrauterina (mayor riesgo en gestantes con HBeAg o ADN VHB elevado). El riesgo de cronificación es inversamente proporcional a la edad en la que se produce la infección, siendo cercano al 90 % en los casos de transmisión vertical². Por lo tanto, la prevención de la transmisión madre a hijo mediante el cribado en el embarazo y la vacunación es un componente esencial de las estrategias para el control de la enfermedad (Fig. 1).

ENFERMEDAD Y GESTACIÓN

La infección aguda no supone mayor riesgo de complicaciones maternas, aunque sí aumenta la probabilidad de transmisión materno-fetal. La infección crónica, fundamentalmente con fibrosis avanzada, se asocia a complicaciones perinatales y resultados adversos tanto para la madre como para el feto. Estas complicaciones incluyen restricción del crecimiento intrauterino, infección intrauterina, parto prematuro y muerte fetal intrauterina. En las mujeres se han demostrado mayores tasas de hipertensión gestacional, desprendimiento de placenta y hemorragia periparto².

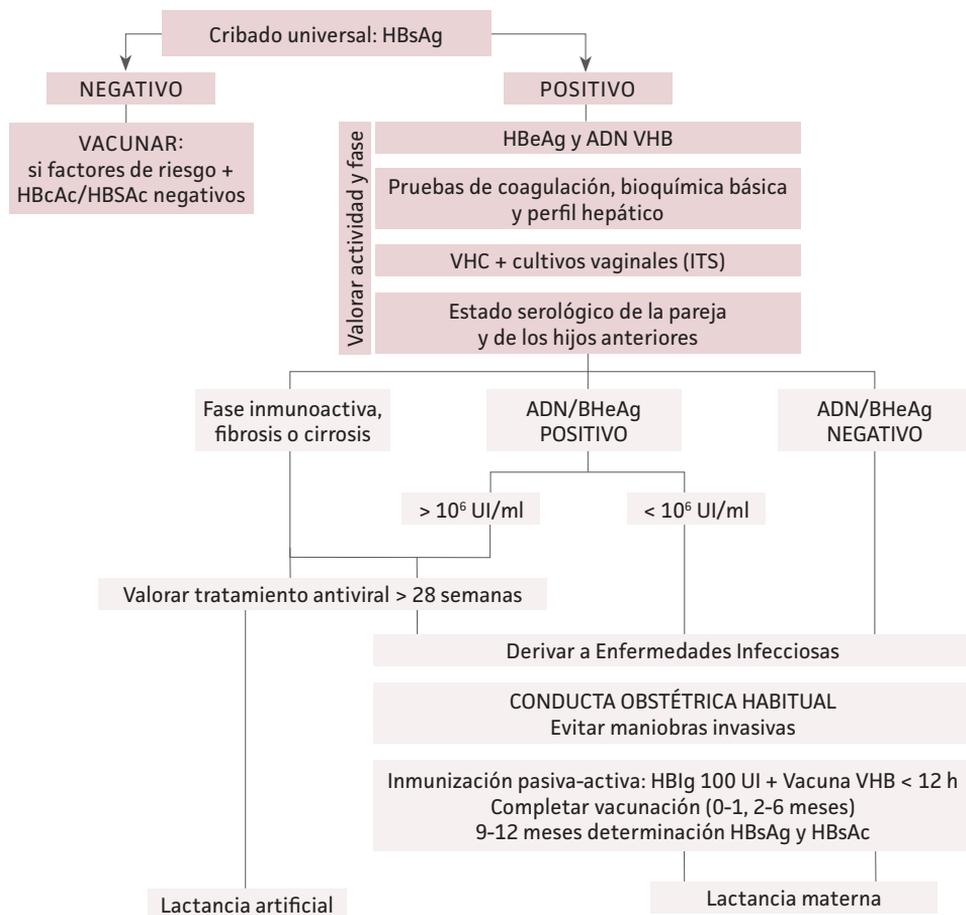


Figura 1. Cribado serológico durante el embarazo y la vacunación.

El cribado durante la gestación está indicado en todas las gestantes en el primer trimestre mediante la medición del HBsAg.

Ante el diagnóstico de infección (HBsAg positivo) es necesario valorar la fase de la misma y la actividad. Se solicitarán las siguientes pruebas (Tabla 1):

- Prueba de anti-HBs: busca anticuerpos que indican inmunidad previa o vacunación contra el VHB.
- Prueba de anti-HBc: busca anticuerpos que indican un contacto crónico (anti-HBc IgG) o reciente (anti-HBc IgM) con el VHB.
- Prueba de carga viral del VHB: mide la cantidad de virus en la sangre. Una carga viral alta aumenta el riesgo de transmisión al bebé.
- Pruebas de HBeAg: evalúan la replicación del virus y el riesgo de transmisión al recién nacido.

Se realizarán además:

- Pruebas de coagulación, bioquímica básica y perfil hepático.
- Descartar infección por VHC y cultivos vaginales para excluir otras infecciones de transmisión sexual.
- Serologías de la pareja y de los hijos anteriores.

Tabla 1. Pruebas para la detección de infección durante el embarazo

		HBsAg	Anti-HBs	HBeAg	ADN	Transaminasas
Infección aguda		+/-	-	+	+	Elevadas
Infección crónica	Fase inintolerante. Infección crónica HBeAg+			+	Elevado	Normales
	Fase inactivo Hepatitis crónica HBeAg+/-	+	-	+(Mutación Precore/ core)	Elevado (> 20 000 UI/ml)	Elevadas > 2 VN
	Fase portador inactivo Infección crónica HBeAg-			-	Bajo (< 2 000 UI/ml)	Normales
Curación funcional de la infección		-	+/-	-	-	Normales
Vacuna		-	+	-	-	Normales

VN: valores normales.

La *infección aguda* (anti-HBc IgM) en el primer trimestre suele resolverse de forma espontánea antes del parto, sin aumento de la mortalidad o la teratogenicidad. Sin embargo, se ha relacionado con mayor riesgo de bajo peso y prematuridad, así como un 10% de transmisión perinatal.

La *infección crónica* (anti-HBc IgG) se define como la persistencia de HBsAg en sangre durante más de 6 meses. Pasa por tres fases: fase inmunotolerante o infección crónica HBeAg+; fase inactivo o hepatitis crónica y, por último, fase de portador inactivo o infección crónica HBeAg⁻³.

La hepatitis crónica HBeAg- (mutación core o precore) precisa determinar cuantitativamente HBsAg para diferenciarla de un portador inactivo (< 1 000 UI/ml qHBsAg).

SEGUIMIENTO

En casos de infección activa y afectación hepática en mujeres embarazadas, es necesario derivarlas a la Unidad de Enfermedades Infecciosas para un seguimiento conjunto y adecuado.

En cuanto a la atención obstétrica, no se requieren cambios significativos en el seguimiento regular. Sin embargo, se debe evitar efectuar procedimientos invasivos durante el embarazo, ya que esto aumenta el riesgo de transmisión del virus⁴. En situaciones en las que estos procedimientos sean necesarios, se recomienda la administración de inmunoprofilaxis con IgVHB 600 UI en casos de alto riesgo, como la amniocentesis transplacentaria en el tercer trimestre o cirugía fetal. No es necesario modificar la vía del parto, ya que la cesárea no ha demostrado proteger contra la transmisión vertical. Además, se deben evitar los procedimientos invasivos durante el parto².

Es importante llevar a cabo pruebas para confirmar la ausencia de transmisión vertical en el momento del nacimiento y a los 9 meses de edad del recién nacido. Se realiza mediante la determinación de HBsAg y HBsAc en muestras de sangre.

La lactancia materna no está contraindicada en presencia del VHB en la leche materna, siempre y cuando se administre al recién nacido la inmunización correspondiente². Sin embargo, en general se considera contraindicada mientras se mantenga la terapia antiviral en la madre, aunque es importante considerar que el tenofovir presenta una baja excreción en la leche materna y su uso puede evaluarse considerando los riesgos y beneficios.

TRATAMIENTO

El tratamiento materno solo está indicado en los casos con fase inactivo, con alta carga viral (> 10⁷ UI/ml) y alteración de transaminasas; en la gestante con antecedente de ADN positivo y un hijo anterior infectado, o en aquellos casos con indicación materna, por fibrosis, cirrosis o riesgo de reactivación por tratamiento inmunosupresor. Se inicia a partir de la

semana 28 y debe mantenerse al menos 4 meses posparto para reducir el riesgo de reactivación. Si la gestante realizaba tratamiento antiviral, se recomienda continuarlo^{2,3,5}.

Pese a que la pauta de mayor experiencia es la lamivudina (categoría C FDA), presenta un alto riesgo de resistencias y de reagudización al suspender la terapia. Se consideran de elección las pautas con tenofovir (categoría B FDA). También pueden considerarse pautas con telbivudina (categoría B FDA), aunque se prefiere el uso de tenofovir por su elevada barrera genética y la ausencia de riesgo de desarrollar resistencias. El uso de inmunoglobulina en el tercer trimestre hoy en día es controvertido y no se recomienda³.

La mejor medida para prevenir la transmisión vertical (85-95 % eficacia) es la inmunización pasiva-activa del neonato mediante la administración de inmunoglobulina específica HB 100 UI junto con la primera dosis de vacunación VHB en las primeras 12 h de vida. Posteriormente se completará el calendario vacunal frente VHB (0-1, 2-6 meses)^{2,3}.

SÍFILIS

INTRODUCCIÓN

La sífilis es una infección sistémica debida a la espiroqueta *Treponema pallidum*. Existen dos vías de transmisión conocidas: sexual y transplacentaria². Su incidencia y distribución mundial es variable según el área geográfica y el entorno socioeconómico. Se ha observado un aumento de casos en España en los últimos años⁶; por ello es fundamental realizar cribado gestacional para evitar un aumento de sífilis congénita.

Los factores epidemiológicos asociados a un aumento de riesgo de infección son el consumo de tóxicos, la promiscuidad sexual, la infección por VIH, antecedentes de otras infecciones de transmisión sexual, gestantes adolescentes y gestantes procedentes de áreas con prevalencia elevada (Sudamérica, Europa del este, África subsahariana)⁶.

ENFERMEDAD Y GESTACIÓN

Infección materna

La infección por sífilis tiene distintas fases^{2,7}:

- Sífilis primaria: aparece el chancro en el lugar de inoculación tras una incubación de 2-6 semanas. Es una úlcera dura, indolora y asociada a adenopatías regionales. Sin tratamiento médico, desaparece en 3-8 semanas.
- Sífilis secundaria: aparece tras la diseminación de *T. pallidum*, a las 3-8 semanas de la lesión primaria, cursa con *rash* cutáneo maculopapuloso, papuloescamoso o pustuloso con afectación principal palmoplantar o de mucosas. Es el período de mayor contagio. Se resuelve sin tratamiento en 2-6 semanas.

- Sífilis latente: período subclínico tras sífilis secundaria no tratada. Solo detectable por serología.
 - Precoz: menos de 1 año desde la primoinfección.
 - Tardía: tras más de 1 año de la primoinfección, o cuando esta es desconocida.
- Sífilis terciaria y cuaternaria: tras años de sífilis latente. Pueden aparecer gomas sífilíticas, alteraciones cardíacas, auditivas o neurosífilis. Es poco frecuente desde la introducción de la penicilina, pero puede aparecer en hasta un tercio de los pacientes no tratados.

Infección fetal-sífilis congénita

La sífilis no tratada se asocia a resultados perinatales adversos frecuentes²:

- 40% de aborto espontáneo o muerte perinatal.
- 40% de sífilis congénita neonatal con alto riesgo de complicaciones como parto prematuro, retraso del crecimiento intrauterino y anomalías congénitas principalmente musculo-esqueléticas.

Clínica neonatal de la sífilis congénita²:

- Precoz (< 2 años de vida): la presencia de signos depende del momento de infección y tratamiento recibido. Hasta dos tercios de los pacientes nacen asintomáticos y presentan manifestaciones entre 5 semanas y 3 meses tras el nacimiento si no reciben el tratamiento apropiado. Las manifestaciones clínicas incluyen exantema mucocutáneo, condilomas planos, rinitis, osteocondritis y lesiones óseas (seudoparálisis de Parrot), hepatomegalia, linfadenopatías, afectación del sistema nervioso central o retraso del crecimiento. La afectación renal, ocular, pulmonar y de otros órganos es menos frecuente. A nivel analítico, puede aparecer anemia hemolítica y trombocitopenia.
- Tardía (> 2 años de vida): si no se realiza el tratamiento adecuado hasta el 40%, desarrollarán una sífilis tardía, siendo esta irreversible. Las manifestaciones clínicas incluyen la tríada de Hutchinson (queratitis intersticial, hipoacusia neurosensorial, dientes permanentes hipoplásicos), deformidades óseas y articulares (articulaciones de Clutton que consisten en periostitis indolora, tibia en sable, escápulas en forma de campana, frente olímpica, gomas óseas, nariz en silla de montar). Además, puede aparecer paresia y tabes juvenil.

Diagnóstico

El diagnóstico clínico debe realizarse ante cualquier sospecha de úlcera indolora que no cura en 2 semanas o *rash* cutáneo generalizado. Asimismo, se deberá sospechar en cualquier paciente con clínica sistémica y antecedentes de úlcera o *rash*^{2,7-9}.

El diagnóstico mediante examen en fresco con microscopía es el método más directo, pero precisa de una observación inmediata tras recogida de exudado de las lesiones (< 30 min) y precisa disponer de un microscopio de campo oscuro, además de ser un método subjetivo².

Actualmente el diagnóstico suele realizarse de forma indirecta mediante los dos tipos de pruebas serológicas disponibles (Tabla 2)^{2,7,10}:

- Test reagínicos o no treponémicos: VDRL y RPR
 - Detectan anticuerpos no específicos, reflejan la actividad mediante títulos. Son útiles para evaluar la respuesta al tratamiento y la evolución de la enfermedad.
 - Pueden negativizar con el tiempo incluso sin tratamiento. Pueden persistir positivos (a títulos bajos) en hasta un 50% de los pacientes tratados correctamente.
 - Existen falsos positivos a títulos bajos (< 1/8) por la propia gestación, otras infecciones virales o vacunaciones.
 - Existen falsos negativos en hasta un 25% de las infecciones iniciales.
- Test treponémicos: ELISA, CLIA, TPHA, FTA-Abs
 - Determinación de anticuerpos específicos antitreponema. Tienen elevada especificidad y persisten siempre positivos.
 - Se positivizan en la primoinfección antes que las pruebas no treponémicas, sobre todo IgM (90%), que persisten 2-3 meses.
 - IgG pueden persistir positivas toda la vida hasta en el 85% de las pacientes tratadas.

Tabla 2. Pruebas serológicas para diagnosticar infección por sífilis

Reagínicas	Treponémicas	Interpretación	Actuación
-	-	<ul style="list-style-type: none"> • Sin infección • Infección muy reciente 	Si hay clínica o sospecha de contagio, repetir en 2-3 semanas
+	+	<ul style="list-style-type: none"> • Infección confirmada • Infección reciente tratada 	Tratamiento si no se ha realizado previamente
+	-	Probable falso positivo (si títulos < 1/8)	Repetir en 3 semanas para confirmación
-	+	<ul style="list-style-type: none"> • Infección antigua (tratamiento completo o incompleto) • Infección reciente si IgM positiva 	<ul style="list-style-type: none"> • Confirmación del resultado si no hay tratamiento previo • Tratamiento si no hay tratamiento previo

Actualmente se realiza un cribado sistemático en todas las gestantes de primer trimestre para descartar una posible infección por sífilis. Primero se efectúa mediante estudio serológico con test reagínico. En caso de resultar positivo, la infección se confirma mediante un test treponémico (Fig. 2)^{2,9}.

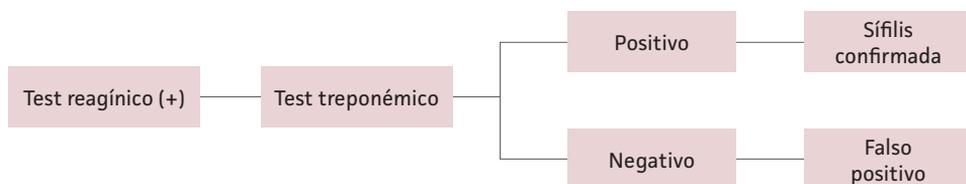


Figura 2. Test treponémico.

Tratamiento

Se deben tratar todos los casos de sífilis durante la gestación cuando no exista la seguridad de que la paciente haya realizado un tratamiento correcto, independientemente de los títulos de anticuerpos^{2,8,9}.

- Sífilis primaria, secundaria o latente precoz (< 1 año): penicilina G benzatina 2,4 M UI i.m. semanal, dosis única
- Sífilis latente tardía o imposibilidad de datar infección: penicilina G benzatina 2,4 M UI i.m. semanal, tres dosis.

Hasta un 5-10% de las embarazadas pueden presentar alergia a la penicilina, pero las reacciones graves son poco frecuentes: urticaria, angioedema o anafilaxia. En caso de alergia a la penicilina, se recomienda la desensibilización hospitalaria, ya que es la única pauta apropiada para el tratamiento de la sífilis durante la gestación^{2,8,9}.

El tratamiento con penicilina puede producir la *reacción de Jarisch-Herxheimer* en las primeras horas tras el tratamiento, alcanza su máximo a las 8 h y desaparece a las 24-48 h. Es más frecuente en la sífilis primaria o secundaria, principalmente en pacientes con VIH. Consiste en la aparición de fiebre, cefalea y mialgias. En casos graves aparecen *rash* e

hipotensión por la liberación de polisacáridos de las espiroquetas destruidas y aumento de las citocinas circulantes⁷. Puede producir contracciones uterinas, parto prematuro o pérdida de bienestar fetal. El tratamiento es sintomático con antipiréticos y fluidoterapia intravenosa^{8,11}.

Seguimiento

Las mujeres infectadas precisan un seguimiento ecográfico específico para detectar marcadores ecográficos^{2,8,9,12}.

Marcadores ecográficos prenatales de sífilis congénita:

- Crecimiento intrauterino retardado.
- Hepatomegalia (80 %).
- Anemia fetal (30 %).
- Ascitis o hidropesía (10 %).
- Placentomegalia (30 %).
- Polihidramnios (12 %).

Tras el tratamiento se deben realizar pruebas reagínicas seriadas para monitorizar la respuesta a los 3,6 meses y en el momento del parto. Se considera una respuesta adecuada si los títulos disminuyen a la mitad en 3 meses o a la cuarta parte a los 6 meses^{8,9}. No siempre es posible valorar dicha evolución antes del parto, por ello está indicado repetir la misma pauta de tratamiento si los títulos a los 3 meses del tratamiento no han disminuido (Fig. 3).

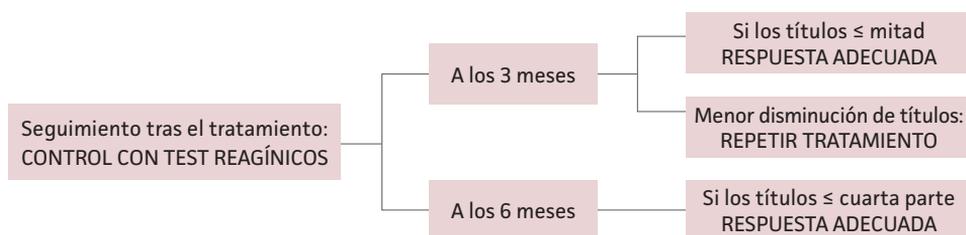
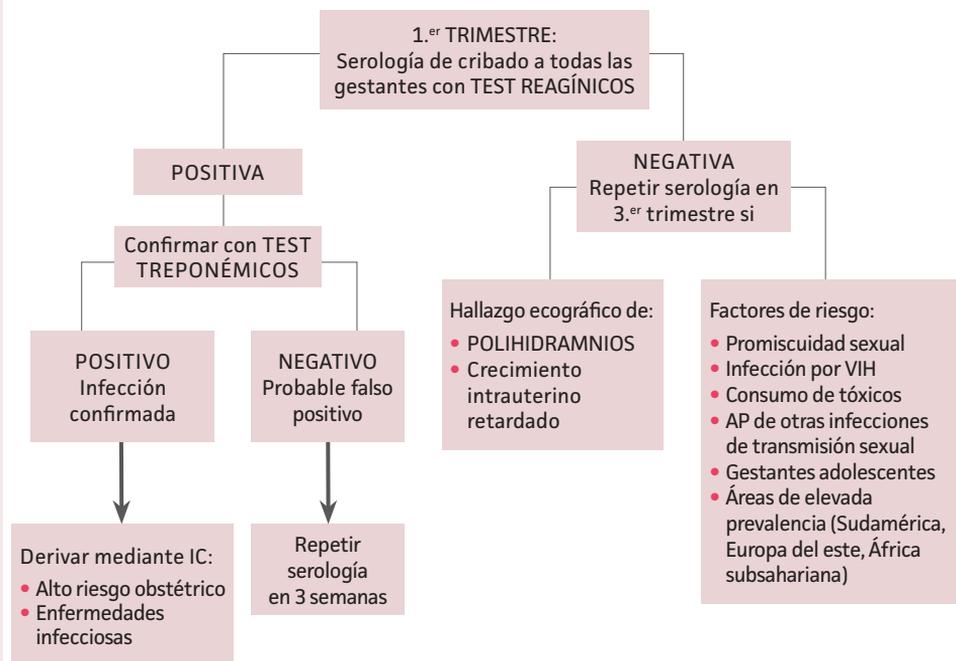


Figura 3. Seguimiento tras el tratamiento.

ANEXO

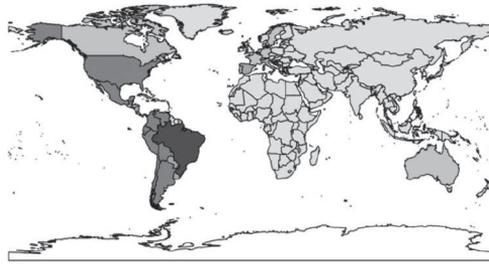
PROTOCOLO A SEGUIR EN LA CONSULTA



ENFERMEDAD DE CHAGAS

INTRODUCCIÓN

Se trata de una enfermedad endémica de Latinoamérica continental (excepto islas del Caribe) provocada por el parásito *Trypanosoma cruzi* (Fig. 4). La transmisión principal es vectorial, a través de heces u orina de insectos triatominos conocidos como chinche vinchuca, que penetran a través de la herida de la mordedura; la transmisión también puede ser sanguínea, oral (rara) o vertical. La tasa de transmisión vertical en nuestro medio oscila entre el 4 % y el 7 %¹³. España no es un área de transmisión vectorial, sin embargo los flujos migratorios obligan a descartar la aparición de infecciones congénitas (Fig. 5).



■ Menos de 1 000 ■ 1 000-10 000 ■ 10 000-100 000 ■ 100 000-1 000 000 ■ >1 000 000

Figura 4. Distribución de la enfermedad de Chagas.

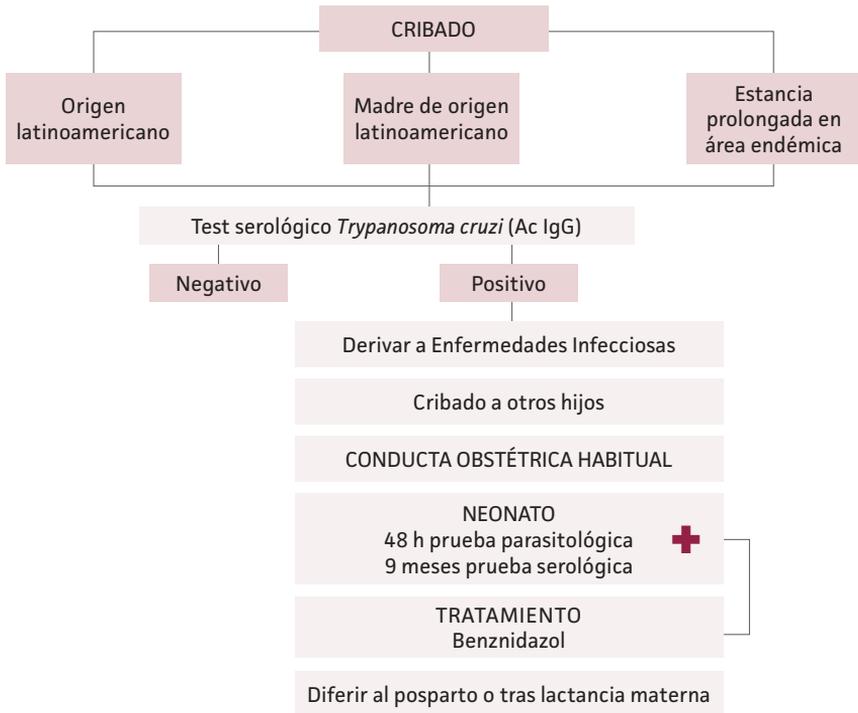


Figura 5. Cribado para descartar la infección por *T. cruzi* en mujeres embarazadas.

ENFERMEDAD Y GESTACIÓN

Está indicado el cribado de las gestantes de origen latinoamericano, de las hijas de madres de Latinoamérica y de las mujeres con estancia prolongada en áreas endémicas. Se realiza mediante prueba serológica doble (IgG anti-*T. cruzi* y ELISA)².

La enfermedad tiene una fase aguda (la mayoría asintomática) seguida de una fase crónica indeterminada (60% de los casos, fase asintomática con posibles reactivaciones ante inmunosupresión) y una fase crónica sintomática (40% de los casos con alteraciones cardíacas, digestivas o del sistema nervioso)¹³.

SEGUIMIENTO

El diagnóstico de la gestante requiere un abordaje junto con enfermedades infecciosas y cardiología (en caso de afectación cardíaca sospechada en la historia clínica, radiografía de tórax o electrocardiograma). Es necesario descartar cardiopatía materna que podría tener repercusión durante el tercer trimestre y el parto¹⁴.

Sin embargo, la enfermedad materna no indica cambios en el seguimiento obstétrico ni en el parto. Se estima que el 80% de los recién nacidos serán asintomáticos².

En el recién nacido será necesario confirmar la transmisión vertical a las 48 h mediante una prueba parasitológica (PCR en sangre de cordón) y a los 9 meses con una prueba serológica¹⁴. La infección no contraindica la lactancia materna, aunque se recomienda evitar si se producen lesiones sangrantes en los pezones¹⁴.

TRATAMIENTO

La efectividad del tratamiento se relaciona con la evolución de la enfermedad, siendo curativo en la fase aguda frente a la fase crónica, que tiene tasas de curación más bajas. Al disminuir la carga parasistémica se ayuda a prevenir la infección vertical, por lo que está justificado su uso en mujeres en edad reproductiva. El tratamiento se realiza en un ciclo de 60 días con benznidazol o nifurtimox como alternativa¹⁴.

Los fármacos antitripanosómicos están contraindicados durante el embarazo y la lactancia, por lo que se demorará el inicio del tratamiento materno. Sin embargo, la terapia en caso de gestación no justifica la interrupción legal del embarazo, y es necesario un seguimiento ecográfico^{2,14}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Centro Nacional de Epidemiología, Instituto de Salud Carlos III. Vigilancia epidemiológica de la Hepatitis B en España, 2019. Madrid; octubre 2020.
2. Gratacós E, Figueras F, Martínez JM. Actualización en Medicina materno-fetal. 2.ª edición. Panamericana, 2018.
3. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, Brown RS Jr., Bzowej NH, Wong JB. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology* 2018;67(4):1560- 599. doi: 10.1002/hep.29800.
4. Lee H, Lok A. Hepatitis B and pregnancy. En: Esteban R, Wilkins-Haug L, Mitty J (eds.). (Consultado el 15 de octubre de 2022).
5. World Health Organization. Prevention of mother-to-child transmission of hepatitis B virus: Guidelines on antiviral prophylaxis in pregnancy. Julio de 2020. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/333391/9789240002708eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. (Consultado el 10 de octubre de 2022).
6. Unidad de vigilancia de VIH, ITS y hepatitis B y C. Vigilancia epidemiológica de las infecciones de transmisión sexual, 2021. Centro Nacional de Epidemiología, Instituto de Salud Carlos III/División de Control de VIH, ITS, Hepatitis virales y Tuberculosis, Dirección General de Salud Pública.
7. Hicks B, C. Clement M. Syphilis: Epidemiology, pathophysiology and clinical manifestations in patients without HIV. In: UpToDate (Consultado el 15 de octubre de 2022).
8. Norwitz E, Hicks B, C. Syphilis in pregnancy. UpToDate (Consultado el 15 de octubre de 2022).
9. Giner Crespo E. Sífilis en la Gestante y en el recién nacido. Protocolo del Servicio de Pediatría, Departamento de Salud de Sagunto, 2021.
10. Thean L, Moore A, Nourse C. New trends in congenital syphilis: epidemiology, testing in pregnancy, and management. *Curr Opin Infect Dis [Internet]* 2022;35(5):452-60. (Citado el 13 de noviembre de 2022).
11. De Paula MA, Simões LA, Mendes JC, Vieira EW, Matozinhos FP, da Silva TMR. Diagnosis and treatment of syphilis in pregnant women at the services of Primary Care. *Cien Saude Colet [Internet]* 2022;27(8):3331-40. (Citado el 13 de noviembre de 2022).
12. David M, Hcini N, Mandelbrot L, Sibiude J, Picone O. Fetal and neonatal abnormalities due to congenital syphilis: A literature review. *Prenat Diagn [Internet]* 2022;42(5):643-55. (Citado el 13 de noviembre de 2022).
13. Enfermedad de chagas en personas procedentes de latinoamérica residentes en España. *Medicina tropical y parasitología clínica*. Servicio de enfermedades infecciosas. Hospital Universitario Ramón y Cajal. 2009.
14. Bern C. Chagas disease: acute and congenital *Trypanosoma cruzi* infection. En: Weller PF, Bogorodskaya M (eds.). (Consultado el 15 de octubre de 2022).

Citomegalovirus, toxoplasma y parvovirus B19

22

Leticia Azcona Sutil¹ y José M. Bravo-Ferrer Acosta²

¹UGC de Ginecología y Obstetricia. ²UGC de Enfermedades Infecciosas y Microbiología. Hospital Virgen Macarena. Sevilla

CITOMEGALOVIRUS

INTRODUCCIÓN

El citomegalovirus (CMV) es un virus ADN de la familia Herpesviridae que permanece en estado de latencia y puede reactivarse tras la primoinfección, así como producir una reinfección por distintas cepas, haciendo que el diagnóstico de infección no primaria sea un desafío. Se trata de la infección prenatal más común en el mundo desarrollado. El CMV está presente en saliva, orina, secreciones genitales, leche materna y sangre, y se transmite por cualquiera de estos medios; en las gestantes, la principal vía de contagio es el contacto con niños menores de 3 años. Tiene un período de incubación variable, generalmente de 3-4 semanas, y puede alcanzar hasta las 12 semanas¹⁻⁷.

La seroprevalencia de las mujeres en edad fértil es del 40-60% en zonas desarrolladas y del 80-100% en países en vías de desarrollo, y la prevalencia de neonatos infectados es del 0,6-0,7%¹⁻⁴. De los recién nacidos infectados, se estima que el 10-25% tendrán secuelas al nacimiento, principalmente alteraciones del desarrollo neurológico y auditivas, el 85-90% serán asintomáticos, y hasta un 17% presentarán alteraciones auditivas leves de aparición tardía^{1-5,7}. Así pues, la infección adquirida en el período perinatal es una causa importante de morbimortalidad fetal y neonatal, siendo la primera causa de sordera neurosensorial en la infancia y una causa frecuente de anomalías del desarrollo neurológico

ENFERMEDAD Y GESTACIÓN

La primoinfección en la embarazada suele ser asintomática, aunque hasta en un 30 % de los casos puede aparecer un cuadro de fiebre, astenia y mialgias. La infección por CMV se debe tener en cuenta ante una gestante con fiebre de origen desconocido, linfocitosis e incremento de las enzimas hepáticas.

El CMV tiene una incidencia de infección materna primaria del 1-1,5 %, con una transmisión vertical del 35-40 %¹⁻³. Debido a que la viremia puede persistir varias semanas, se han descrito casos de infecciones maternas primarias pregestacionales de hasta 3 meses antes de la gestación, si bien la transmisión vertical que presentan es menor (5-10 %) ¹⁻³. Según avanza la gestación, el riesgo de transmisión aumenta, pero disminuye el grado de afectación fetal (la mayoría de los fetos infectados a partir de las 14 semanas no presentarán ningún tipo de secuela); es por esto que hoy en día es casi considerado una embriopatía. Por el contrario, las reactivaciones/reinfecciones son muy frecuentes en la población inmune, siendo la principal causa de infección materna, pero conllevan un riesgo de transmisión vertical muy bajo (0,5-3 %) ¹.

La mayoría de los recién nacidos sintomáticos al nacimiento proceden de infecciones maternas en el primer trimestre o período perigestacional, como se ha comentado previamente, y presenta, principalmente, sintomatología neurológica o auditiva y retraso del crecimiento intrauterino (50-60 %) ¹⁻⁷. Se estima que de estos niños, el 50-60 % tendrán secuelas importantes como retraso psicomotor, epilepsia, hipotonía, déficit auditivo neurosensorial, coriorretinitis y déficit visual. También pueden presentar plaquetopenia, anemia, ictericia y hepatoesplenomegalia ¹.

A pesar de que las infecciones neonatales adquiridas en el canal del parto o por lactancia materna no tienen efecto en el desarrollo neurológico, se han descrito casos de sepsis en prematuros menores de 32 semanas.

SEGUIMIENTO

La mayoría de las sociedades científicas no recomiendan su cribado sistemático, dado que no existen medidas de profilaxis; sin embargo, debido al estudio realizado por Shahar-Nissan y cols., en el que observaron una reducción del 63-71 % en la transmisión vertical (siendo más significativa cuanto más precoz se iniciase el tratamiento) cuando se trataba a las gestantes con valaciclovir a dosis elevadas después de una primoinfección en el primer trimestre o período perigestacional, se está replanteando la posibilidad de realizar cribado serológico en determinadas circunstancias ^{1,2,8}. En la figura 1 se ha propuesto un algoritmo para el cribado en el primer trimestre y el manejo de la infección por CMV.

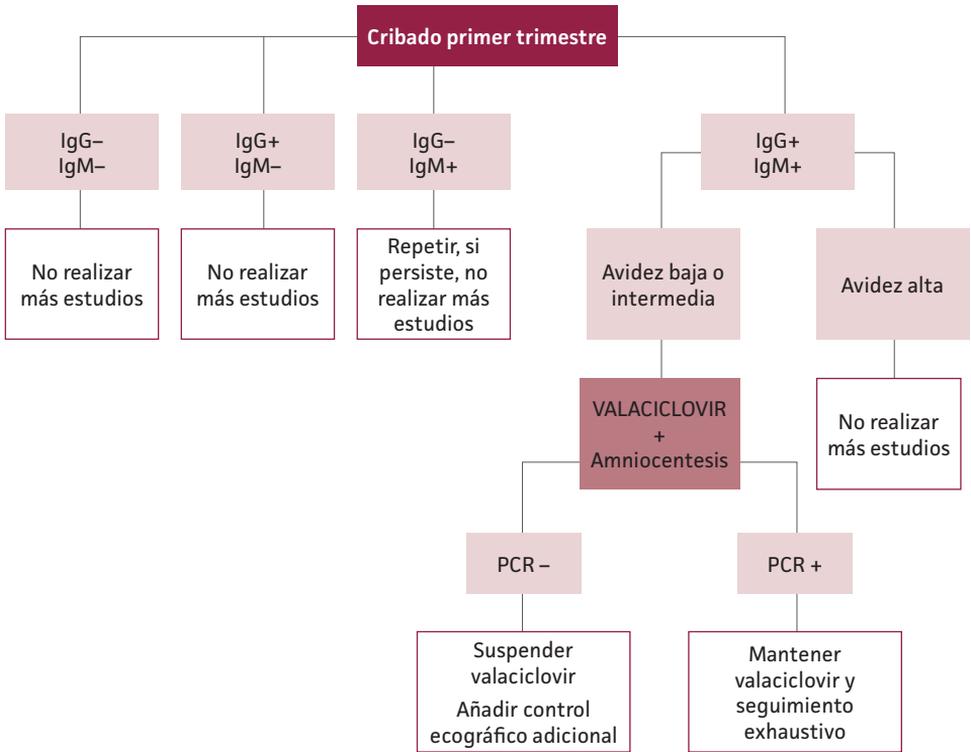


Figura 1. Cribado y manejo de la infección por citomegalovirus.

Actualmente debe solicitarse una **serología** ante (Tabla 1)¹:

- Clínica compatible con infección materna.
- Contacto de riesgo identificado.
- Marcadores ecográficos compatibles con infección.
- Retraso de crecimiento intrauterino precoz.
- Pliegue nucal aumentado persistente con cariotipo/array normal.

Tabla 1. Interpretación de la serología en citomegalovirus

IgM	IgG	Serología materna
+	-	Se recomienda repetir en 2 semanas (para identificar falsos positivos o demostrar seroconversión)
+	+	La IgM en ocasiones puede persistir positiva durante > 12 meses, así pues se debe solicitar el test de avidez IgG: <ul style="list-style-type: none"> • Avidez elevada: infección > 12 semanas o infección recurrente. Bajo riesgo de infección fetal, pero posibles secuelas si el feto está infectado • Avidez baja: infección < 12 semanas. Estudio prenatal de infección fetal
-	+	Infección materna primaria > 2-3 meses. Probable reinfección/reactivación si los hallazgos ecográficos son compatibles, ya que la IgM se positiviza en menos del 10%

El **ADN viral** en sangre materna suele ser positivo durante 4-6 semanas en infecciones primarias y confirma infección; en reinfecciones/reactivaciones suele ser transitoria.

La **amniocentesis** con amplificación del ADN viral en líquido amniótico mediante técnicas de reacción en cadena de la polimerasa es el método de elección para diagnosticar la transmisión fetal. Se debe realizar a partir de las 21 semanas y 6-7 semanas después de la infección materna. Se debe efectuar ante la sospecha serológica de infección materna y marcadores ecográficos con serología materna positiva (IgG positiva con IgM positiva o negativa). Si el ADN es indetectable, se descarta infección fetal, pero debido a la posibilidad de un falso positivo se recomienda añadir controles ecográficos suplementarios (28 y 36 semanas); si el resultado es positivo, se confirma infección fetal, aunque no se discrimina qué fetos serán sintomáticos, así pues se debe realizar un seguimiento exhaustivo con ecografías cada 2-3 semanas, neurosonografías cada 4 semanas y resonancia magnética intracraneal a las 30-32 semanas.

Los **marcadores ecográficos de afectación fetal** se recogen en la tabla 2¹.

Tabla 2. Marcadores ecográficos

Anomalías severas con mal pronóstico	Anomalías leves de pronóstico incierto	Anomalías extracerebrales de pronóstico incierto
Ventriculomegalia > 15 mm	Ventriculomegalia leve (10-15 mm)	Intestino hiperecogénico
Microcefalia	Quistes subependimarios	Hepatoesplenomegalia
Aumento del espacio subaracnoideo	Calcificaciones aisladas	Retraso de crecimiento intrauterino
Hiperecogenicidad periventricular	Vasculopatía lenticuloestriada	Ascitis/hidropesía fetal
Quistes porencefálicos	Imágenes de alteración de intensidad de señal en sustancia blanca (RM)	Cardiomegalia fetal
Lesiones hemorrágicas		Signos de anemia fetal
Agenesia/disgenesia del cuerpo calloso		Oligoamnios
Cerebelo hipoplásico		Calcificaciones intrahepáticas
Anomalías de sulcación		Placentomegalia

TRATAMIENTO

El tratamiento es sintomático. Existen estudios que sugieren que la administración de inmunoglobulina hiperinmune antes de la semana 14 de gestación y a dosis elevadas (200 U/kg) cada 2 semanas podría disminuir la transmisión vertical desde un 35-40 % a un 7,5 %; sin embargo, hay resultados contradictorios y, en la actualidad, su empleo queda relegado al campo de la investigación¹. Para prevenir la transmisión vertical en las gestantes con infección en el primer trimestre o período perigestacional y con diagnóstico antes de las 14 semanas se ha estudiado el empleo de valaciclovir (2 g/6 h) fuera de indicación⁸. Se debe iniciar lo antes posible tras el diagnóstico y mantener al menos hasta el resultado de la amniocentesis. Debido a algunos efectos observados (insuficiencia renal transitoria), su uso no está completamente extendido y se recomienda una monitorización estrecha analítica con perfil hepático y renal cada 1-2 semanas de aquellas mujeres tratadas¹.

TOXOPLASMA

INTRODUCCIÓN

La toxoplasmosis está causada por el *Toxoplasma gondii*, protozoo intracelular, que tiene como huésped principal al gato y otros felinos. La infección se adquiere fundamentalmente por vía oral, mediante la ingestión de quistes expulsados en las heces del huésped, principalmente por consumo de carne o agua contaminadas. Tiene un período de incubación de 5-23 días y una seroprevalencia global en gestantes del 20-22%. La frecuencia de primoinfección materna es de 0,5-1/1 000 gestaciones y la incidencia de infección congénita es de 0,7-3/1 000 nacimientos^{1-4,6,7,9}.

El 85% de los neonatos con infección congénita serán asintomáticos al nacimiento, aunque hasta un 30% podrán presentar afectación ocular (coriorretinitis) a largo plazo. Si bien es poco frecuente, la infección puede producir la tétrada de Sabin (hidrocefalia, calcificaciones intracraneales, coriorretinitis y convulsiones)^{1-4,6,7,9}.

ENFERMEDAD Y GESTACIÓN

En el adulto inmunocompetente la infección suele presentarse de forma asintomática o como un síndrome pseudogripal. La manifestación clínica más frecuente es la aparición de adenopatías cervicales. La transmisión vertical se produce durante la infección aguda. Según avanza la gestación, el riesgo de transmisión aumenta, pero disminuye el grado de afectación fetal¹⁻⁴.

SEGUIMIENTO

Actualmente no se recomienda un cribado sistemático a las gestantes; no obstante, ante anomalía ecográfica sugestiva de infección fetal (ventriculomegalia, focos o nódulos hiperefringentes intraparenquimatosos, microcefalia, ascitis, hidropesía, etc.) se debe realizar una determinación **serológica** (Tabla 3).

Tabla 3. Interpretación de la serología en *Toxoplasma*

IgM	IgG	Serología materna
-	+	Probable infección pregestacional. No permite descartar infección al inicio de la gestación
+	+	<ul style="list-style-type: none"> • Baja avidéz IgG: no se puede excluir infección materna reciente (< 12 semanas de evolución) • Alta avidéz IgG: probable infección desde hace más de 40 semanas
+	-	Una IgM positiva no permite precisar el momento de la infección ya que puede permanecer positiva más de un año. Puede ser un falso positivo y se debe confirmar con una 2ª muestra y reevaluar el estado de la IgG

Ante la sospecha de infección materna debe practicarse lo antes posible una **amniocentesis**, realizándose al menos 4 semanas después del inicio de la infección materna y a partir de las 18 semanas de gestación. Si se confirma infección, se debe hacer un seguimiento ecográfico cada 2-3 semanas y neurosonografía mensual, pudiéndose realizar una resonancia magnética intracraneal en el tercer trimestre. Si el ADN es indetectable, se recomienda llevar a cabo un seguimiento habitual añadiendo una ecografía suplementaria en el tercer trimestre¹⁻⁴.

TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO

El tratamiento se debe iniciar ante sospecha serológica y mantener al menos 4 semanas con independencia del resultado de la amniocentesis. Se mantiene hasta el parto si hay seroconversión documentada durante gestación, rechazo de amniocentesis o infección fetal^{1-4,6,9,10}:

- Primer trimestre y sospecha: espiramicina 1 g/8 h por vía oral. Contraindicado si hay síndrome QT largo.
- Infección confirmada > 14 semanas y tercer trimestre: pirimetamina 50 mg/24 h + sulfadiazina 1,5 g/12 h + ácido fólico 7,5 mg/24 h + ingesta hídrica abundante + alcalinización de orina con cítricos. Realizar hemograma al inicio y cada 1-2 semanas por riesgo de supresión medular. Contraindicado en déficit de G6PDH.
- Alergia: azitromicina 500/24-48 h o cotrimoxazol 160/800 mg/12 h + ácido fólico 7,5/24 h.

PARVOVIRUS B19

INTRODUCCIÓN

El parvovirus B19 es un virus ADN de la familia Parvoviridae y, en edad pediátrica, es responsable de «la quinta enfermedad» o eritema infeccioso. Cursa en forma de brotes epidémicos (final de invierno e inicio de primavera). La seroprevalencia en gestantes es del 35-65%, con una incidencia del 1-2% que se eleva hasta el 10-15% en períodos de epidemia. No se han descrito reinfecciones, ya que confiere inmunidad persistente^{2,6}.

El parvovirus B19 es la causa de anemia fetal más grave en hidropesía no inmune, especialmente cuando la infección materna ocurre en las 13-20 semanas (transmisión fetal del 30-40%). En el 30% de los casos evoluciona hacia una resolución espontánea, mientras que en el 70% restante conduce a muerte fetal, permitiendo la transfusión intrauterina una supervivencia cercana al 80%^{2,3,6}.

ENFERMEDAD Y GESTACIÓN

Produce un exantema macular característico que se inicia en las mejillas y posteriormente se va extendiendo; en el adulto suele ser una infección asintomática que puede causar febrícula y artritis.

SEGUIMIENTO

El cribado no está indicado. Se debe solicitar **serología** materna ante clínica acorde (enfermedad exantemática no vesicular), marcadores ecográficos compatibles (hidropesía, polihidramnios, placentomegalia, cardiomegalia, hipercogenidad intestinal aislada), contacto de riesgo y en pliegue nucal engrosado persistente en fetos con cariotipo/array normal (Tabla 4).

Tabla 4. Interpretación de la serología en parvovirus B

IgM	IgG	Serología materna
-	-	Repetir a las 2-3 semanas del contacto de riesgo
-	+	Infección pasada, ausencia de riesgo
+	+	Infección actual

El diagnóstico o sospecha serológica de infección materna sin marcadores ecográficos compatibles no justifica la realización de **amniocentesis**. Esta se debe hacer en el contexto del estudio de hidropesía fetal no inmune, y se realiza a partir de las 4-6 semanas tras la infección y a partir de las 18 semanas de gestación.

Lo más importante es el diagnóstico precoz de la anemia fetal mediante el estudio Doppler de la **velocidad sistólica de la arteria cerebral media (VS-ACM)**. Se debe hacer un control semanal a partir de las 16 semanas durante 12 semanas tras la infección materna si esta se produjo las 9-24 semanas de gestación; si la infección fue posterior, se realizará un control quincenal. En los fetos hidrópicos supervivientes se debe efectuar una neurosonografía y una resonancia magnética a partir de las 30-32 semanas^{2,3,6}.

TRATAMIENTO

Ante el incremento de la VS-ACM $> 1,5$ MoM o la presencia de signos de hidropesía se debe hacer una cordocentesis ($> 18-20$ semanas de gestación) y realizar una transfusión intraútero si el hematocrito es menor al 30%.

BIBLIOGRAFÍA

1. Figueras F, Gratacós E, Gómez-Roig MD, Martínez JM. Actualización en medicina materno-fetal. 4.ª ed.; 2021.
2. Goncé A, López M, Guiraldo L. Infecciones TORCH y por parvovirus B19 y gestación (2021) en: Protocolos del Servicio de Medicina Materno-fetal www.medicinafetabarcelonal.org.
3. Cunningham, Leveno, Bloom, Dashe, Hoffman, Casey, Spong (autores). Williams Obstetricia. 25.ª ed. McGraw-Hill; 2019.
4. Johnson K. Overview of TORCH infections. UpToDate; 2022.
5. Kenneson A, Cannon MJ. Review and meta-analysis of the epidemiology of congenital cytomegalovirus (CMV) infection. *Rev Med Virol* 2007;17:253-76.
6. ACOG Practice Bulletin 151, June 2015: Cytomegalovirus, Parvovirus B19, Varicella Zoster and Toxoplasmosis in pregnancy.
7. Guía de asistencia práctica. Control prenatal del embarazo normal (SEGO). *Prog Obstet Ginecol* 2018;61(5):510-27.
8. Shahar-Nissan K, Pardo J, Peled O, Krause I, Bilavsky E, Wiznitzer A, et al. Valaciclovir to prevent vertical transmission of cytomegalovirus after maternal primary infection during pregnancy: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2020;396(10253):779-85.
9. Montoya JG and Remington JS. Management of *Toxoplasma gondii* Infection during Pregnancy. *CID* 2008;47:554-63.
10. Peyron F, Wallon M, Liou C, Garner P. Treatments for toxoplasmosis in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;2:CD001684.

Mohamed Al-Banyahyati¹, Patricia Fernández Angulo¹
y José A. Girón Ortega²

¹UGC de Ginecología y Obstetricia. ²UGC de Medicina Interna.
Hospital Virgen Macarena. Sevilla

INTRODUCCIÓN

Según los datos recopilados desde el inicio de la epidemia en 1981 se estima que en España hay alrededor de 90 000 personas infectadas con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Durante el año 2021 se diagnosticaron unos 3 000 casos, de los cuales el 14 % corresponden a mujeres. Además, en este período se han identificado 73 casos en menores de 15 años (8 en el año 2021)¹.

La transmisión vertical (TV) del VIH, en ausencia de terapia y profilaxis materna, puede producirse hasta en un 22 % de los casos, tanto intraútero como intraparto (mayoría de los casos). La lactancia materna incrementa el riesgo de transmisión en un 16-29 % (mayor riesgo de transmisión si la primoinfección se produce durante la lactancia). El tratamiento antirretroviral (TAR) y las medidas preventivas de TV como la cesárea electiva en casos seleccionados, lactancia artificial, profilaxis intraparto o el tratamiento del recién nacido han reducido la TV del VIH a cifras inferiores al 1 %².

Los casos de infección por VIH pediátricos y los producidos por transmisión maternoinfantil han disminuido significativamente desde 1995 y en los últimos años se mantienen en niveles muy bajos (un caso de transmisión maternoinfantil diagnosticado en 2021 en España). Este llamativo descenso se ha debido al progresivo acceso al TAR, a los programas de prevención y diagnóstico temprano del VIH, así como a la educación y campañas de concienciación sobre la prevención del VIH durante el embarazo³.

Es importante dar a conocer a la población que los pacientes con infección controlada con carga viral (CV) indetectable no transmiten la enfermedad ni por vía sexual, ni por vía parenteral ni por transmisión vertical (indetectable = intransmisible)³.

En este capítulo se explora la infección por el VIH en mujeres embarazadas, centrándonos en sus efectos durante el embarazo, las pautas recomendadas para su seguimiento y el enfoque terapéutico correspondiente.

COMPLICACIONES GINECOOBSTÉTRICAS EN EMBARAZADAS INFECTADAS POR VIH

La infección por VIH y el TAR se asocian a complicaciones ginecoobstétricas: mayor susceptibilidad a infecciones, aborto, parto prematuro, rotura prematura de membranas, preeclampsia, retraso de crecimiento intrauterino, mortalidad materna y muerte fetal intraútero. Es importante destacar que muchos de los estudios en los que se detectan dichas asociaciones están realizados en pacientes sin TAR o con regímenes antiguos. El TAR actual ha disminuido de forma consistente las complicaciones mencionadas (Tabla 1).

Tabla 1. Complicaciones obstétricas producidas por la propia infección por VIH y/o el tratamiento antirretroviral

Complicaciones obstétricas	VIH	TAR
Infecciones	✓	
Hipertensión arterial y preeclampsia		✓
Diabetes gestacional		✓ Inhibidores de proteasas
Amenaza de parto prematuro	✓	
Rotura prematura de membranas	✓	
Crecimiento intrauterino retardado		
Sepsis posparto	✓	
Mortalidad materna	✓	✓

Fuente: elaboración propia.

Infecciones: se ha demostrado en numerosos estudios que el embarazo no afecta al curso de la infección por VIH. Por tanto, en mujeres embarazadas, el estado inmunológico (medido principalmente mediante el recuento de linfocitos T-CD4) será el que determine la aparición

de infecciones oportunistas^{4,5}. Aunque no de forma consistente, algunos estudios han demostrado un mayor riesgo de infecciones durante el parto y de sepsis posparto en pacientes infectadas por VIH. Dada la potencial gravedad de estas, se debe tener especial precaución y utilizar correctamente la antibioterapia de forma profiláctica en las situaciones que lo requieran (similar a las embarazadas no infectadas por VIH)⁵.

Preeclampsia: la preeclampsia se produce por una hiperactivación del sistema inmunitario en respuesta a antígenos fetales. En mujeres infectadas por VIH sin tratamiento, la inmunosupresión producida provoca que esta activación del sistema inmunitario sea mucho menor y, por lo tanto, el riesgo de preeclampsia disminuya. Sin embargo, en pacientes con TAR, al restaurarse el sistema inmunitario, se incrementa el riesgo de preeclampsia con respecto a las pacientes inmunodeprimidas. Sin embargo, que las pacientes con TAR presenten mayor riesgo de preeclampsia que la población general no se ha demostrado, y hay muchos estudios contradictorios⁵.

Diabetes gestacional (DG): a pesar de que las embarazadas con VIH muestran una tendencia histórica a presentar con mayor frecuencia DG, en los estudios recientes esta relación parece no ser consistente⁶. Asimismo, el TAR basado en inhibidores de la proteasa (IP) de primera generación (nevirapina, efavirenz) se ha asociado con mayor porcentaje de DG, pero no así los regímenes modernos⁷.

Amenaza de parto prematuro y rotura prematura de membranas: las embarazadas que reciben TAR presentan un riesgo significativamente menor de parto pretérmino, parto pretérmino grave, bajo peso al nacer y muy bajo peso al nacer, así como de rotura prematura de membranas en comparación con las embarazadas que no reciben TAR. Sin embargo, este riesgo es mayor que en las embarazadas seronegativas⁸.

El TAR basado en regímenes con IP se asocia a un mayor riesgo de retraso del crecimiento intrauterino y del crecimiento fetal grave, pero no de parto pretérmino u otros resultados perinatales. En los estudios más recientes no se han encontrado diferencias significativas en los resultados perinatales entre lopinavir/ritonavir (LPV/r), atazanavir/ritonavir (ATV/r) y darunavir/ritonavir (DRV/r)⁹. El mecanismo por el cual se producen estos efectos no se ha aclarado.

Factores de riesgo de transmisión vertical

Clásicamente se han descrito una serie de factores que se relacionan con una mayor probabilidad de transmisión vertical de la infección por VIH (Tabla 2).

Tabla 2. Factores relacionados con la transmisión vertical del VIH**Factores maternos****Enfermedad avanzada por VIH valorada en función de:****Clasificación clínica**

Recuento bajo de linfocitos CD4+
 Carga viral elevada
 Primoinfección por VIH
 Coinfección con otras enfermedades de transmisión sexual

Características obstétricas

Parto vaginal
 Procedimientos invasivos o monitorización fetal durante el trabajo del parto
 Rotura de membranas prematura y prolongada (> 4 h)
 Edad materna avanzada
 Consumo de tabaco o de drogas durante el embarazo
 Lactancia materna
 Relaciones sexuales sin protección con múltiples parejas

Factores fetales o placentarios

Corioamnionitis
 Prematuridad
 Peso bajo al nacer

Factores relativos al parto o al canal del parto

Transfusión de sangre materno-fetal

Fuente: modificado de Bryson YJ. Perinatal HIV-1 transmission: recent advances and therapeutic interventions¹⁰.

SEGUIMIENTO DURANTE EL EMBARAZO

El seguimiento de la gestante infectada por el VIH ha de ser multidisciplinario, incluyendo obstetricia, enfermedades infecciosas y valoración psicosocial. Este seguimiento debe basarse en el control de los parámetros analíticos relativos a la propia infección, la vigilancia de los efectos secundarios del TAR, el control del embarazo y la vigilancia del bienestar fetal^{2,11,12}. A continuación se detalla el seguimiento en cada visita gestacional:

PRIMERA VISITA (6-12 semanaS) (visita conjunta con Servicio de Enfermedades Infecciosas)

- Anamnesis:
 - Historia del diagnóstico del VIH
 - Antecedentes de infecciones oportunistas
 - Antecedentes de uso de TAR
 - Hábitos tóxicos
- Valoración de necesidad de soporte social y/o psicológico
- Actualización de estado vacunal:
 - *Streptococcus pneumoniae* (neumococo)
 - Virus de la hepatitis B: si no es inmune
 - Virus de la hepatitis A: si no es inmune
 - SARS-CoV-2
- Cribado de tuberculosis: quantiferón o prueba de tuberculina (PPD)
- Cribado de enfermedades de transmisión sexual (ETS): cultivos vaginales y endocervicales para descartar el riesgo de enfermedades concomitantes que puedan aumentar el riesgo de transmisión vertical
 - *Treponema pallidum* (sífilis)
 - *Neisseria gonorrhoeae* (gonococo)
 - *Chlamydia trachomatis*
 - *Trichomonas vaginalis* (tricomoniasis)
- Cribado de vaginosis: cultivo vaginal (por mayor riesgo de prematuridad en pacientes con vaginosis bacteriana). En caso de resultado positivo, tratamiento con clindamicina 300 mg/12 h por vía oral durante 5 días
- Cribado de cáncer de cérvix: citología vaginal
 - Si < 30 años: realizar citología si la previa es de hace más de 1 año
 - Si ≥ 30 años: realizar Co-test si la citología previa es de hace más de 3 años
 - Si CD4 < 200/sin tratamiento con TAR: realizar Co-test si la citología previa es de hace más de 1 año
- Analítica:
 - Hemograma y bioquímica completa (incluyendo perfil renal, hepático y de metabolismo óseo)
 - Ratio proteínas/creatinina en orina
 - Carga viral (CV) de VIH
 - Recuento de linfocitos T-CD4+
 - Resistencias a TAR: en pacientes sin TAR previo o en fracaso virológico
 - HLA-B*5701: en pacientes sin TAR previo, aunque no comiencen tratamiento con abacavir
 - Serologías habituales (sífilis, toxoplasma, citomegalovirus, rubéola, VHB) y de VHC, VHA y Chagas en pacientes originarias del centro y sur de América
 - O'Sullivan precoz: en gestantes con factores de riesgo y/o en tratamiento con inhibidores de la proteasa (fundamentalmente los de primera generación)

- Ecografía:
 - Datar gestación de forma temprana
 - Cribado de preeclampsia
 - Cribado cromosomopatías

20-22 SEMANAS

- Ecografía:
 - Morfológica
 - Biometría
 - Cervicometría: por mayor riesgo de parto prematuro en tratamiento con TAR

24-28 SEMANAS

- Analítica:
 - Habitual del 2.º trimestre
 - Carga viral
 - Ratio proteínas/creatinina en orina
 - Ecografía
 - Biometría
 - Doppler: debido al aumento en la incidencia de retraso de crecimiento intrauterino en restantes con VIH y TAR

28-32 SEMANAS

- Cultivos vaginales: cribado de ETS (igual que primer trimestre)
- Ecografía:
 - Ecocardiografía funcional: por la asociación descrita de TAR con disfunción cardíaca en adultos
 - Biometría
 - Doppler

34-36 SEMANAS

- Analítica:
 - Habitual del 3.º trimestre
 - Ratio proteínas/creatinina en orina
 - Carga viral: imprescindible de cara a la planificación de la vía del parto
 - Recuento de linfocitos T-CD4 +
 - Cultivo vaginal *Streptococcus beta agalactiae*
 - Ecografía
 - Biometría
 - Doppler

36 SEMANAS

- Plan de parto

Se debe realizar una analítica adicional con hemograma y bioquímica que incluya un perfil hepático al mes del inicio del TAR.

En caso de que el cribado de cromosopatías otorgue un riesgo elevado, debe informarse y aconsejarse un estudio posterior. En estos casos podría considerarse el estudio de ADN fetal libre en sangre materna (test prenatal no invasivo) como alternativa al procedimiento invasivo. Sin embargo, en aquellas gestantes en las que esté indicada la realización de una prueba invasiva, esta se debe realizar bajo TAR y con carga viral indetectable, ya que con estas premisas no existe mayor riesgo de TV.

El resumen del seguimiento del embarazo de la mujer infectada por VIH se expone en el anexo 1.

TRATAMIENTO DURANTE EL EMBARAZO

El TAR demuestra inequívocamente beneficios tanto para la salud materna como para la prevención de la transmisión vertical del VIH. No se ha observado un aumento en la incidencia de malformaciones congénitas en niños nacidos de madres expuestas al TAR durante el primer trimestre del embarazo¹³.

Es crucial mantener la CV plasmática indetectable durante todo el período gestacional y el parto¹⁴. Es importante tener en cuenta que la proporción de pacientes que logran una CV inferior a 500 copias/ml en el momento del parto está relacionada con la CV inicial al inicio del tratamiento y la edad gestacional. Por lo tanto, existe un beneficio potencial al comenzar el TAR lo antes posible si se realiza el diagnóstico durante la gestación¹⁵.

En los casos en que el diagnóstico de infección se produce en etapas más avanzadas del embarazo, es necesario iniciar el TAR de inmediato utilizando pautas antirretrovirales que logren una rápida disminución de la CV y que tengan un buen paso a través de la placenta (triple terapia que incluya raltegravir o dolutegravir). Además, deben seguirse las medidas de profilaxis adecuadas en función del recuento de linfocitos T-CD4 y determinar el tipo de parto más oportuno. La elección de los fármacos se basará en el estudio de resistencias y en su seguridad¹⁶.

El estudio de los fármacos antirretrovirales avanza con rapidez, por lo que es necesario revisar de forma periódica las guías clínicas correspondientes.

Según la actualización más reciente del Grupo Español de Estudio del SIDA-SEIMC (GeSIDA), el TAR de elección en embarazadas es tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina (TDF/FTC), tenofovir alafenamida/emtricitabina (TAF/FTC) o abacavir/lamivudina (ABC/3TC), junto con raltegravir (RAL) dos veces al día o dolutegravir una vez al día (DTG). Si por problemas de tolerancia o resistencias no se pudiera elegir una pauta preferente, se utilizará una con fármacos recomendados o alternativos

tras una valoración individualizada. El uso de la biterapia no está recomendado y, en caso de estar recibiendo la biterapia previo al embarazo, se recomienda su cambio a terapia triple¹⁶.

En embarazadas que se encuentran en tratamiento TAR con una pauta recomendada o alternativa, buena adherencia y CV indetectable, se continuará con la misma pauta. Las pautas de TAR durante el embarazo se resumen en la tabla 3.

Tabla 3. Pautas de tratamiento antirretroviral durante la gestación

Recomendaciones TAR en embarazadas

Recomendado	Alternativo	No recomendado	Contraindicado (menor eficacia, mayor toxicidad o falta de datos)
ABC + 3TC TDF + FTC TAF + FTC DTG RAL	DRV/r EFV ATV	RPV DRV/c ATV/c EVG/c	NVP ETR DOR LPV/r MVC BIC CAB RPV

ABC + 3TC: abacavir/lamivudina; ATV: atazanavir; ATV/c: atazanavir/cobicistat; BIC: bictegravir; CAB: cabotegravir; DOR: doravirina; DTG: dolutegravir; DRV/c: darunavir/cobicistat; DRV/r: darunavir/ritonavir; EFV: efavirenz; ETR: etravirina; EVG/c: elvitegravir/cobicistat; LPV/r: lopinavir/ritonavir; MVC: maraviroc; NVP: nevirapina; RAL: raltegravir; RPV: rilpivirina; TAF + FTC: tenofovir alafenamida/emtricitabina; TDF + FTC: tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina.

Fuente: modificado de Documento de consenso de GeSIDA/Plan Nacional sobre el SIDA respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana¹⁶.

PARTO DE PACIENTES INFECTADAS POR VIH

Elección de la vía de parto

La vía de parto se debe consensuar entre la mujer, el equipo de obstetricia y el de enfermedades infecciosas tras la determinación de la CV en la semana 36, valorando los riesgos y beneficios de las distintas modalidades (Tabla 4).

Tabla 4. Elección de la vía del parto en embarazadas con infección por VIH

Cesárea electiva (semana 38*)	Parto vaginal
Carga viral (CV) materna desconocida o > 1 000 copias/ml	Tratamiento antirretroviral (TAR) con CV < 50 copias/ml
No TAR Monoterapia con AZT Pautas ARV distintas a la triple terapia Diagnóstico tardío del VIH Diagnóstico intraparto	TAR durante el embarazo, buen control y CV indetectable
Deseo de la paciente	
Necesidad de inducir el parto con prontitud en circunstancias desfavorables para parto vaginal	Indicación de inducción del parto por causa obstétrica, cumpliendo criterios anteriores, independientemente del índice de Bishop

*Si la cesárea electiva es según criterios obstétricos, se debe programar.

Fuente: modificado de GeSIDA¹¹.

La decisión entre parto vaginal o cesárea en mujeres con CV entre 50 y 1 000 copias se deberá individualizar teniendo en cuenta que especialmente, con CV > 400 copias, la conducta a seguir deberá basarse en los antecedentes de adherencia al TAR y la existencia o no de fracasos previos^{11,13}.

Manejo intraparto

Las recomendaciones respecto al manejo del parto, incluyendo el tratamiento antirretroviral durante el mismo, se exponen en las tablas 5 y 6.

Tabla 5. Recomendaciones respecto al parto por vía vaginal

Se permite el uso de oxitocina

Evitar la rotura artificial de las membranas

Evitar procedimientos invasivos como determinación de pH de calota fetal o el electrodo interno

La instrumentación del parto y la episiotomía solo se llevan a cabo en circunstancias seleccionadas

En caso de requerir un parto instrumental, es preferible el fórceps o las espátulas a la ventosa, por la menor incidencia de erosiones cutáneas en el feto

Fuente: modificado de GeSIDA y de protocolo infección por VIH y gestación. Hospital Clínic de Barcelona^{2,11}.

Tabla 6. Recomendaciones de tratamiento antirretroviral intraparto

AZT i.v. si CVP > 1 000 copias o desconocida o CVP < 1 000 copias/ml pero detectable

Dosis: 2 mg/kg 1 h + 1 mg/kg/h hasta el fin del parto*

No suspender el TAR oral durante el parto

CVP: carga viral plasmática. *En la cesárea electiva, el tratamiento con AZT i.v. debe iniciarse desde las 3 h previas a la intervención.

Fuente: modificado de GeSIDA y de Protocolo infección por VIH y gestación. Hospital Clínic de Barcelona^{2,11}.

POSPARTO

Durante el período posparto se deben seguir las recomendaciones generales aplicables a todas las mujeres después del embarazo. Además, se mantendrá el seguimiento médico y terapéutico adecuado según las pautas clínicas habituales para la mujer. Dado que la lactancia materna está contraindicada en países desarrollados, se seguirá el protocolo estándar de inhibición de esta¹³.

ESFERA PSICOSOCIAL: ABORDANDO LOS DESAFÍOS EMOCIONALES DEL EMBARAZO CON INFECCIÓN POR VIH

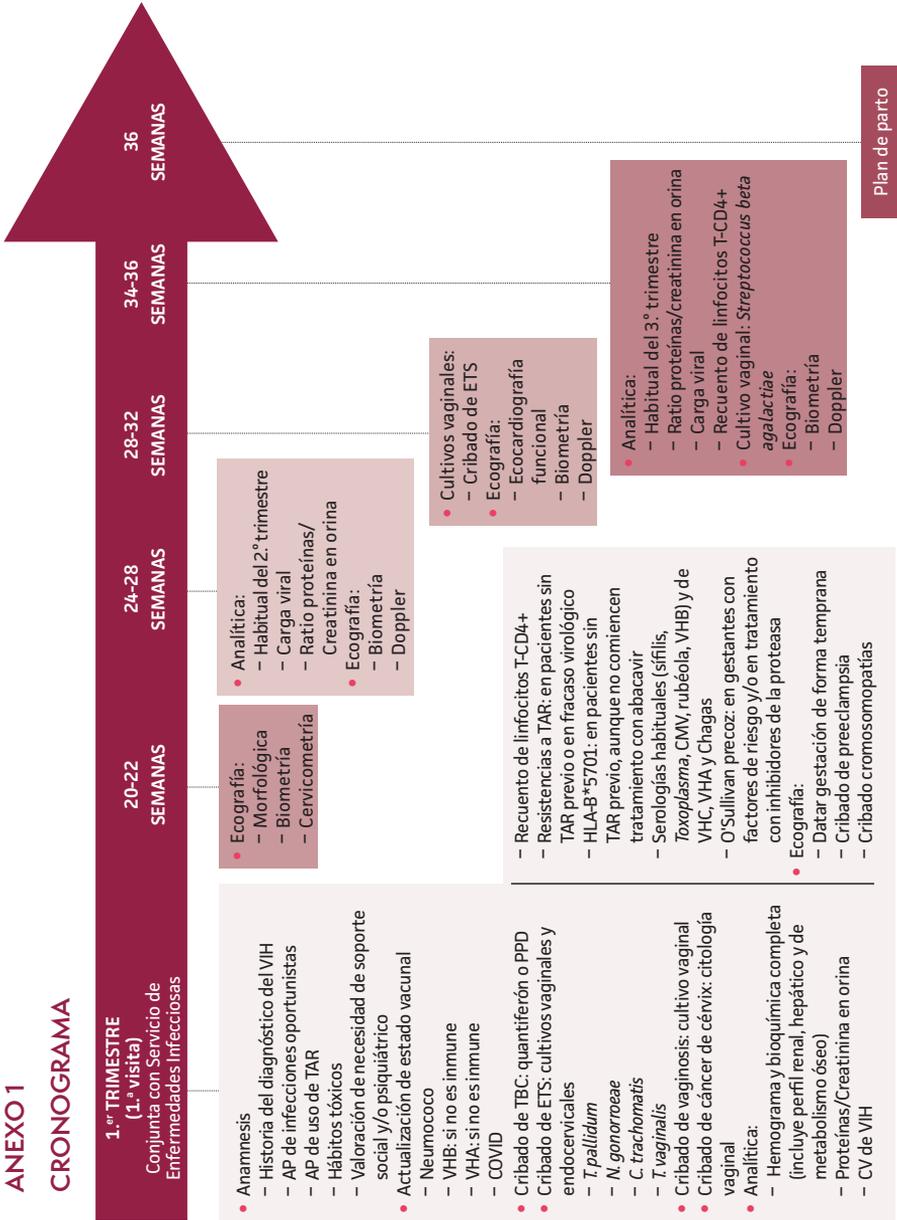
El diagnóstico de infección por VIH en mujeres embarazadas plantea desafíos emocionales únicos. Estas mujeres afrontan preocupaciones acerca de su propia salud, la de sus parejas y la de sus futuros hijos, lo que genera ansiedad y miedo. Además, el estigma social y el temor al rechazo pueden agravar su carga emocional. Es fundamental proporcionar apoyo emocional y social. Acompañarlas a lo largo de todo el proceso, brindar información clara y ayudarles a tomar decisiones de manera activa son aspectos clave para afrontar los desafíos psicosociales. Es esencial contar con un entorno de atención médica que sea respetuoso y que se dirija a las necesidades de la paciente.

Cabe destacar la importancia de informar que las mujeres con CV indetectable no transmiten el VIH a sus hijos. Esta información proporciona tranquilidad y alivia la ansiedad. Gracias a un tratamiento antirretroviral efectivo y a una carga viral indetectable, el riesgo de transmisión se elimina por completo (indetectable = intransmisible). Esto se aplica también a los profesionales sanitarios que estén en contacto con este tipo de pacientes. Es necesario mantener una actitud libre de prejuicios y ofrecer un entorno de atención seguro y acogedor, promoviendo la salud y el bienestar de la paciente³.

ANEXO 1 CRONOGRAMA

1.º TRIMESTRE (1.ª visita)

Conjunta con Servicio de
Enfermedades Infecciosas



- Anamnesis
 - Historia del diagnóstico del VIH
 - AP de infecciones oportunistas
 - AP de uso de TAR
 - Hábitos tóxicos
 - Valoración de necesidad de soporte social y/o psiquiátrico
- Actualización de estado vacunal
 - Neumococo
 - VHB: si no es inmune
 - VHA: si no es inmune
 - COVID
- Cribado de TBC: quantiferón o PPD
- Cribado de ETS: cultivos vaginales y endocervicales
 - *T. pallidum*
 - *N. gonorrhoeae*
 - *C. trachomatis*
 - *T. vaginalis*
- Cribado de vaginosis: cultivo vaginal
- Cribado de cáncer de cérvix: citología vaginal
- Análítica:
 - Hemograma y bioquímica completa (incluye perfil renal, hepático y de metabolismo óseo)
 - Proteínas/Creatinina en orina
 - CV de VIH

BIBLIOGRAFÍA

1. Ministerio de Sanidad de España. Mortalidad por VIH y SIDA en España. Evolución 1981-2015. Área Vigil VIH y Conducto riesgo [Internet], 2017. Disponible en: http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/fd-sida/pdf_sida/Mortalidad_por_VIH2015.pdf.
2. Unidad de Infecciones Perinatales | Servicio de Medicina Materno-Fetal Unidad de VIH | Servicio de Enfermedades Infecciosas Hospital Clínic | Hospital Sant Joan de Déu | Universitat de Barcelona. Protocolo: Infección por VIH y gestación.
3. ONUSIDA. La salud pública y la supresión de la carga vírica del VIH [Internet]. (Citado el 20 de junio de 2023 Jun 20.) Disponible en: https://unaids.org/sites/default/files/media_asset/undetected-untransmittable_es.
4. Tai JH, Udoji MA, Barkanic G, Byrne DW, Rebeiro PF, Byram BR, et al. Pregnancy and HIV disease progression during the era of highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis* [Internet] 2007;196(7):1044-52. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/bvsspa.idm.oclc.org/17763327/>.
5. Sebitleane HM, Moodley D. The impact of highly active antiretroviral therapy on obstetric conditions: A review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* [Internet] 2017;210:126-31. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/bvsspa.idm.oclc.org/28013100/>.
6. Bukasa LL, Cortina-Borja M, Peters H, Taylor GP, Thorne C. Gestational diabetes in women living with HIV in the UK and Ireland: insights from population-based surveillance data. *J Int AIDS Soc* [Internet] 2023;26(4):e26078. Disponible en: <https://onlinelibrary-wiley-com.bvsspa.idm.oclc.org/doi/full/10.1002/jia2.26078>.
7. Kanters CS, Mills EJ, Nachega JB, Uthman OA, Anderson J, Kanters S, et al. Timing of initiation of antiretroviral therapy and adverse pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Artic Lancet HIV* [Internet] 2017;4:21-30. Disponible en: <http://www.crd.york.ac.uk/>.
8. Portwood C, Sexton H, Kumarendran M, Brandon Z, Kirtley S, Hemelaar J. Adverse perinatal outcomes associated with antiretroviral therapy in women living with HIV: A systematic review and meta-analysis. *Front Med* [Internet] 2023;9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/bvsspa.idm.oclc.org/36816720/>.
9. Cowdell I, Beck K, Portwood C, Sexton H, Kumarendran M, Brandon Z, et al. Adverse perinatal outcomes associated with protease inhibitor-based antiretroviral therapy in pregnant women living with HIV: A systematic review and meta-analysis. *E Clinical Medicine* [Internet] 2022;46. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/bvsspa.idm.oclc.org/35521067/>.
10. Bryson YJ. Perinatal HIV-1 transmission: recent advances and therapeutic interventions. *AIDS* [Internet] 1996;10(Suppl 3):S33-42. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8970710/>.
11. Grupo de expertos de la Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida (SPNS) G de E de S (GeSIDA)/ Sociedad E de G y O (SEGO) y SE de IP (SEIP). Documento de consenso para el seguimiento de la infección por el VIH en relación con la reproducción, embarazo, parto y profilaxis de la transmisión vertical del niño expuesto [Internet] 2018. (Citado el 20 de junio de 2023.) Disponible en: <https://gesida-seimc.org/documento-de-consenso-para-el-seguimiento-de-la-infeccion-por-el-vih-en-relacion-con-la-reproduccion-embarazo-parto-y-profilaxis-de-la-transmision-vertical-del-nino-expuesto/>.
12. Brenna L Hughes, MDSusan Cu-Uvin. Prenatal evaluation of women with HIV in resource-rich settings - UpToDate. En: Uptodate [Internet]. (Citado el 26 de junio de 2023.) Disponible en: <https://www.uptodate-com.bvsspa.idm.oclc.org/contents/antiretroviral-selection-and-management-in-pregnant-individuals-with-hiv-in-resource-rich-settings>.

13. Panel on Treatment of HIV During Pregnancy and Prevention of Perinatal Transmission. Recommendations for the Use of Antiretroviral Drugs During Pregnancy and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States. Department of Health and [Internet]. 2023. (Citado el 22 de junio de 2023.) Disponible en: <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/perinatal>.
14. Loannidis JPA, Abrams EJ, Ammann A, Bulterys M, Goedert JJ, Gray L, et al. Perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 by pregnant women with RNA virus loads. *J Infect Dis* [Internet] 2001;183(4):539-45. Disponible en: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.bvsspa.idm.oclc.org/11170978/>.
15. Read PJ, Mandalia S, Khan P, Harrisson U, Naftalin C, Gilleece Y, et al. When should HAART be initiated in pregnancy to achieve an undetectable HIV viral load by delivery? *AIDS* [Internet] 2012;26(9):1095-103. Disponible en: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.bvsspa.idm.oclc.org/22441248/>.
16. Palacios R, Ramón Arribas J, Polo R, González-García J, Bautista A, Antela A, et al. Documento de consenso de GeSIDA/ División de Control de VIH, ITS, Hepatitis virales y Tuberculosis del Ministerio de Sanidad respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. (Actualización en enero de 2023.)

Manuel Lozano Vidal¹, María Desirée García-García²
y Federico Argüelles Arias²

¹UGC de Ginecología y Obstetricia. ²Servicio de Digestivo.
Hospital Virgen Macarena. Sevilla

INTRODUCCIÓN

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) se define como una patología de curso crónico y mediada por una respuesta inmune inapropiada y exagerada en personas genéticamente predispuestas¹. En función de su localización e histopatología se clasifica en: colitis ulcerosa (CU), enfermedad de Crohn (EC) y colitis indeterminada. Se trata de una enfermedad que cursa por brotes, cuya gravedad puede variar, y por períodos de remisión, en los que la paciente está asintomática¹. La CU afecta característicamente al colon de forma superficial (mucosa y submucosa), mientras que la EC puede afectar a cualquier parte del tubo digestivo y de forma más agresiva, ya que la inflamación puede estar presente en todas las capas del tubo digestivo, desde la mucosa a la serosa y, por tanto, favorecer la presencia de microperforaciones que dan lugar a abscesos o a fístulas que, si se localizan en los márgenes perianales, constituyen una variante grave de la EC, denominada enfermedad perianal² (Fig. 1).



Figura 1. Fístula perianal drenada mediante un setón.

La clínica puede variar según se trate de una CU o una EC, si bien la diarrea, a veces con sangre, el dolor abdominal, el malestar general y la fiebre son síntomas superponibles a ambas entidades. Su prevalencia en los países occidentales se estima en aproximadamente el 0,7% de la población y la mayor parte de los diagnósticos se realizan en edad reproductiva³. Por esto es importante y necesario tratar la gestación en pacientes con EII en un libro como este.

Durante años se ha documentado un aumento de patología obstétrica durante la gestación en madres afectas de EII, como prematuridad, bajo peso al nacer, malformaciones congénitas o aumento de la tasa de cesáreas⁴, si bien existen datos contradictorios y en varios artículos y revisiones esto no se documenta⁵.

Al mismo tiempo, la creciente investigación y el desarrollo de nuevos fármacos hace que los datos sobre su seguridad en el embarazo sean escasos, ya que es norma que en los ensayos pivotaes el embarazo sea un criterio de exclusión. Como resultado, el manejo de la paciente gestante con EII supone un reto, tanto para obstetras como para gastroenterólogos, y un abordaje multidisciplinario, sobre todo en los casos más graves, resulta clave para un embarazo sin problemas.

El objetivo de este capítulo es, por tanto, realizar una revisión bibliográfica actualizada del manejo de la gestación en las pacientes con EII, conocer cómo afecta el embarazo al curso evolutivo de la enfermedad y viceversa, así como la seguridad de los fármacos usados en la EII durante la gestación.

CONSULTA PRECONCEPCIONAL

El conocimiento que las pacientes con EII tienen sobre la gestación suele ser escaso⁶. Existe el temor de que pueda haber complicaciones y que cualquier fármaco, en especial el que están recibiendo, pueda inducir lesiones en el feto. Por ello, es muy importante que en la primera visita de una mujer joven con EII se dedique tiempo a hablar sobre las posibilidades de gestación, sus complicaciones y queden resueltas las dudas que la paciente pueda tener.

En primer lugar, es conveniente destacar que la fertilidad no está disminuida en pacientes con EII, especialmente en la CU⁶. En caso de cirugía previa se ha documentado una menor fertilidad, sobre todo en la EC y en la colectomía con reservorio ileoanal⁷. Asimismo, es importante advertir que la medicación en la mujer no suele alterar la fertilidad, pero en el hombre sulfasalazina (que ya apenas se utiliza) y metotrexato (que se usa en la EC) inducen oligospermia reversible.

En segundo lugar, programar la concepción y que la paciente sea consciente de ello, especialmente en las que padecen Crohn, es fundamental, ya que es evidente que la actividad de la EII durante el embarazo está en relación con el estado de la enfermedad de forma previa a la gestación^{6,7}.

Por último, se ha observado que la adherencia al tratamiento en las pacientes gestantes disminuye con respecto a la población general, lo que conlleva a un aumento del riesgo de brote de la enfermedad⁹. Por tanto, es esencial informar a la paciente con EII de forma preconcepcional sobre los riesgos durante la gestación, así como de aquellas intervenciones dirigidas a disminuir estos riesgos. Una consulta, por lo general con la enfermera de la unidad de EII, en la que se aborden estos temas resulta fundamental.

CURSO EVOLUTIVO DEL EMBARAZO Y LA ENFERMEDAD EN PACIENTES CON EII

Es conocido que, durante la gestación, el curso de las enfermedades inflamatorias e inmunitarias como la EII puede verse modificado, dado que durante el embarazo se modula la respuesta inmune¹⁰. Por tanto, es necesario un buen control y seguimiento de la actividad de la EII durante la gestación.

La EII se ha asociado a mayor riesgo de parto prematuro, retraso del crecimiento intrauterino, bajo peso al nacer (< 2 500 g), aborto espontáneo, rotura prematura de membranas, preeclampsia y hemorragia posparto⁴. Es evidente que esta mala evolución de la gestación va ligada a la actividad de la enfermedad. También una cirugía intestinal previa se considera un factor de riesgo para un peor curso evolutivo¹¹. Así, un metaanálisis reciente, que estudió la relación entre pacientes con intervención quirúrgica y el curso de su embarazo, concluyó que la cirugía se relacionaba con un aumento de aborto en el primer trimestre, con parto por cesárea y recién nacido con bajo peso al nacer. Sin embargo, no se asoció con muerte fetal, parto prematuro o restricción del crecimiento intrauterino¹¹.

Como se ha comentado, numerosos estudios han demostrado que la actividad de la enfermedad en los meses previos a la gestación está en relación con el curso posterior de la misma. Así, si en el momento de la concepción la enfermedad está activa, aumenta el riesgo de recién nacido prematuro, bajo peso al nacer o aborto espontáneo¹². Incluso, hasta un tercio de las pacientes que se quedan embarazadas estando en remisión experimentan un brote durante el embarazo¹³. Según estos resultados es obvio que la gestante que está medicándose no debe abandonar su tratamiento, salvo que este esté contraindicado durante el embarazo. Esto reduce el riesgo de un brote, no solo durante el embarazo, sino en el posparto¹⁴⁻¹⁶. Se ha estimado que la prevalencia de las gestantes con EII y tratamiento activo durante la gestación es del 67%¹⁷ y hay estudios que demuestran que el tratamiento con biológicos previos a la concepción y su mantenimiento durante el embarazo son factores protectores para evitar complicaciones^{13,18}.

SEGUIMIENTO DURANTE EL EMBARAZO

El control y seguimiento de la actividad de la EII durante la gestación supone un reto. Así, distintas técnicas se han mostrado seguras en el embarazo. La ecografía abdominal y la resonancia magnética (RM) son herramientas útiles y seguras durante la gestación^{19,20}. La endoscopia (colonoscopia y rectosigmoidoscopia) puede llevarse a cabo, siempre que sea necesaria, en cualquier trimestre del embarazo mediante sedación por anestesista, aunque preferiblemente a partir del segundo trimestre con el fin de reducir riesgos para el feto y la madre (la hipoxia o hipotensión materna pueden comprometer el bienestar fetal, la sobredosificación o la compresión de la vena cava)²¹. En relación con la utilidad de los marcadores séricos, hay que advertir que la albúmina se altera de forma fisiológica durante la gestación y, aunque el volumen de sedimentación globular y la proteína C reactiva se elevan ligeramente en gestantes, parecen ser un parámetro aceptable de actividad¹⁹. La utilidad de la calprotectina fecal, marcador de referencia en la población no gestante, no está validada, ya que cuenta con resultados contradictorios en la gestación¹⁹. Con todas estas herramientas de imagen y bioquímicas, sin olvidarnos obviamente de la clínica, el seguimiento de la gestante no debería ser complicado para el digestivo y el obstetra.

Sin duda alguna, la elección de la vía del parto es una decisión compleja y multidisciplinaria. El parto vaginal se considera una opción segura, sin embargo se ha notificado un mayor riesgo de cesárea en las gestantes con EII respecto a la población general, que suele ser más frecuente en la EC que en la CU⁶. No obstante, se aconseja adoptar los consensos obstétricos generales para la elección de la vía del parto^{6,22} y tanto la enfermedad perianal activa como la cirugía previa con reservorio anal suelen ser indicaciones de cesárea electiva²². Por lo que se refiere al momento idóneo de finalización del parto, no se ha encontrado bibliografía al respecto, de modo que se deberían asumir los consensos obstétricos habituales.

En la figura 2 se propone un algoritmo de actuación frente a la paciente con EII y deseo gestacional.

Tras el parto no parece que haya más riesgo de brote en las pacientes con EC, si bien existe algo más en las pacientes con CU²³. Como factores de riesgo para un aumento de la actividad durante el puerperio se han descrito: la EC estenosante, actividad previa y durante el embarazo y la disminución del uso de tratamientos biológicos durante la última etapa de la gestación¹⁶. Finalmente, es importante destacar que no se ha observado que la lactancia modifique el curso de la EII⁶.

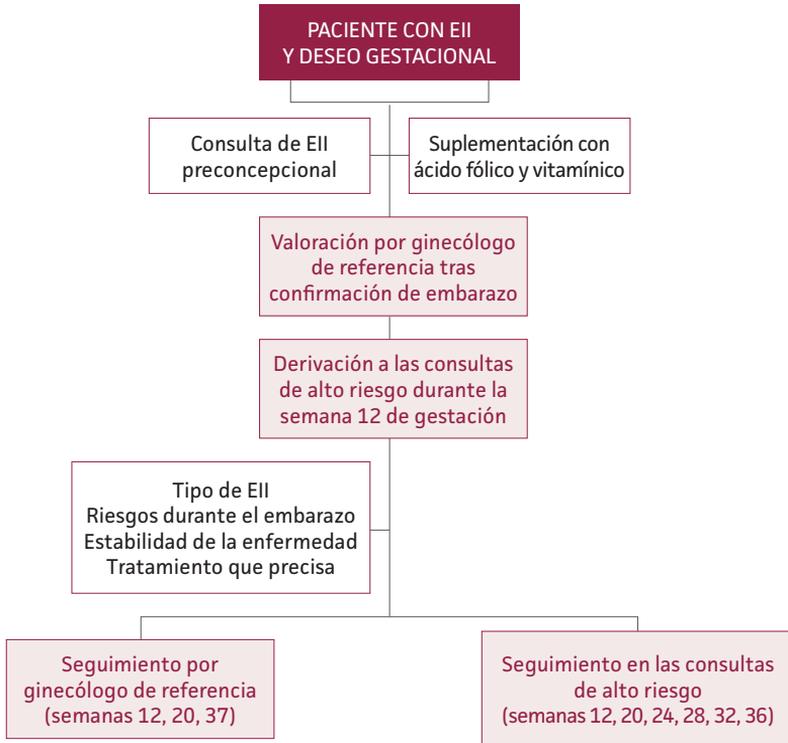


Figura 2. Propuesta de seguimiento de paciente embarazada con EII.

TRATAMIENTO DE LA EII DURANTE EL EMBARAZO

La EII es una enfermedad crónica que puede manifestarse de múltiples formas; existe un amplio abanico de situaciones clínicas que precisan un abordaje terapéutico individualizado. Al tratarse de una enfermedad que cursa por brotes y períodos de remisión (ausencia de síntomas), uno de los principales objetivos del tratamiento es alcanzar la remisión clínica en el menor tiempo posible y el mantenimiento de esta a largo plazo. Es por ello que el tratamiento de la EII se basa en dos pilares fundamentales: tratamiento de mantenimiento y tratamiento del brote agudo.

Existen diferentes índices de actividad que ayudan a graduar la severidad de la enfermedad para utilizar el tratamiento más adecuado. Entre ellos es posible distinguir índices clínicos, endoscópicos e histológicos. Es así dado que, hoy en día, se sabe de la importancia de ir más allá de la simple remisión clínica e intentar alcanzar la remisión endoscópica e incluso histológica (y transmural en el caso de la EC), puesto que esto reduce el riesgo de complicaciones, recaídas y necesidad quirúrgica a largo plazo. A esta estrategia de tratamiento se ha denominado «*treat-to-target*»²⁴.

Con el paso de los años, la escalada terapéutica convencional denominada «*step-up*» ha ido evolucionando hacia un abordaje «*topdown*» que apoya el uso temprano de fármacos biológicos en la enfermedad moderada/severa (Fig. 3), respaldado por la creciente evidencia científica que sustenta la existencia de una «ventana de oportunidad» que permitiría modificar la progresión de la enfermedad²⁵.

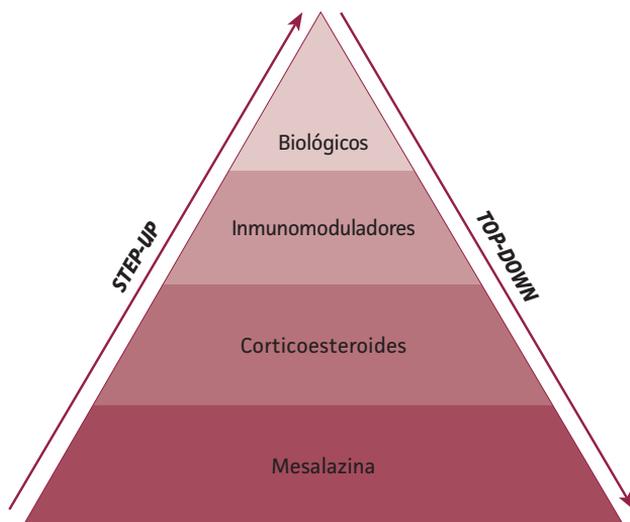


Figura 3. Pirámide de tratamiento en la EII.

La mayoría de fármacos utilizados en el tratamiento de la EII se consideran seguros durante la gestación⁶. A continuación se muestran las principales características y aspectos a tener en cuenta de cada uno de ellos:

- **Corticoesteroides:** se han considerado tradicionalmente fármacos seguros durante la gestación. Sin embargo, hay que tener en cuenta que tienen capacidad de atravesar la barrera placentaria. La evidencia es contradictoria en cuanto al aumento de malforma-

ciones en el primer trimestre. Asimismo, se debe mencionar el riesgo de insuficiencia suprarrenal en aquellos recién nacidos expuestos a altas dosis durante el tercer trimestre²³. Es por ello que las últimas revisiones recomiendan prescindir de los corticoesteroides mientras sea posible durante el embarazo⁶. Con respecto a los corticoesteroides tópicos, budesonida y dipropionato de beclometasona, existe poca información, pero se presuponen seguros y constituyen una buena alternativa dada su menor metabolización placentaria²³.

- Aminosalicilatos (mesalazina y sulfasalazina): son fármacos seguros durante el embarazo²³. No se deben abandonar.
- Tiopurinas (azatioprina y mercaptopurina): durante algún tiempo se pensó que las tiopurinas podrían inducir alteraciones en el feto. Actualmente se conoce con certeza que no se asocian con parto prematuro, bajo peso al nacer, aborto espontáneo, malformaciones o aumento de las infecciones durante el primer año de vida²³. Tanto el colegio americano de obstetras y ginecólogos (ACOG) como la sociedad europea para el estudio de la EC y la CU consideran que son fármacos seguros y, por tanto, no se deben suspender como tratamiento de mantenimiento durante la gestación^{23,26}.
- Inhibidor de la calcineurina (ciclosporina): fármaco seguro durante la gestación, pero no se recomienda su uso como terapia de mantenimiento. Por tanto, será muy extraño encontrar una paciente tratada con este fármaco de forma ambulatoria. Podría utilizarse en un brote grave de CU para evitar la colectomía²⁷.
- Metotrexato: fármaco contraindicado durante la gestación²³. Su uso conllevaría un alto riesgo de aborto espontáneo o de anomalías congénitas, entre otros efectos adversos graves.
- Anti-TNF- α (infliximab y adalimumab): no se asocian con ningún resultado desfavorable durante el embarazo. Así, no aumentan el riesgo de parto prematuro, bajo peso al nacer, malformaciones congénitas, restricción del crecimiento intrauterino, ingreso en la unidad de cuidados intensivos y aborto electivo^{28,29}. El ACOG los clasifica como fármacos seguros, pero con evidencia aún escasa, aunque las revisiones más recientes ya los recomiendan tanto para la inducción como para el mantenimiento de la enfermedad durante el embarazo^{26,30,31}. Tienen la capacidad para difundir a través de la placenta y llegar al feto, pero solo a partir del tercer trimestre. Se ha establecido una relación entre la concentración de fármaco en la sangre del cordón umbilical, los niveles séricos de la madre y la semana de administración de la última dosis, por lo que algunos autores recomiendan restringir su uso a partir de la semana 24-26, siendo esto un motivo de controversia actualmente²³. El aumento del riesgo de infecciones en el recién nacido es controvertido²³. En relación con esto, en el año 2021 el estudio PIANO concluyó que la exposición fetal al fármaco no aumentaba las anomalías congénitas, los efectos adversos durante el embarazo ni las infecciones neonatales²⁹. El fármaco es detectable en el recién nacido durante los primeros 6 meses de vida, motivo por el cual se contraindica la vacunación con virus vivos durante este período²⁶.
- Antiinterleucina 12/23 (ustekinumab): los datos sobre su seguridad son escasos, aunque se ha notificado que es un fármaco seguro en el embarazo³³⁻³⁵.

- Inhibidor de la integrina $\alpha 4\beta 7$ (vedolizumab): se ha notificado un aumento de abortos en el primer trimestre y el parto prematuro, pero con posibles sesgos en estos datos²³. Aunque la evidencia es algo contradictoria, una revisión de la seguridad de vedolizumab y un metaanálisis realizados en 2020 y 2021, respectivamente, concluían que la propia actividad de la enfermedad suponía mayores riesgos que los del fármaco y por ello actualmente se considera un fármaco de bajo riesgo durante el embarazo³⁴.
- Antibióticos: se han estudiado numerosos antibióticos en la EI, entre ellos los más analizados son ciprofloxacino y metronidazol. Sin embargo, no se recomienda el uso de antibióticos para la curación mucosa o la remisión clínica de la enfermedad, considerando sus efectos adversos un factor limitante decisivo para considerarlos parte del arsenal terapéutico. Aun así, constituyen un pilar fundamental para el tratamiento de las complicaciones infecciosas que se pueden derivar del brote agudo moderado/severo de la EI²³. En caso de ser necesario un tratamiento antibiótico, la amoxicilina-clavulánico se propone como seguro durante el embarazo¹⁵. El ciprofloxacino y el metronidazol se recomiendan únicamente en casos seleccionados y siempre a partir del primer trimestre por sus riesgos asociados⁶.

En la tabla 1 se resume la seguridad de los principales fármacos utilizados en la mujer gestante con EI.

Tabla 1. Seguridad de los distintos fármacos biológicos y moléculas orales

	Seguro	No seguro
Aminosalicilatos	✓	
Corticoesteroides	✓	×
Tiopurinas	✓	
Ciclosporina	✓	
Metotrexato		×
Anti-TNF α (infliximab y adalimumab)	✓	
Ustekinumab	✓	
Vedolizumab	✓	
Inhibidores de la JAK cinasa		×
Amoxicilina-clavulánico	✓	

Tomado de Torres J, Chaparro M, Julsgaard M, Katsanos K, Zelinkova Z, Agrawal M, et al. European Crohn's and Colitis Guidelines on Sexuality, Fertility, Pregnancy, and Lactation. *J Crohns Colitis* 2023;17(1):1-27.

En la enfermedad grave o resistente a tratamiento médico, el abordaje quirúrgico es una opción terapéutica²³. Las indicaciones de cirugía en la población gestante son las mismas que en la población general⁶. Entre las más frecuentes se encuentran: CU refractaria a tratamiento y perforación de intestino delgado en EC³⁶. Durante la lactancia materna se consideran seguros los aminosalicilatos, la ciclosporina, las tiopurinas y los anti-TNF³⁷.

CONCLUSIÓN

La gestación de una paciente con EII debe considerarse de alto riesgo en la mayor parte de los casos y, por tanto, es necesario adecuar su seguimiento en función de la extensión de la enfermedad, su gravedad y el tratamiento que precise. Por esto, la planificación del embarazo resulta fundamental y su principal objetivo debe ser, en la medida de lo posible, mantener mitigada la actividad de la enfermedad, pues las posibles complicaciones durante la gestación dependen de esta. En este contexto, el manejo multidisciplinario es necesario y, a pesar de que la mayoría de los fármacos se postulan como seguros, es necesario conocer su farmacodinámica en profundidad, así como los efectos adversos de cada uno de ellos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sartor RB, Wu GD. Roles for Intestinal Bacteria, Viruses, and Fungi in Pathogenesis of Inflammatory Bowel Diseases and Therapeutic Approaches. *Gastroenterology* 2017;152(2):327-39.e4.
2. Seyedian SS, Nokhostin F, Malamir MD. A review of the diagnosis, prevention, and treatment methods of inflammatory bowel disease. *J Med Life* 2019;12(2):113-22. doi: 10.25122/jml-2018-0075.
3. Chouraki V, Savoye G, Dauchet L, Vernier-Massouille G, Dupas JL, Merle V, et al. The changing pattern of Crohn's disease incidence in northern France: a continuing increase in the 10- to 19-year-old age bracket (1988-2007). *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33(10):1133-42. doi: 10.1111/J.1365-2036.2011.04628.X.
4. Carbery I, Ghorayeb J, Madill A, Selinger CP. Pregnancy and inflammatory bowel disease: Do we provide enough patient education? A British study of 1324 women. *World J Gastroenterol* 2016;22(36):8219. doi: 10.3748/WJG.V22.I36.8219.
5. Mañosa M, Navarro-Llavat M, Marín L, Zabana Y, Cabré E, Domènech E. Fecundity, pregnancy outcomes, and breastfeeding in patients with inflammatory bowel disease: a large cohort survey. *Scand J Gastroenterol* 2013;48(4):427-32. doi: 10.3109/00365521.2013.772229.
6. van der Woude CJ, Ardizzone S, Bengtson MB, Fiorino G, Fraser G, Katsanos K, et al. The Second European Evidenced-Based Consensus on Reproduction and Pregnancy in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohn's Colitis* 2015;9(2):107-24. doi: 10.1093/ECCO-JCC/JJU006.
7. Hosseini-Carroll P, Mutyala M, Seth A, Nageeb S, Soliman D, Boktor M, et al. Pregnancy and inflammatory bowel diseases: Current perspectives, risks and patient management. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2015;6(4):156. doi: 10.4292/WJGPT.V6.I4.156.
8. Kim MA, Kim YH, Chun J, Lee HS, Park SJ, Cheon JH, et al. The Influence of Disease Activity on Pregnancy Outcomes in Women With Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Crohns Colitis* 2021;15(5):719-32. doi: 10.1093/ECCO-JCC/JJAA225.

9. Watanabe C, Nagahori M, Fujii T, Yokoyama K, Yoshimura N, Kobayashi T, et al. Non-adherence to Medications in Pregnant Ulcerative Colitis Patients Contributes to Disease Flares and Adverse Pregnancy Outcomes. *Dig Dis Sci* 2021;66(2):577-86. doi: 10.1007/S10620-020-06221-6/FIGURES/4.
10. Giessen J van der, Huang VW, Woude CJ van der, Fuhler GM. Modulatory Effects of Pregnancy on Inflammatory Bowel Disease. *Clin Transl Gastroenterol* 2019;10(3):e00009. doi: 10.14309/CTG.000000000000009.
11. Lee S, Crowe M, Seow CH, Kotze PG, Kaplan GG, Metcalfe A, et al. The impact of surgical therapies for inflammatory bowel disease on female fertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;2019(7). doi: 10.1002/14651858.CD012711.
12. Kim MA, Kim YH, Chun J, Lee HS, Park SJ, Cheon JH, et al. The Influence of Disease Activity on Pregnancy Outcomes in Women With Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Crohns Colitis* 2021;15:719-32.
13. Rottenstreich A, Shifman Z, Grisaru-Granovsky S, Mishael T, Koslowsky B, Bar-Gil Shitrit A. Factors Associated with Inflammatory Bowel Disease Flare During Pregnancy Among Women with Preconception Remission. *Dig Dis Sci* 2021;66:1189-94.
14. Allen KD, Kiefer MK, Butnariu M, Afzali A. Pregnant women with immune mediated inflammatory diseases who discontinue biologics have higher rates of disease flare. *Arch Gynecol Obstet* 2022; 306:1929-37.
15. Pedersen N, Bortoli A, Duricova D, D Inca R, Panelli MR, Gisbert JP, et al. The course of inflammatory bowel disease during pregnancy and postpartum: a prospective European ECCO-EpiCom Study of 209 pregnant women. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;38(5):501-12. doi: 10.1111/APT.12412.
16. Malhi G, Tandon P, Perlmutter JW, Nguyen G, Huang V. Risk Factors for Postpartum Disease Activity in Women With Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis* 2022;28(7). doi: 10.1093/IBD/IZAB206.
17. Hoekstra J, Van Roon AHC, Bekkering FC, van Tilburg AJP, West RL. Decision making and outcome of pregnancies in female patients with inflammatory bowel disease: findings from a community-based practice. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2018;30(7):704-8. doi: 10.1097/MEG.0000000000001117.
18. Argüelles-Arias F, Castro-Laria L, Barreiro-de Acosta M, García-Sánchez MV, Guerrero-Jiménez P, Gómez-García MR, et al. Is safety infliximab during pregnancy in patients with inflammatory bowel disease? *Rev Esp Enferm Dig* 2012;104(2):59-64. doi: 10.4321/s1130-01082012000200003.
19. Choden T, Mandaliya R, Charabaty A, Mattar MC. Monitoring inflammatory bowel disease during pregnancy: Current literature and future challenges. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2018; 9(1):1. doi: 10.4292/WJGPTV9.I1.1.
20. De Voogd F, Joshi H, Van Wassenae E, Bots S, D'Haens G, Gecse K. Intestinal Ultrasound to Evaluate Treatment Response During Pregnancy in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2022;28(7):1045. doi: 10.1093/IBD/IZAB216.
21. Savas N. Gastrointestinal endoscopy in pregnancy. *World J Gastroenterol* 2014;20(41):15241-52. doi: 10.3748/wjg.v20.i41.15241.
22. Foulon A, Dupas JL, Sabbagh C, Chevreau J, Rebibo L, Brazier F, et al. Defining the Most Appropriate Delivery Mode in Women with Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review. *Inflamm Bowel Dis* 2017;23(5):712-20. doi: 10.1097/MIB.0000000000001112.
23. Torres J, Chaparro M, Julsgaard M, Katsanos K, Zelinkova Z, Agrawal M, et al. European Crohn's and Colitis Guidelines on Sexuality, Fertility, Pregnancy, and Lactation. *J Crohns Colitis* 2023;17(1):1-27. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjac115.
24. Turner D, Ricciuto A, Lewis A, D'Amico F, Dhaliwal J, Griffiths AM, et al. STRIDE-II: An Update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) Initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target strategies in IBD. *Gastroenterology* 2021;160(5):1570-83.

25. Berg DR, Colombel JF, Ungaro R. The role of early biologic therapy in inflammatory bowel disease. Vol. 25, *Inflammatory Bowel Diseases*. Oxford University Press; 2019. p. 1896-905.
26. ACOG Committee Opinion No. 776 Summary: Immune Modulating Therapies in Pregnancy and Lactation. *Obstet Gynecol* 2019;133(4):846-9. doi: 10.1097/AOG.0000000000003177.
27. Italian Group for the Study of Inflammatory Bowel Disease Working Group. Armuzzi A, Bortoli A, Castiglione F, Contaldo A, Daperno M, D'Inca R, et al. Female reproductive health and inflammatory bowel disease: A practice-based review. *Dig Liver Dis* 2022;54:19-29. doi: 10.1016/j.dld.2021.05.020.
28. Mozaffari S, Abdolghaffari AH, Nikfar S, Abdollahi M. Pregnancy outcomes in women with inflammatory bowel disease following exposure to thiopurines and antitumor necrosis factor drugs: A systematic review with meta-analysis. *Hum Exp Toxicol* 2015;34(5):445-59. doi: 10.1177/0960327114550882.
29. Mahadevan U, Long MD, Kane SV, Roy A, Dubinsky MC, Sands BE, et al. Pregnancy and Neonatal Outcomes After Fetal Exposure to Biologics and Thiopurines Among Women With Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology* 2021;160(4):1131-9. doi: 10.1053/J.GASTRO.2020.11.038.
30. Bortlik M, Machkova N, Duricova D, Malickova K, Hrdlicka L, Lukas M, et al. Pregnancy and newborn outcome of mothers with inflammatory bowel diseases exposed to anti-TNF- α therapy during pregnancy: three-center study. *Scand J Gastroenterol* 2013;48(8):951-8. doi: 10.3109/00365521.2013.812141.
31. Nielsen OH, Gubatan JM, Juhl CB, Streett SE, Maxwell C. Biologics for Inflammatory Bowel Disease and Their Safety in Pregnancy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2022;20(1):74-87.e3. doi: 10.1016/J.CGH.2020.09.021.
32. Gubatan J, Nielsen OH, Levitte S, Juhl CB, Maxwell C, Streett SE, et al. Biologics During Pregnancy in Women With Inflammatory Bowel Disease and Risk of Infantile Infections: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol* 2021;116(2):243-53. doi: 10.14309/AJG.0000000000000910.
33. Cortes X, Borrás-Blasco J, Antequera B, Fernandez-Martinez S, Casterá E, Martin S, et al. Ustekinumab therapy for Crohn's disease during pregnancy: a case report and review of the literature. *J Clin Pharm Ther* 2017;42(2):234-6. doi: 10.1111/JCPT.12492.
34. Gisbert JP, Chaparro M. Safety of new biologics (vedolizumab and ustekinumab) and small molecules (tofacitinib) during pregnancy: a review. *Drugs* 2020;80:1085-100.
35. Bell C, Tandon P, Lentz E, Marshall JK, Narula N. Systematic review and metaanalysis: safety of vedolizumab during pregnancy in patients with inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2021;36:2640-8.
36. Killeen S, Gunn J, Hartley J. Surgical management of complicated and medically refractory inflammatory bowel disease during pregnancy. *Color Dis* 2017;19(2):123-38. doi: 10.1111/CODI.13413.
37. Matro R, Martin CF, Wolf D, Shah SA, Mahadevan U. Exposure concentrations of infants breastfed by women receiving biologic therapies for inflammatory bowel diseases and effects of breastfeeding on infections and development. *Gastroenterology* 2018;155:696-704.

Marina Muñoz Infante¹, Eva Carmona Domínguez¹
y David Moreno Ramírez²

¹UGC de Ginecología y Obstetricia. ²Servicio de Dermatología Médico-Quirúrgica y Venereología.

Hospital Virgen Macarena. Sevilla

INTRODUCCIÓN

La piel de la mujer gestante se ve expuesta a una serie de modificaciones vasculares, endocrinas, metabólicas e inmunológicas que la hacen propensa a sufrir diversos cambios, tanto fisiológicos como patológicos¹. La piel, como órgano más extenso del organismo, se puede ver afectada y suponer un grado variable de morbimortalidad materna y/o fetal en función del tipo de patología que tratemos, por ello es fundamental conocerlas bien y saber diferenciarlas. Así, las alteraciones cutáneas producidas como consecuencia del embarazo pueden ser de tres tipos:

En primer lugar, **cambios cutáneos fisiológicos**: hiperpigmentación (cloasma, línea nigra, melasma), estrías por distensión (*striae gravidarum*), cambios vasculares (hemangioma, granuloma piogénico, arañas vasculares, varices)²; además de cambios a nivel del cabello (hirsutismo, caída del cabello), las uñas (crecimiento acelerado, onicólisis distal, hiperqueratosis subungueal), las glándulas sebáceas (aumento de la secreción ecrina y sebácea, disminución de la función apocrina) y las mucosas (gingivitis, hiperemia gingival)^{2,3}.

En segundo lugar, **reagudización de dermatosis previas** por predominio de respuesta humoral (Th2) durante la gestación que tiende a empeorar enfermedades como el lupus eritematoso sistémico (LES). En cambio, la disminución en la respuesta celular (Th1) tiende a mejorar enfermedades como la psoriasis, excepto en el caso de la psoriasis pustular generalizada del embarazo⁴.

En tercer lugar, **dermatosis gestacionales propiamente dichas** (en las cuales se centrará este capítulo). Son un grupo de enfermedades inflamatorias pruriginosas que no tienen lugar previamente a la gestación, sino que ocurren durante el embarazo o en el

período inmediatamente posterior al parto (puerperio). En este grupo se incluyen: **erupción atópica del embarazo, erupción polimorfa del embarazo, penfigoide gestacional, psoriasis pustulosa generalizada del embarazo o la colestasis intrahepática del embarazo**^{1,2}.

Por último, abordaremos el **melanoma** durante la gestación, como cáncer cutáneo más frecuente en la paciente en edad fértil.

DERMATOSIS PROPIAS DE LA GESTACIÓN

Como se introdujo en el apartado anterior, las dermatosis gestacionales comprenden un grupo heterogéneo de enfermedades caracterizadas por prurito y lesiones cutáneas que se presentan específicamente durante la gestación o el puerperio^{1,2}.

Erupción atópica del embarazo

La erupción atópica del embarazo se define como una reagudización de eccema atópico durante el embarazo o bien un primer episodio desencadenado por este^{1,2}. Es una de las dermatosis más frecuentes durante la gestación y afecta a una de cada 150-300 embarazadas, generalmente asociada con antecedentes familiares o personales de atopia (dermatitis atópica, asma bronquial, rinitis alérgica)¹⁻³. Además, tiene un inicio muy precoz, fundamentalmente durante el primer o segundo trimestres (a diferencia del resto de las dermatosis cuyo inicio es más tardío)¹⁻³.

Clínicamente, inicia con pápulas eritematosas pruriginosas con o sin excoりaciones y xerosis (piel seca), que al inicio se localizan en el abdomen, tórax superior y parte proximal de las extremidades, hasta diseminarse hacia los pliegues de las extremidades¹⁻⁵. Dichas lesiones suelen persistir semanas o meses tras el parto (generalmente 2-6 semanas)^{4,5}.

El diagnóstico es clínico, basado en el reconocimiento de las características clínicas en una paciente con antecedentes personales o familiares de atopia^{1,2}. Por tanto, no precisa de pruebas complementarias salvo en caso de duda diagnóstica (hasta el 70 % de los pacientes pueden tener niveles elevados de inmunoglobulina E [IgE] en suero)¹.

Erupción polimorfa del embarazo

La erupción polimorfa del embarazo, antes llamada placas urticariales pruriginosas del embarazo (PUPPE), es la dermatosis gestacional más frecuente (junto con la erupción atópica del embarazo), apareciendo en una de cada 160-450 embarazadas¹⁻³. Suele presentarse en el tercer trimestre (85 % > 35 semanas de gestación) o en el posparto inmediato (15 %)^{1,2}.

Desde un punto de vista clínico, la erupción polimorfa del embarazo se presenta como pápulas eritematosas extremadamente pruriginosas en la zona de las estrías, en especial en el

abdomen, respetando el área periumbilical^{1,6,7}. Las lesiones pueden extenderse a las extremidades, el pecho y la espalda y pueden unirse para formar placas urticariformes (Figs. 1 y 2)⁷. De forma característica, suele respetar cara, palmas de manos y plantas de pies¹. La erupción generalmente dura de 4 a 6 semanas y se resuelve dentro de las 2 semanas posteriores al parto, aunque puede durar más o resolverse antes del parto^{1,2,7}.

El diagnóstico es clínico¹. No se presentan anomalías de laboratorio¹.



Figura 1. Erupción polimorfa del embarazo. Se observan pápulas eritematosas que la paciente refiere como pruriginosas en la zona de las estrías, en especial en el abdomen, respetando el área periumbilical. Pretratamiento.



Figura 2. Erupción polimorfa del embarazo. Se observan pápulas eritematosas agrupadas en placas y que la paciente refiere como pruriginosas en la zona lumbar, abdomen, respetando el área periumbilical y los muslos, así como cara, palmas y plantas. Inicio del tratamiento con dexclorfeniramina 2 mg/6 h por vía oral + loción de calamina 3-4 veces al día.

Penfigoide gestacional

El penfigoide gestacional es una enfermedad ampollosa autoinmune poco frecuente (uno de cada 20 000 a 50 000 embarazos) que suele debutar en el último trimestre de la gestación, generalmente en gestantes que sufren otras enfermedades autoinmunes como diabetes mellitus tipo I, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, enfermedad de Graves o tiroiditis autoinmune, entre otras¹.

Clínicamente, las lesiones son placas pruriginosas urticariformes de rápida extensión y evolución a ampollas tensas que inician en el tronco y que afectan de forma particular a la región umbilical (a diferencia de la erupción polimorfa del embarazo)^{1,2,8}. También pueden verse afectadas las palmas de las manos y las plantas de los pies, pero rara vez la cara o las mucosas^{1,8}.

El diagnóstico del penfigoide gestacional se basa en la combinación de los hallazgos clínicos y de una biopsia de piel con inmunofluorescencia directa¹. También se pueden calcular las concentraciones séricas de anticuerpos anti-BP180, las cuales se correlacionan con la gravedad de la enfermedad y son útiles para controlar la respuesta al tratamiento¹. Estos anticuerpos tienden a permanecer elevados hasta 1 año después de la gestación y pueden persistir durante embarazos posteriores aun en ausencia de un nuevo episodio de penfigoide gestacional^{1,8}.

Colestasis intrahepática del embarazo

La colestasis intrahepática del embarazo (CIHE) es un trastorno hepático no obstructivo y reversible caracterizado por una elevación en las concentraciones séricas de ácidos biliares, el cual puede debutar a finales del segundo o en el tercer trimestre de la gestación. Presenta una incidencia variable entre etnias, pero en general tiene un 0,1-2 %^{1,9}.

El diagnóstico de la colestasis intrahepática gestacional es sobre todo clínico^{1,10}. Consiste en la aparición de prurito palmoplantar de predominio nocturno sin lesiones cutáneas primarias asociado a alteraciones de las enzimas hepáticas o a un incremento de ácidos biliares totales, aunque los valores normales no excluyen el diagnóstico. Se trata de un diagnóstico de exclusión en el que se deben descartar otras causas de prurito o daño hepático^{1-4,9-12}.

Por tanto, ante la sospecha clínica de CIHE estará indicado solicitar una determinación analítica que incluya: hemograma, ALT/AST, GGT, ácidos biliares, bilirrubina total, glucosa, creatinina, Na/K, tiempo de tromboplastina (TP), tiempo de tromboplastina parcial activada (TPPA)⁹.

Un estudio publicado por Ovadia y cols. objetivó que el riesgo de muerte fetal aumenta en mujeres con CIHE en embarazos únicos cuando las concentraciones séricas de ácidos biliares son $\geq 100 \mu\text{mol/l}$ (3,44 %) ¹². Sin embargo, en las pacientes con CIHE con ácidos biliares $< 40 \mu\text{mol/l}$ el riesgo de muerte fetal es semejante al riesgo de base (0,13 %) y en las pacien-

tes con CIHE con ácidos biliares ≥ 40 a $99 \mu\text{mol/l}$ el riesgo de muerte fetal es similar al riesgo de fondo poblacional hasta la semana 38 de gestación (0,28%), cuando aumenta exponencialmente, en ausencia de otros factores de riesgo¹².

Es fundamental un diagnóstico apropiado, ya que algunas de ellas se relacionan con morbi-mortalidad fetal y/o materna. Para ello habrá que centrarse en una anamnesis y exploración minuciosa, así como en su diagnóstico diferencial (Fig. 3, Tabla 1)^{1,3-13}.

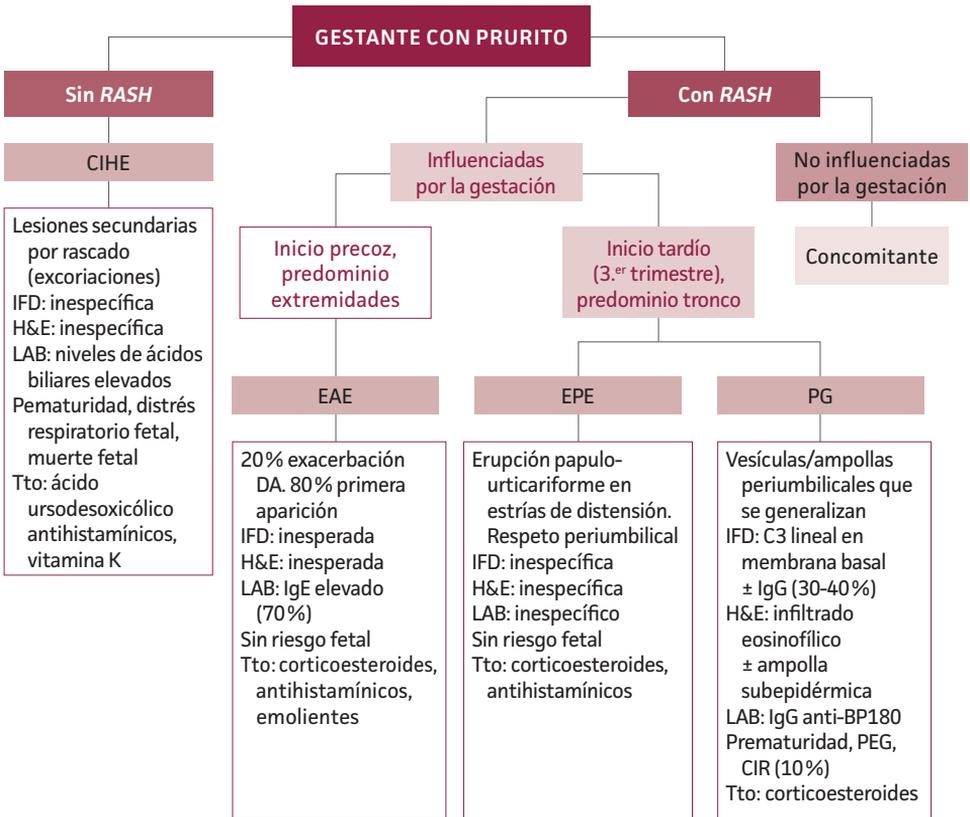


Figura 3. Algoritmo de manejo del prurito gestacional. CIHE: colestasis intrahepática del embarazo; CIR: crecimiento intrauterino retardado; DA: dermatitis atópica; DEJ: unión dermoepidérmica; EAE: erupción atópica del embarazo; EPE: erupción polimorfa del embarazo; H&E: histopatología; IFD: inmunofluorescencia directa; LAB: hallazgos de laboratorio; PEG: pequeño para edad gestacional; PG: penfigoide gestacional. (Adaptado de Ambros-Rudolph CM¹³.)

Tabla 1. Diagnóstico diferencial de las dermatosis gestacionales y la psoriasis pustular

	Erupción atópica del embarazo	Erupción polimorfa del embarazo	
Sinónimos	Prurigo gravídico	Pápulas y placas urticariformes y pruriginosas del embarazo	
Epidemiología	La más frecuente (1/150-300) Antecedentes de dermatitis atópica	Frecuente (1/160-300), en especial primigestas (75%), gemelares, polihidramnios, etc.	
Etiología	Desconocida (inmunitaria por \uparrow Th2)	Desconocida	
Trimestre	75% 1-2 T	85% 3 T /posparto	
Prurito	Sí	Sí	
Lesiones cutáneas	Lesiones eczematosas que se diseminan a pliegues (2/3) o erupción papulosa «tipo prurigo» (1/3) Excoriaciones	Pápulas urticariales en estrías de distensión . Al generalizarse, lesiones polimorfas (en diana). Respeto periumbilical . Suele respetar palmas, pies y cara	
Diagnóstico	Clínico	Clínico	
Análítica	IgE elevada (70%)	Normal	

generalizada del embarazo

	Penfigoide gestacional	Psoriasis pustulosa generalizada del embarazo	Colestasis intrahepática del embarazo
	Herpes gestacional	Impétigo herpetiforme	Colestasis gravídica
	Raro (1/2 000-50 000)	Muy rara (≈ 100 casos reportados)	Incidencia 0,1-2%. Variable entre etnias (Europa: 1/1 000)
	Autoinmune (relación con enfermedad de Graves, tiroiditis autoinmune, LES, DMI, esclerodermia)	Desconocida	Multifactorial. Relación con HLA
	2-3 T /posparto	82% 3 T	90% Final 2-3 T
	Sí	Poco frecuente	Sí
	Vesículas/ampollas periumbilicales que se generalizan (palmas, plantas; cara y mucosas 10%) precedidas por un cuadro general (fiebre, cefaleas, náuseas, etc.)	Placas eritematosas anulares con pústulas estériles de inicio en superficies flexoras y extensión centrífuga, incluyendo mucosas (manos, pies, cara suelen respetarse) + cuadro general (80%)	Sin lesiones cutáneas, salvo secundarias a rascado (excoriaciones, prurigo, liquenificación) Prurito, empeoramiento nocturno en palmas y plantas (80%) ± ictericia (14-25%), esteatorrea (poco frecuente), alteraciones de la coagulación
	Clínico + biopsia de piel (IFD) + niveles séricos de anticuerpos anti-BP180	Clínica, exploración física y biopsia de piel	Clínica característica + ↑ ácidos biliares y/o transaminasas + descartar otras patologías (dermatopatías/hepatopatías) <i>OJO:</i> el prurito puede preceder varias semanas al aumento de los ácidos biliares séricos
	IgG anti-BP180 (correlación con gravedad)	Leucocitosis, ↑ VSG, hipocalcemia	Ácidos biliares ≥ 10-11 μmol/l (90%). Transaminasas (ALT/AST) > 35-70 UI/l (60%). Bilirrubina total > 1,2 mg/dl (25%). FA > 500 UI/l (inespecífica). GGT > 40 UI/l (30%). TP < 70%

Continúa

Tabla 1. Diagnóstico diferencial de las dermatosis gestacionales y la psoriasis pustular

	Erupción atópica del embarazo	Erupción polimorfa del embarazo	
Anatomía patológica	Espongiosis	Inespecífica	
Inmunofluorescencia directa (IFD)	Negativa	Negativa	
Tratamiento	Emolientes → Corticoesteroides tópicos de baja potencia ± anti-H	Corticoesteroides tópicos de mediana potencia + anti-H	
Riesgo materno	No	No	
Riesgo fetal	No	No	
Seguimiento especial	No	No	
Recidiva en gestaciones posteriores	Sí (50%)	Infrecuente	
Inducción del parto	No	No	
Resolución	Semanas o meses tras posparto	En torno a 2 semanas posparto	

CIR: crecimiento intrauterino retardado; EG: edad gestacional.

generalizada del embarazo (cont.)

	Penfigoide gestacional	Psoriasis pustulosa generalizada del embarazo	Colestasis intrahepática del embarazo
	Infiltrado eosinofílico ± ampolla subepidérmica	Pústula con neutrófilos ± datos de psoriasis (paraqueratosis, papilomatosis, etc.)	Inespecífica
	C3 lineal en membrana basal ± IgG (30-40%)	Negativa	Negativa
	Corticoesteroides sistémicos (prednisolona)	Corticoesteroides sistémicos ± ciclosporina (alternativa: infliximab) ± calcio	Soluciones tópicas, anti-H, Ácido ursodesoxicólico ± vitamina K
	No	Elevado (eritrodermia, shock, sepsis), 80% sin tratamiento	Leve (déficit de vitamina K)
	10%: prematuridad, PEG, lesiones cutáneas (transitorias)	Prematuridad. CIR (insuficiencia placentaria). Muerte fetal	Prematuridad (19-60%). Sufrimiento fetal intraparto (22-33%). Muerte fetal (1-2%)
	No, en principio	Control en hospital de día obstétrico (HDO) cada 1-3 semanas	Control en HDO (v. Esquema 1)
	Sí (75%) y menstruaciones o anticoncepción hormonal oral	Sí (a menor EG y más severo)	Sí (sucesivos embarazos 40-75%)
	No, en principio	Sí, la EG dependerá de la clínica materna (y madurez pulmonar fetal)	Sí (V. Esquema 1)
	Puede remitir antes del parto. 75% brote posparto; 25% anticoncepción hormonal oral	En general, remite rápidamente en posparto	Máximo 4 semanas posparto

DERMATOSIS INFLUIDAS POR LA GESTACIÓN

El embarazo representa un estado inmunitario y metabólico que puede modificar la evolución, tanto hacia la mejoría como al empeoramiento clínico, de determinadas dermatosis de la mujer. Suele ir acompañado de una evolución clínica desfavorable del lupus eritematoso o del pénfigo vulgar debido al predominio de la respuesta Th2 durante la gestación. La rosácea y el acné pueden empeorar debido a cambios hormonales, vasculares e inmunitarios, aunque el acné persistente puede evolucionar hacia la mejoría durante el embarazo.

Por último, en este grupo de enfermedades debe destacarse la psoriasis pustular generalizada del embarazo. Previamente denominada impétigo herpetiforme e incluida en el grupo de dermatosis específicas del embarazo, esta psoriasis se considera en la actualidad una forma muy poco frecuente de psoriasis pustular posiblemente desencadenada por el estado de hipocalcemia del embarazo. A menudo se presenta durante el tercer trimestre de la gestación, aunque puede ocurrir antes o en el posparto¹ (Fig. 4).

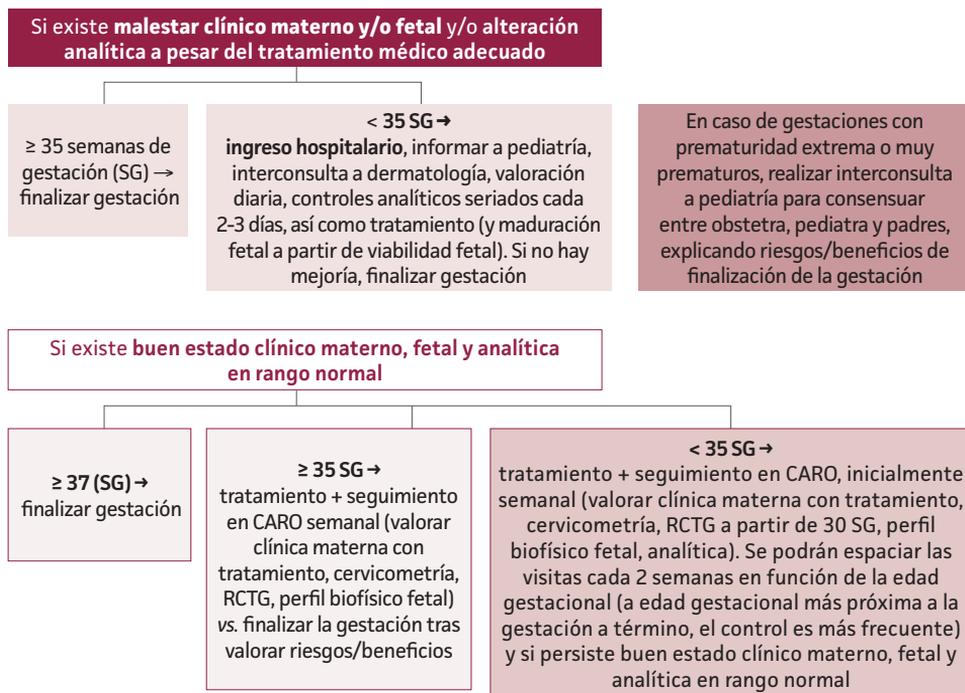


Figura 4. Seguimiento y finalización de la gestación en la psoriasis pustular generalizada del embarazo. RCTG: registro cardiotocográfico.

Desde un punto de vista clínico se presenta como un cuadro general (malestar, fiebre, anorexia, náuseas, vómitos, diarrea, tetania) acompañado de placas eritematosas anulares con pústulas estériles de inicio en superficies flexoras y extensión centrífuga, incluyendo mucosas^{1,15-17}. El tronco y las extremidades se suelen ver afectados, mientras que las manos, los pies y la cara se encuentran sin lesiones^{1,15-17}.

El diagnóstico precisa de historia clínica, exploración física y una biopsia de piel (confirmación histológica) debido a las posibles consecuencias que puede tener esta enfermedad sobre la salud materna y fetal (efectos secundarios de corticoesteroides sistémicos, parto prematuro, etc.)¹. En los exámenes generales de sangre es importante evaluar el hemograma, los niveles de calcio (las pacientes pueden presentar hipocalcemia asintomática), los electrolitos plasmáticos, la función hepática y la función renal¹. También se deben realizar cultivos de las pústulas para descartar un origen infeccioso^{1,15-18}.

Debido a la elevada morbimortalidad materno-fetal precisa de una pronta institución de tratamiento con corticoesteroides sistémicos en dosis altas, disminuyendo la dosis según la mejoría sintomática^{1,9,15-17}. La ciclosporina en dosis bajas puede ser una alternativa, al igual que el infliximab^{9,16}. Están indicadas la monitorización fetal con pruebas sin estrés o perfiles biofísicos y la evaluación ecográfica del crecimiento fetal¹. La hipocalcemia debe corregirse cuando esté presente, y debe mantenerse el equilibrio de líquidos y electrolitos¹. Estas pacientes a veces requieren un parto prematuro para el alivio de los síntomas y para la seguridad del feto^{1,9,16}.

Por todo lo comentado antes, es una enfermedad potencialmente grave que, en general, remite con rapidez tras el parto, pero puede reaparecer después de este^{1,9,16}. Puede darse insuficiencia placentaria con secuelas graves como aborto espontáneo, restricción del crecimiento o muerte fetales^{1,9,16}.

SEGUIMIENTO DE LAS DERMATOSIS GESTACIONALES

Respecto al seguimiento durante la gestación, según los datos recabados en el apartado anterior, podríamos considerar que **no requieren** un seguimiento especial, desde el punto de vista obstétrico, en principio, la **erupción atópica del embarazo**^{1,3,4}, la **erupción polimorfa del embarazo**^{1,3-7} ni el **penfigoide gestacional**; sin embargo, dado que esta última se ha relacionado hasta en un 10% de los casos con feto pequeño para edad gestacional y parto prematuro, sería conveniente realizar una cervicometría en la ECO20, ECO28 y ECO32. Por otro lado, si la clínica materna no mejora y/o empeora a pesar de tratamiento, se deberá iniciar un seguimiento en la consulta de alto riesgo obstétrico (CARO) junto con dermatología, especialmente por los posibles efectos secundarios de las terapias alternativas^{1,4,7,8}.

En cambio, sí **requiere** un seguimiento especial la **colestasis intrahepática del embarazo**, ya que conlleva una morbilidad significativa para el feto, que incluye prematuridad, líqui-

do amniótico teñido de meconio, muerte intrauterina y un mayor riesgo de síndrome de dificultad respiratoria neonatal, así como muerte fetal en un 1-2 % de los casos. Por todo ello, debe realizarse un seguimiento estrecho desde el diagnóstico con visitas de control clínico regulares en función de la clínica y las alteraciones analíticas según se detalla a continuación.

En primer lugar, se clasificará a cada paciente según el riesgo materno-fetal que supone esta patología (Tabla 2)^{9-11,22}:

- Riesgo bajo: ácidos biliares < 20 mmol/l (+ enzimas hepáticas normales).
- Riesgo medio: \geq 20-39 mmol/l (+ enzimas hepáticas menos del doble del valor normal).
- Riesgo alto: \geq 40 mmol/l (y/o enzimas hepáticas elevadas \geq doble del valor normal).
- Riesgo muy alto: \geq 100 mmol/l.
- Categoría especial: pacientes con antecedentes personales de CIHE en embarazos previos o antecedente de muerte fetal intrauterina sin causa conocida o por CIHE, con independencia de los resultados analíticos.

Tabla 2. Clasificación de riesgo de la colestasis intrahepática del embarazo en función de la concentración de ácidos biliares

Nivel de riesgo de la colestasis intrahepática del embarazo	Ácidos biliares
Riesgo bajo	< 20 mmol/l (+ enzimas hepáticas normales)
Riesgo medio	\geq 20-39 mmol/l (+ enzimas hepáticas < doble del valor normal)
Riesgo alto	\geq 40-99 mmol/l (y/o enzimas hepáticas elevadas \geq doble del valor normal)
Riesgo muy alto	\geq 100 mmol/l
Categoría especial	Pacientes con antecedentes personales de CIHE en embarazos previos Antecedente de muerte fetal intrauterina sin causa conocida o por CIHE, independientemente de los resultados analíticos

CIHE: colestasis intrahepática del embarazo.

Adaptado de Arriaga et al³.

Esta clasificación no es estática, es decir, la paciente será reclasificada continuamente en función de los resultados de los sucesivos controles.

En segundo lugar, se detallan una serie de controles básicos que se deben realizar en todas las gestantes con CIHE, independientemente de su grupo de riesgo:

- Analítica con hemograma, bioquímica [glucosa, transaminasas (ALT/AST), GGT, bilirrubina total, creatinina, Na⁺/K⁺] y coagulación (TP, TTPA)^{1,9-14}. Respecto a la fosfatasa alcalina, puede llegar a aumentar 4 veces su valor, pero no es de utilidad diagnóstica en estos casos, ya que existe un aumento fisiológico de la misma debido a la isoenzima placentaria^{24,25}.
- Determinación de ácidos biliares totales (preferible tras ayuno de 8-12 h)^{19,22}. Por su papel pronóstico, se realizará en el momento del diagnóstico y por semana a partir de las 36-37 semanas de gestación (SG) si < 40 mmol/l de ácidos biliares o desde las 35 SG si los ácidos biliares ≥ 40-99 mmol/l²⁶. En caso de ácidos biliares ≥ 100 mmol/l, no es necesario seriar, finalizar (según indicación)²⁶. «Las concentraciones séricas de ácidos biliares totales están aumentadas en la CIHE respecto a las encontradas en las gestantes sin esta enfermedad o en la no gestante (> 10-11 mol/l en ayunas y > 19 μmol/l sin ayuno²⁷) y pueden ser la primera y única anormalidad analítica. El ácido cólico está más aumentado que otros ácidos quenodesoxicólicos y ello condiciona un aumento del cociente cólico/quenodesoxicólico comparado con el encontrado en gestantes sin CIHE (cociente ácido cólico/ácido quenodesoxicólico > 1). El cociente de glicina/taurina está disminuido»¹⁸⁻²².

Si no es posible la solicitud de ácidos biliares en un hospital, toda paciente que presente la sintomatología característica con aumento de enzimas hepáticas, habiéndose descartado los diagnósticos diferenciales, deberá considerarse como CIHE²³.

- Despistaje de preeclampsia y diabetes gestacional^{26,27}.
- Diagnóstico diferencial (Tabla 3). En los casos de clínica atípica, inicio precoz o alteraciones analíticas discordantes deberán tenerse en cuenta los posibles diagnósticos diferenciales y se solicitarán las siguientes determinaciones^{17,20}:
 - Ecografía hepatobiliopancreática, que en caso de CIHE será normal^{22,23}.
 - Despistaje de preeclampsia/síndrome de HELLP: factores angiogénicos^{17,20}.
 - Serologías de virus hepatotropos (VHA, VHB, VHC, VHE), y no hepatotropos (VEB, CMV y VHH6) en caso de ser negativos los anteriores^{1,17,20}.
 - Anticuerpos antimitocondriales y antimúsculo liso (descartar hepatitis autoinmune)^{17,20}.

Tabla 3. Diagnóstico diferencial de las dermatosis gestacionales

Diagnóstico diferencial	Presentación clínica típica	Pruebas complementarias
Causas específicas de prurito gestacional		
Colestasis intrahepática del embarazo	Prurito sin exantema de aparición en el tercer trimestre Fundamentalmente palmoplantar y nocturno	Aumento de ácidos biliares > 10 $\mu\text{mol/l}$ Alteración de pruebas hepáticas
Erupción atópica del embarazo	Historia de atopia Lesiones eczematosas en pliegues (2/3) o erupción papulosa «tipo prurigo» (1/3) que surgen en el primer y segundo trimestres	IgE elevada AP: espongiosis IFD negativa
Erupción polimorfa del embarazo	Pápulas pruriginosas que confluyen en placas a nivel de estrías abdominales con inicio en el tercer trimestre/posparto Respeto periumbilical	Normales
Penfigoide gestacional	Vesículas/ampollas periumbilicales que se generalizan con inicio en el tercer trimestre/posparto	IgG anti-BP180 AP: infiltrado eosinofílico \pm vesícula subepidérmica IFD: positiva lineal para C3 \pm IgG
Psoriasis pustular generalizada del embarazo	Placas eritematosas anulares con pústulas con inicio en 3 T	Leucocitosis AP: pústula llena de neutrófilos \pm datos de psoriasis (paraqueratosis, papilomatosis, etc.) IFD negativa
Causas preexistentes de prurito		
Dermatitis atópica	Prurito en cualquier gestación	Historia de atopia
Alergia o reacción medicamentosa	Prurito en cualquier gestación	Historia de exposición a alérgenos o drogas/medicamentos <i>Rash</i> maculopapular
Enfermedad sistémica	Historia de enfermedad hepática, renal o tiroidea	Signos y síntomas de enfermedad sistémica Historia de prurito previo a la concepción

Tabla 3. Diagnóstico diferencial de las dermatosis gestacionales (cont.)

Diagnóstico diferencial	Presentación clínica típica	Pruebas complementarias
Causas gestacionales de deterioro hepático		
Hígado graso agudo del embarazo	Náuseas, vómitos, cefalea, dolor abdominal, poliuria, polidipsia en el tercer trimestre	Inicio de náuseas y vómitos en el tercer trimestre no causados por hiperemesis gestacional Las gestantes con hígado graso agudo presentan malestar general, en ocasiones asociado a insuficiencia renal, coagulopatía, hipoglucemia y preeclampsia
HELLP (hemólisis, elevación transaminasas, disminución de plaquetas)	Hipertensión, proteinuria, cefalea, dolor epigástrico, fopsias/visión borrosa en el segundo y tercer trimestres	Hipertensión y proteinuria Plaquetopenia Factores angiogénicos
Hiperemesis gravídica	Náuseas y vómitos en el primer trimestre	Inicio en el primer trimestre, las transaminasas se recuperan con el tratamiento
Causas preexistentes de deterioro hepático		
Hepatitis viral: VHA, VHB, VHC, VEB, CMV	Ictericia, náuseas, vómitos, dolor abdominal, malestar general	Síntomas sistémicos, malestar general, contactos Elevación transaminasas > 1 000 Serologías específicas Hepatitis
Hepatitis autoinmune	Náuseas, letargia, ictericia, otros trastornos autoinmunes	Síntomas previos a la gestación asociados a autoanticuerpos (ANA, AML, etc.)
Obstrucción biliar	Dolor abdominal, hipocolia/acolia fecal, coluria	Ecografía hepática alterada

Continúa

Tabla 3. Diagnóstico diferencial de las dermatosis gestacionales (cont.)

Diagnóstico diferencial	Presentación clínica típica	Pruebas complementarias
Causas preexistentes de deterioro hepático (cont.)		
Cirrosis biliar primaria	Prurito, ictericia, letargia, otros trastornos autoinmunes	Síntomas previos a la gestación asociados a autoanticuerpos antimitocondriales
Colangitis esclerosante primaria	Prurito, ictericia, letargia, otros trastornos autoinmunes Hepatoesplenomegalia Enfermedad inflamatoria intestinal	Síntomas previos a la gestación asociados a autoanticuerpos Colangiopancreatografía por resonancia
Daño hepático por drogas/medicamentos	Prurito, ictericia	Ingestión de medicamentos/drogas antes de los síntomas o alteraciones de las pruebas de laboratorio
Enfermedad venooclusiva	Dolor abdominal, distensión (ascitis), ictericia, sangrado gastrointestinal	Trombosis demostrada en imágenes, trombofilia

AML: anticuerpos antimúsculo liso; ANA: anticuerpos antinucleares; CMV: citomegalovirus; IFD: inmunofluorescencia directa; VHA: virus de la hepatitis A; VHB: virus de la hepatitis B; VHC: virus de la hepatitis C; VEB: virus de Epstein-Bar.

Adaptado de Lindor y cols²

Si las pruebas de laboratorio son normales, se recomienda repetir las cada 2-3 semanas si persiste la clínica, ya que un sustancial número de mujeres tendrán prurito 1-2 semanas antes de la aparición de la alteración en las pruebas hepáticas^{1,20}.

- No hay evidencia de ninguna prueba que asegure el bienestar fetal^{1,12}, pero a pesar de las limitaciones es recomendable:
 - Control de movimientos fetales por parte de la paciente e instrucciones para consultar a urgencias¹⁰⁻¹².
 - Control ecográfico: controles habituales según la edad gestacional^{1,11-13}. No hay evidencia que respalde la aparición de insuficiencia placentaria en la CIHE, por lo que no sería necesaria la práctica de Doppler adicional^{1,11,14}.

- Registro cardiotocográfico semanal desde las 37 semanas en los casos en que no se finalice la gestación^{1,10,12}.
- Electrocardiograma materno²³.
- Ecocardiografía funcional si los ácidos biliares $\geq 40 \mu\text{mol/l}^9$. El aumento de las concentraciones de ácidos biliares totales se asocia con mayor contractilidad uterina, motilidad del colon fetal y vasoconstricción de las vellosidades coriónicas placentarias. Esto explicaría el proceso que conllevaría a las complicaciones perinatales: parto pretérmino, sufrimiento fetal agudo, síndrome de distrés respiratorio del recién nacido, líquido amniótico meconizado, muerte fetal intrauterina (estudios *in vitro* demuestran toxicidad irreversible de ácidos biliares sobre las células miocárdicas, que explicaría las muertes fetales sin previa detección de alteración de vitalidad)²⁵.

En tercer lugar, se pautará la frecuencia de controles durante la gestación en función del riesgo materno-fetal (Fig. 5) en el hospital de día obstétrico. Así, si la paciente presenta un buen control clínico y analítico + ácidos biliares $< 40 \mu\text{mol/l}$, se podría plantear realizar un control cada 2-3 semanas. Por otro lado, si la paciente presenta alteración analítica, ácidos biliares $\geq 40 \mu\text{mol/l}$ o progresión de la sintomatología, se estrecharán los controles (< 2 semanas). En casos concretos con mala evolución hay que valorar el control clínico, analítico y de tratamiento a las 72 h y, posteriormente, semanal hasta obtener buena respuesta al mismo. Si existe un empeoramiento, hay que modificar el tratamiento y valorar el ingreso hospitalario.

Durante estos controles se deberá estar muy atento a aquellas pacientes que pueden precisar ingreso hospitalario²³, como por ejemplo las que presenten:

- Riesgo muy alto independientemente de su edad gestacional.
- > 28 SG + riesgo alto + sin respuesta al tratamiento.
- Las pacientes consideradas de categoría especial con riesgo elevado en cualquier edad gestacional. Si los parámetros analíticos se han normalizado con el tratamiento, se puede valorar el seguimiento cada 1-2 semanas en el hospital de día obstétrico.
- Todas las pacientes con independencia de la edad gestacional y que, cumpliendo un tratamiento adecuado, no respondan a este.
- Pacientes con imposibilidad de cumplir tratamiento ambulatorio por motivos personales o de otra índole.

Por último, en el posparto, está recomendado un control analítico a las 6-8 semanas posparto en atención primaria (hemograma, perfil hepático, ácidos biliares, coagulación) para comprobar resolución y/o descartar otras causas de hepatopatía en las mujeres con empeoramiento progresivo de las pruebas de función hepática o persistencia de ácidos biliares elevados^{10,13}. Además, es importante informar del riesgo de recurrencia en gestaciones posteriores (40-60%) y cuando se instaura un tratamiento anticonceptivo hormonal combinado¹.

PRURITO Y AUSENCIA DE ENFERMEDAD SISTÉMICA

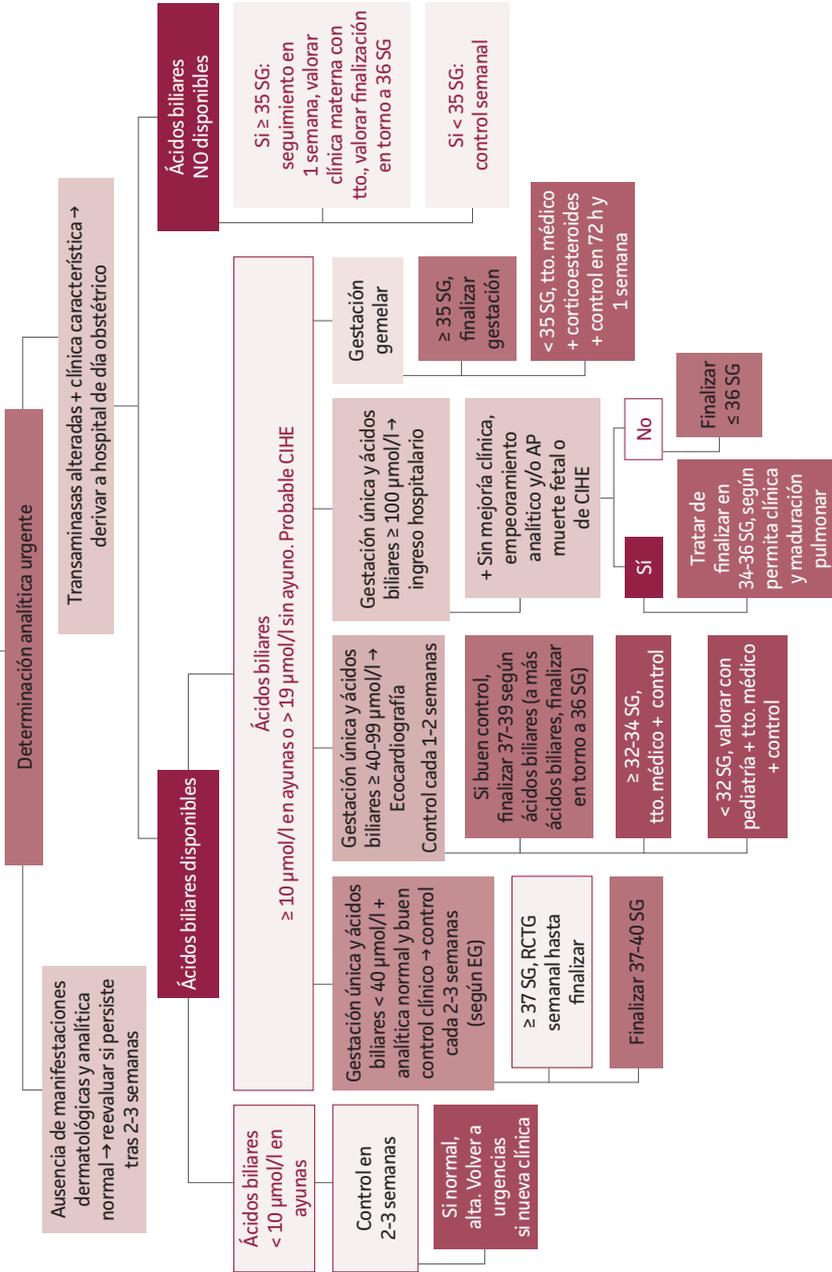


Figura 5. Seguimiento de colestasis intrahepática del embarazo. CIHE: colestasis intrahepática del embarazo; EG: edad gestacional; RCTG: registro cardiotocográfico; SG: semanas de gestación; Tto.: tratamiento.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO DE LAS DERMATOSIS GESTACIONALES

El objetivo común del tratamiento médico en estas dermatosis irá dirigido al alivio de la sintomatología materna hasta la finalización de la gestación. En alguna de estas patologías es fundamental la instauración temprana de este (Tablas 4 a 6).

Tabla 4. Tratamiento médico de las dermatosis gestacionales y la psoriasis pustulosa generalizada del embarazo³⁰⁻³²

	Tratamiento
Erupción atópica del embarazo	Tratamiento sintomático: 1.ª línea: emolientes (cremas hidratantes oleosas, <i>Aloe vera</i> , etc.) 2.ª línea: corticoesteroides tópicos de baja a mediana potencia + antihistamínicos orales
Erupción polimorfa del embarazo	Tratamiento sintomático: 1.ª línea: corticoesteroides tópicos de mediana a alta potencia + antihistamínicos orales 2.ª línea (casos severos): curso corto de corticoesteroides sistémicos *Si erosiones, ácido fusídico en crema 2-3 veces/día
Penfigoide gestacional	Objetivos: disminuir formación de ampollas, promover cicatrización y aliviar prurito 1.ª línea (lesiones localizadas): corticoesteroides tópicos de alta potencia + antihistamínicos orales 2.ª línea: corticoesteroides sistémicos. Reducir/suspender si hay estabilidad sintomática. Si no hay respuesta, valorar añadir azatioprina 3.ª línea: ingreso hospitalario para inmunoglobulina i.v. 0,4-0,6 mg/kg/día (hasta 2 mg/kg/ciclo), valorando el tiempo de infusión de 2 a 5 días 4.ª línea: azatioprina (daño hepático, supresión médula ósea, reacciones de hipersensibilidad), ciclosporina A (HTA, insuficiencia renal, cefalea, supresión de médula ósea, cáncer, parto pretérmino), piridoxina o plasmaféresis
Psoriasis pustulosa generalizada del embarazo	Pronta instauración de tratamiento. 1.ª línea: corticoesteroides sistémicos en dosis altas , disminuyendo según la mejoría sintomática, con control si hay brote. Alternativa: ciclosporina en dosis bajas (2-3 mg/kg/día); 2.ª opción: infiximab Suplementos de calcio si hay hipocalcemia.
Colestasis intrahepática del embarazo	Tratamiento escalonado en todos los casos para mejorar la clínica materna <ul style="list-style-type: none"> • Alivio del prurito: loción de calamina (3-4 veces/día, reevaluar en 1 semana) • Antihistamínicos orales (efecto sedante nocturno) • Ácido ursodesoxicólico 15 mg/kg/día (600-1 200 mg/24 h por v.o. distribuido en dos tomas diarias). Si no hay mejoría del prurito, aumentar hasta un máximo 21 mg/kg/día (la no mejoría de los valores analíticos no es indicación de un aumento de dosis) <ul style="list-style-type: none"> - Reducción del prurito materno en 1-2 semanas y disminución de los niveles de sales biliares sanguíneos maternos y ALT/AST en 2-4 semanas • Añadir vitamina K (Konakion® 10 mg/semana por vía i.m.). Únicamente si las pruebas de coagulación están alteradas (alargamiento del TP, TTPa) <ul style="list-style-type: none"> - Si hay contraindicación de la vía i.m. (anticoaguladas), alternativa: 10 mg/24 h por v.o. (baja absorción)

HTA: hipertensión arterial; TP: tiempo de tromboplastina; TTPa: tiempo de tromboplastina parcial activada.

Tabla 5. Corticoesteroides recomendados durante la gestación

Corticoesteroides		Recomendaciones	Categoría FDA
Corticoesteroides tópicos	Baja-mediana potencia (1/12 h hasta control sintomático)	Hidrocortisona 0,25 %	A
	Mediana-alta potencia (1/12 h durante 2-4 semanas)	Hidrocortisona butirato 0,1 % Clobetasona 0,05 % Fluocinolona acetónido 0,01 %	A
	Alta potencia (1/12-24 h, máximo 2 semanas)	Metilprednisolona aceponato 0,1 % en emulsión Prednicarbato 0,25 % en crema	A
Corticoesteroides orales/sistémicos	Recomendación	Prednisona (o prednisolona) 0,5 mg/kg/día (repartido en 3 tomas) durante 1 semana. Pauta descendente durante 2-3 semanas	B
	Si precisa dosis altas	Prednisolona hasta 60-80 mg/día	B

Aprobados por la Food and Drug Administration (FDA)^{26,27}.

Tabla 6. Antihistamínicos orales recomendados durante la gestación

Antihistamínicos orales		Dosis	Categoría FDA
Anti-H1 (1.ª generación, sedantes)	Clorfeniramina	4 mg/4-6 h	B
	Dexclorfeniramina (polaramine)	2-6 mg/6-12 h	B
Anti-H1 (2.ª generación, sin acción sedante)	Cetirizina (> 1 T)	10 mg/día	B
	Loratadina (> 1 T)	10 mg/día	B

Aprobados por la Food and Drug Administration (FDA).

Erupción atópica del embarazo

El tratamiento de la erupción atópica del embarazo es sintomático, basado en el uso de emolientes (cremas hidratantes para evitar que la piel esté seca) y, en caso de que no sea suficiente para controlar el prurito, se pueden pautar corticoesteroides tópicos de baja a mediana potencia junto con antihistamínicos orales¹.

Respecto al pronóstico, esta enfermedad puede recurrir en embarazos posteriores y no se asocia a efectos adversos para el feto ni la madre, por lo que no es criterio para inducción del parto^{1,2}.

Erupción polimorfa del embarazo

El tratamiento es sintomático, basado en emolientes, antihistamínicos orales y corticoesteroides tópicos de mediana a alta potencia como terapia inicial^{1,2,6}. En casos severos, un curso corto de corticoesteroides sistémicos puede ser de utilidad¹.

Respecto al pronóstico, por lo general se resuelve algunas semanas después del parto y no presenta ningún riesgo para el feto ni la madre^{1,6}. La recurrencia en nuevos embarazos es infrecuente¹. No es necesario el parto temprano para poner fin a los síntomas^{1,2,6}.

Penfigoide gestacional

Los principales objetivos del tratamiento de esta enfermedad son disminuir la formación de ampollas, promover la cicatrización de las lesiones y aliviar el prurito¹. Para las pacientes con lesiones localizadas se pueden utilizar antihistamínicos orales y corticoesteroides tópicos de alta potencia^{1,2}. Si los síntomas no están controlados, se podría optar por los corticoesteroides sistémicos^{1,2}. Una vez que los síntomas se han estabilizado, la dosis puede reducirse e incluso suspenderse en algunas pacientes¹⁻⁴. Es probable que sea necesario restablecer el tratamiento en el posparto¹.

El penfigoide gestacional posparto severo y persistente puede requerir dosis más altas de corticoesteroides sistémicos o fármacos inmunosupresores alternativos (azatioprina, inmunoglobulinas intravenosas en dosis altas, ciclosporina, ciclofosfamida, doxiciclina y nicotinamida, rituximab, inmunoféresis y omalizumab)^{1-4,7,8}. Puede remitir antes del parto¹. Sin embargo, el 75% de las pacientes tienen un brote posparto y al menos el 25% un brote posteriormente con el uso de píldoras anticonceptivas orales o durante la menstruación^{1,7,8}. La mayoría de los casos se resuelven de forma espontánea en las semanas o meses posteriores al parto^{1,7,8}. La enfermedad suele reaparecer con embarazos posteriores^{1,7,8}.

Esta enfermedad se asocia a un mayor riesgo de parto prematuro y a fetos pequeños para la edad gestacional, debido a insuficiencia placentaria leve^{1,7,8}. Sin embargo, el pronóstico fetal suele ser bueno¹. Respecto al pronóstico materno, la madre presenta un alto riesgo de recurrencia de penfigoide gestacional en los sucesivos embarazos¹.

Colestasis intrahepática del embarazo

Como ya se comentó antes en este capítulo, un estudio publicado por Ovadia y cols. objetivó que el riesgo de muerte fetal aumenta en mujeres con colestasis intrahepática del embarazo en gestaciones únicas cuando las concentraciones séricas de ácidos biliares son $\geq 100 \mu\text{mol/l}$ (3,44 %) ¹⁴. Sin embargo, en las pacientes que presentan CIHE con ácidos biliares $< 40 \mu\text{mol/l}$, el riesgo de muerte fetal resultó semejante al riesgo de base (0,13 %) y, en aquellas con CIHE y ácidos biliares ≥ 40 a $99 \mu\text{mol/l}$, el riesgo de muerte fetal es similar al riesgo de fondo poblacional hasta la semana 38 de gestación (0,28 %), cuando aumenta exponencialmente, en ausencia de otros factores de riesgo ¹⁴. Gracias a esto se puede plantear la finalización de la gestación en función de la clínica y el nivel de ácidos biliares del siguiente modo (Fig. 6):

- En gestantes con CIHE y ácidos biliares $\geq 100 \mu\text{mol/l}$ se planteará la finalización de la gestación ≤ 36 semanas de gestación ^{14,24,25}.
- En gestantes con CIHE y ácidos biliares ≥ 40 a $99 \mu\text{mol/l}$ se tratará de finalizar la gestación a término, pero antes de la semana 39 de gestación, siempre que la paciente tenga una buena respuesta al tratamiento. Sin embargo, dado que el intervalo es muy amplio, hay que basarse en el nivel de ácido biliar que se aproxime más; por ejemplo, en caso de una paciente con una concentración de ácidos biliares más próximo a 99 se deberá plantear la finalización más próxima a la semana 37 o, incluso, valorar en torno a la semana 36 de gestación ^{14,24,25}.
- En gestantes con CIHE y ácidos biliares $< 40 \mu\text{mol/l}$ se tratará de finalizar la gestación a término, pero antes de la semana 40 de gestación, siempre que la paciente tenga una buena respuesta al tratamiento ^{14,24,25}.
- Por otro lado, en las pacientes clasificadas en la categoría especial de riesgo (aquellas con antecedentes personales de CIHE en embarazos previos o antecedentes de muerte fetal intrauterina sin causa conocida o por CIHE) se deberá plantear la opción de finalización de la gestación en torno a la semana 36 o, incluso, a la 34, teniendo presente la semana de gestación en la que se produjo la muerte fetal previa ^{14,24,25}.
- Respecto a las gestaciones gemelares, en la actualidad no hay suficientes estudios para recomendar claramente una fecha de finalización, pero se suele establecer en torno a las 35 semanas de gestación ^{1,2,14,18-25}.

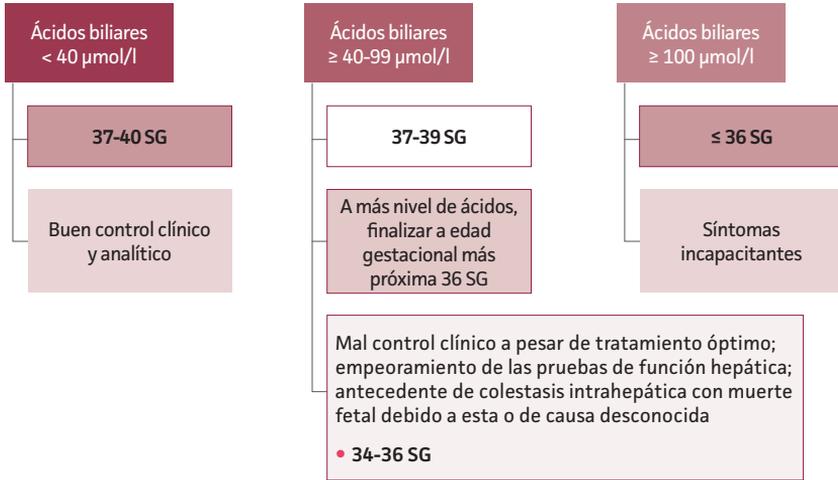


Figura 6. Propuesta de finalización de la gestación^{13,14,27}. SG: semanas de gestación.

El tratamiento de la colestasis intrahepática del embarazo se recomienda en todos los casos para mejorar la clínica materna, aunque no ha demostrado mejorar los resultados perinatales^{1,10}. Este comprende soluciones tópicas (loción de calamina), antihistamínicos orales, ácido ursodesoxicólico 15 mg/kg/día (dosis máxima de 21 mg/kg/día, dosis habitual de 600-1 200 mg/24 h v.o. distribuida en dos tomas diarias) y vitamina K (solo en aquellas gestantes diagnosticadas de CIHE con pruebas de coagulación alteradas)^{1,9-12}. Además, existen otros tratamientos de segunda línea como la rifampicina, aunque con experiencia aún muy limitada y efectos adversos potencialmente graves^{1,12}.

El cuadro clínico se resuelve de forma espontánea a los pocos días después del parto (generalmente en un máximo de 4 semanas), aunque presenta una elevada tasa de recurrencia (40-60 %) en gestaciones posteriores y con la toma de anticonceptivos¹.

MELANOMA DURANTE EL EMBARAZO

El melanoma cutáneo (MC) es un tumor maligno de origen dermatológico y con una incidencia en España de 9 casos por 100 000 habitantes y que causa el 80 % de los fallecimientos por cáncer de piel²⁶. La incidencia del melanoma en personas de edad media y jóvenes lleva a que aproximadamente un tercio de las mujeres que desarrollan un melanoma lo hacen durante su edad fértil y hasta el 1 % de las mujeres con melanoma están embarazadas en el momento

del diagnóstico²⁷. A pesar de la baja frecuencia, esta situación es extremadamente compleja en tanto que el objetivo terapéutico no solo se centra en la supervivencia de la paciente, de la madre, sino también en llevar a buen término el feto.

Aunque se ha analizado el impacto de numerosos factores fisiopatológicos de la embarazada en el desarrollo y la evolución del melanoma, hasta la fecha ninguno de estos factores ha demostrado ser un factor de riesgo independiente para el desarrollo de melanoma ni determinante del pronóstico o la agresividad del melanoma durante el embarazo. Por lo tanto, el embarazo ni aumenta el riesgo de melanoma ni empeora su pronóstico.

En cuanto al impacto del melanoma materno sobre el feto y el recién nacido, la metástasis placentaria es un episodio muy poco frecuente, observado en menos del 5% de embarazadas con melanoma avanzado. Además, la existencia de metástasis placentaria no se traduce, en todos los casos, en el desarrollo de melanoma en el feto, con una frecuencia descrita de recién nacidos con melanoma en tan solo el 22% de gestantes con metástasis placentaria^{27,28}. Por ello, en mujeres embarazadas con melanoma en cualquier estadio localizado o avanzado durante el embarazo, debe llevarse a cabo el estudio anatomopatológico de la placenta después del parto.

Estudio de extensión del melanoma durante el embarazo

El tratamiento del melanoma consiste en la extirpación quirúrgica del tumor primario cutáneo, habitualmente realizada con anestesia local. Una vez conocido el espesor de Breslow del melanoma se procede a un estudio de extensión que puede consistir, en función del Breslow, en la realización de biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC) y estudios de imagen (ecografía, TC, RM, PET-TC), así como a la ampliación quirúrgica de los márgenes de seguridad. En pacientes con melanoma primario de alto riesgo o con metástasis, la resección completa del tumor y/o metástasis se puede seguir de inmunoterapia adyuvante. En el caso del melanoma metastásico no resecable, la primera opción terapéutica actual es la inmunoterapia.

En cuanto al estudio de extensión indicado en la mujer embarazada a la que se diagnostica un melanoma, el riesgo de estos procedimientos de estadificación se relaciona con el uso de radiación ionizante, contrastes metálicos e isótopos radiactivos. Por ello, el procedimiento de elección para la estadificación y seguimiento ganglionar durante el embarazo es la ecografía regional. En aquellas pacientes con melanoma de alto riesgo o metastásico en las que se precisa descartar metástasis a distancia, la opción de elección es la resonancia magnética, que puede llevarse a cabo de forma segura durante el segundo y tercer trimestres. Otros estudios de imagen basados en radiación ionizante (TC y PET-TC) deben evitarse durante todo el embarazo^{27,29}.

Tratamiento quirúrgico del melanoma durante el embarazo

En cuanto al tratamiento quirúrgico del melanoma cutáneo primario, en ningún caso debe diferirse la exéresis del tumor, independientemente del momento del embarazo. La anestesia

local con lidocaína se considera un procedimiento seguro durante el embarazo. En cuanto a la ampliación de los márgenes de seguridad, este procedimiento puede ser diferido para ser realizado después del parto, siempre que el tumor primario se haya extirpado por completo.

El objetivo de la BSGC en el paciente con melanoma es proporcionar información pronóstica, así como facilitar la toma de decisiones en cuanto al tratamiento adyuvante. Por ello, la BSGC debe quedar reservada a pacientes candidatas potenciales a inmunoterapia adyuvante, con tumor primario de muy alto riesgo.

Tratamiento sistémico del melanoma durante el embarazo

Aunque los ensayos clínicos excluyen a mujeres embarazadas, las fases de estudio sobre animales han demostrado que tanto las terapias dirigidas (inhibidores de BRAF y MEK) como la inmunoterapia (anti-PD1, anti-CTLA4) empleada en el tratamiento del melanoma avanzado tienen un potencial teratogénico y/o embriotóxico²⁷. En series clínicas de mujeres embarazadas expuestas a inmunoterapia y terapias dirigidas han mostrado, no obstante, efectos heterogéneos, aunque en general con riesgos para el desarrollo del feto, toxicidad grave para la madre e incluso fallecimiento posparto.

En la paciente con melanoma existen dos escenarios fundamentales para el tratamiento sistémico: el tratamiento adyuvante y el de la enfermedad avanzada irreseccable.

El tratamiento adyuvante consiste en la administración de inmunoterapia después de la resección completa de la metástasis. El objetivo terapéutico es mejorar la supervivencia libre de progresión, sin que hasta este momento la inmunoterapia adyuvante haya demostrado beneficio sobre la supervivencia global de la mujer. Por otra parte, cualquier tratamiento con inmunoterapia, sobre todo durante la primera mitad del embarazo, requerirá la finalización de la gestación. En el caso de que la indicación de inmunoterapia adyuvante surja durante la segunda mitad del embarazo, tanto la BSGC como el inicio del tratamiento podrían diferirse hasta después del parto. Por lo tanto, la decisión sobre inmunoterapia adyuvante deberá tomarse dependiendo del momento del embarazo y una vez que la gestante comprende la toxicidad potencialmente grave y el beneficio de supervivencia esperado³⁰.

En una mujer embarazada con melanoma avanzado irreseccable, en tanto que la inmunoterapia y las terapias diana son la única opción terapéutica, la decisión sobre la finalización del embarazo debe incorporar el pronóstico de supervivencia de la madre.

En todo caso, cualquier recomendación terapéutica en el contexto de una mujer embarazada, por las implicaciones en cuanto a la continuación de la gestación, deberá valorarse por un comité multidisciplinario de melanoma con participación activa del especialista en obstetricia³⁰.

BIBLIOGRAFÍA

1. Keltz Pomeranz M. Dermatoses of pregnancy [sede web]. En: Lockwood CJ, Dellavalle RP (eds.). Waltham, Massachusetts. (Consultado el 29 de agosto de 2022). Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/dermatoses-of-pregnancy>.
2. Keltz Pomeranz M. Maternal adaptations to pregnancy: Skin and related structures [sede web]. En: Lockwood CJ, Dellavalle RP (eds.). Waltham, Massachusetts. (Consultado el 29 de agosto de 2022). Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/maternal-adaptations-to-pregnancy-skin-and-related-structures>.
3. Estrella V, Barraza S, Sánchez A, Fernández Bussy RA. Piel y embarazo. *Rev Argent Dermatol* 2006;87(4):264-77. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1851-300X2006000300004&lng=es.
4. González-Carrascosa M. Alteraciones cutáneas. En: García De Lucas (director). *Manual de patología médica y embarazo*. Panamericana 2013;39:273-7.
5. Rodríguez Escudero F. Prurito del embarazo. *Archivos de ginecología y obstetricia* 2019;57(1):11-9. Disponible en: <https://ago.uy/publicacion/1/numeros/6/articulo/prurito-del-embarazo-pruritus-during-pregnancy>.
6. Mou Keng M, Araya Zúñiga A, Salazar Cedeño V. Erupción polimórfica del embarazo: la dermatosis más común durante el embarazo. *Revista Médica Sinergia* 2022;7(5):e819. Disponible en: <https://revistamedicasinergia.com/index.php/rms/article/view/819>.
7. Berron Ruiz AL. Dermatitis gestacionales. Revisión del tema. *Rev Cent Pascua* 2007;16(3). Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/derma/cd-2007/cd073d.pdf>.
8. Agüero Sánchez AC, Polanco Méndez D, Barquero Orias D. Penfigoide gestacional, una dermatosis que se debe conocer. *Revista Médica Sinergia* 2020;5(1):e309. Disponible en: <https://doi.org/10.31434/rms.v5i1.309>.
9. Almeida L, Vázquez I, López M, García L, Fons X. Protocolo: colestasis intrahepática gestacional. *Medicina fetal Barcelona* [internet]. Barcelona; 2012 (Citado el 30 de agosto de 2022.) Disponible en: <https://medicinafetalbarcelona.org/protocolos/es/patologia-materna-obstetrica/colestasis-intrahepatica.html>.
10. Walker IAL, Nelson-Piercy C, Williamson C. Role of bile acid measurement in pregnancy. *Ann Clin Biochem* 2002;39:105-13. Disponible en: <https://doi.org/10.1258/0004563021901856>.
11. Lindor KD, Lee RH. Intrahepatic cholestasis of pregnancy [sede web]. En: Lockwood CJ, Chopra S (eds.). Waltham, Massachusetts. (Consultado el 29 de agosto de 2022.) Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/intrahepatic-cholestasis-of-pregnancy>.
12. Arriaga López A, Rosales LS, Martínez Rodríguez LN, Pérez Barragar Y, Jiménez Juárez S, Marcial Santiago AR, et al. Colestasis intrahepática del embarazo. Un reto más para la obstetricia. *Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM* 2021;64(3):20-36. <http://doi.org/10.22201/fm.24484865e.2021.64.3.03>.
13. Ambros-Rudolph CM, Müllegger RR, Vaughan-Jones SA, Kerl H, Black MM. The specific dermatoses of pregnancy revisited and reclassified: results of a retrospective two-center study on 505 pregnant patients. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:395-404.
14. Lorente S, Montoro MA. Colestasis gravídica. *Gastroenterol Hepatol* 2007;30(9):541-7. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-gastroenterologia-hepatologia-14-pdf-13111695>.
15. Martínez-Pizarro S. Características y manejo de la psoriasis pustulosa. *Enferm Dermatol* 2019;13(38):10-5. doi: 10.5281/zenodo.3574352.
16. Olvera-Cortés V, Pulido-Díaz N, Quintal-Ramírez MJ. Dermatitis pustular en embarazada. *Dermatología Cosmética, Médica y Quirúrgica* 2021;19(2):196-8. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/cosmetica/dcm-2021/dcm212t.pdf>.

17. Grandez N, Salinas C. Impétigo herpetiforme. *Folia dermatol Peru* 2007;18 (1):23-6. Disponible en: https://sisbib.unmsm.edu.pe/BVRevistas/fofia/vol19_n1/pdf/a06v19n1.pdf.
18. Vaquerizo Ruiz O, Escudero Gomis A, Navarro López M, Gutiérrez-Cecchini Pérez C, Eiris Salvado N, Ferrer Barriendos J. Impétigo herpetiforme durante la gestación con empeoramiento postparto. *Prog Obstet Ginecol* 2014;57(6):262-8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pog.2014.02.004>.
19. Pataia V, Dixon PH, Williamson C. Pregnancy and bile acid disorders. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2017;313(1):1-6. Disponible en: <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00028.2017>.
20. Poupon R, Chopra S. Pruritus associated with cholestasis [sede web]. En: Lindor KD (ed). Waltham, Massachusetts. (Consultado el 29 de agosto de 2022.) Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/pruritus-associated-with-cholestasis>.
21. Bacq Y, Sapey T, Bréchet MC, Pierre F, Fignon A, Dubois F. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy: A French prospective study. *Hepatology* 1997;26:358-64. doi: 10.1002/hep.510260216.
22. Brites D, Rodrigues CMP, Oiveira N, Cardoso MC, Graça LM. Correction of maternal serum bile acid profile during ursodeoxycholic acid therapy in cholestasis of pregnancy. *J Hepatol* 1998;28:91-8. doi: 10.1016/s0168-8278(98)80207-9.
23. Estiú MC, Frailuna MA, Derico M, Otero C. Guía de práctica clínica: colestasis intrahepática gestacional. *Rev Hosp Mat Inf Ramón Sardá* 2019;1(4):48-71. Disponible en: https://www.sarda.org.ar/images/2019/2019-1_4_Guia.pdf.
24. Horgan R, Bitas C, Abuhamad A. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy: A Comparison of Society for Maternal Fetal Medicine and the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists Guidelines. *American Journal of Obstetrics & Gynecology MFM* 2022. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2022.100838>.
25. Mitchell AL, Ovadia C, Syngelaki A, Souretis K, Martineau M, Girling J, et al. Re-evaluating diagnostic thresholds for intrahepatic cholestasis of pregnancy: case-control and cohort study. *BJOG* 2021;128(10):1635-44.
26. Tejera Vaquerizo A, Descalzo Gallego MA, Otero Rivas MM, Posada García C, Rodríguez Pazos L, Pastushenko I, et al. Skin Cancer Incidence and Mortality in Spain: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Actas Dermosifiliogr* 2016;107(4):318-28. doi: 10.1016/j.ad.2015.12.008.
27. Carter TJ, George C, Harwood C, Nathan P. Melanoma in pregnancy: Diagnosis and management in early-stage and advanced disease. *Eur J Cancer* 2022;166:240-53. doi: 10.1016/j.ejca.2022.02.016.
28. De Carolis S, Garofalo S, Degennaro VA, Zannoni GF, Salvi S, Moresi S, et al. Placental and infant metastasis of maternal melanoma: a new case. *J Obstet Gynaecol* 2015;35(4):417-8. doi: 10.3109/01443615.2014.969207.
29. Silverstein J, Post AL, Chien AJ, Olin R, Tsai KK, Ngo Z, et al. Multidisciplinary Management of Cancer During Pregnancy. *JCO Oncol Pract* 2020;16(9):545-57. doi: 10.1200/OP.20.00077.
30. Linkeviciute A, Canario R, Peccatori FA, Dierickx K. Guidelines for Cancer Treatment during Pregnancy: Ethics-Related Content Evolution and Implications for Clinicians. *Cancers (Basel)* 2022;14(17):4325. doi: 10.3390/cancers14174325.
31. Lai Shin W, Vargas R. Colestasis intrahepática en el embarazo. *Crónicas científicas* 2018(8):14-21. Disponible en: <https://www.cronicascientificas.com/images/ediciones/edicion8/08-02colestasis.pdf>.
32. Alejandro Lázaro G, Moreno García F. Corticosteroides tópicos. *Inf Ter Sist Nac Salud* 2010;34:83-8. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/biblioPublic/publicaciones/recursos_propios/infMedic/docs/vol34n3corticosteroidesTopicos.pdf.
33. Wolosky OC, Sáez de Ocariz MM, Lammoglia Ordiales L. Esteroides tópicos: revisión actualizada de sus indicaciones y efectos adversos en dermatología. *Dermatología CMQ* 2015;13(4):305-12. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/cosmetica/dcm-2015/dcm154e.pdf>.

SEIDIBION® PRIME

1000 UI vitamina D-500 mg DHA-Probióticos (VGA-1) & Quatrefolic®

**DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA
LA FÓRMULA MÁS COMPLETA**

Actualizada con las últimas evidencias Cochrane (revs. 208 y 2019)

5005 enero 2025



Crta. de Sabadell a Granollers Km 15
08185 Lliçà de Vall (Barcelona, Spain)
+34 93 844 57 30 - info@lab-seid.com
www.lab-seid.com

SEID LAB