



**UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA PLATA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
DEPARTAMENTO DE POSGRADO**

Dermatosis específicas del Embarazo. Revisión del tema.

CARRERA DE ESPECIALIZACIÓN UNIVERSITARIA EN DERMATOLOGÍA

**Directora: Prof. Dra. Stoichevich Flora.
Autor: Sorokin Irene.**

Año 2014

ÍNDICE

Abreviaturas.....	3
Objetivos.....	4
Introducción.....	4
Alteraciones hormonales e inmunológicas producidas en el embarazo.....	5
Dermatosis Específicas del Embarazo.....	6
Clasificación.....	6
1-Dermatosis no asociadas con riesgo fetal en el embarazo.....	9
1.1-Erupción Atópica de embarazo.....	9
1.2-Erupción Polimorfa del embarazo.....	15
2-Dermatosis asociadas con riesgo fetal en el embarazo.....	21
2.1-Penfigoide Gestacional.....	21
2.2-Colestasis intrahepática del embarazo.....	31
Algoritmo diagnóstico.....	39
Conclusión.....	40
Bibliografía.....	41

ABREVIATURAS

ACO: Anticonceptivos Orales
AUDC: Ácido Ursodesoxicólico.
Células Th₁: Linfocitos T helper o colaboradores 1
Células Th₂: Linfocitos T helper o colaboradores 2
CMH: Complejo mayor de histocompatibilidad
CI: Colestasis Intrahepática
C₃: Tercer componente del complemento
ELISA: Enzyme-linked immunosorbent assay o enzimo-inmunoensayo
MB: membrana basal
EA: Eccema del Embarazo
EAE: Erupción Atópica del Embarazo
ELISA BP180-NC16A: Técnica de enzimo-inmunoensayo que utiliza una proteína recombinante correspondiente al dominio NC16A del antígeno BP180
EPE: Erupción polimorfa del embarazo
Factor HG: Factor herpes gestationis
FDA: Food and Drug Administration
FPE:Foliculitis pruriginosa del embarazo
HG: Herpes gestacional
HLA: Sistema de antígenos leucocitarios humanos
IFD: Inmunofluorescencia directa
IFI: Inmunofluorescencia indirecta
IFN- γ : Interferón γ
Ig: Inmunoglobulina
IgA: Inmunoglobulina A
IgG: Inmunoglobulina G
Ig IV: Inmunoglobulina Intravenosa
IgM: Inmunoglobulina M
IgE: Inmunoglobulina E
IL: Interleuquina
kd: Kilodalton
MHC: Complejo mayor de histocompatibilidad
NK: Linfocitos natural killer
PA: Penfigoide ampollar
PE. Prúrigo de embarazo
PG: Penfigoide gestacional
PPUPE: Pápulas y placas urticarianas pruriginosas del embarazo
VIH/SIDA: Virus de la inmunodeficiencia Humana/ Síndrome de inmunodeficiencia humana adquirida.

OBJETIVOS

Se realiza una exhaustiva revisión de la literatura de los últimos 15 años, con el fin de actualizar las dermatosis específicas del embarazo. Para ello se las clasificará en aquellas asociadas con riesgo fetal y las que no implican dicho riesgo.

Quedan fuera del alcance de este trabajo los cambios fisiológicos y dermatosis preexistentes que mejoran o se exacerban durante el embarazo.

INTRODUCCIÓN

Durante el embarazo ocurren cambios endócrinos, genéticos, inmunológicos, metabólicos y vasculares que permiten el crecimiento y normal desarrollo del feto. Este complejo estado, en el que la interaccionan múltiples factores, da como resultado numerosas alteraciones tisulares:

-Modificaciones fisiológicas: pigmentarios, alteraciones en anexos y tejido conectivo.

-Afecciones cutáneas que pueden agravarse durante el embarazo: Dermatitis atópica, urticaria y angioedema, Lupus eritematoso sistémico, Lepra, melanoma, neurofibroma, granuloma piógeno, Dermatomiosistis, Pénfigo vulgar, Micosis fungoide, porfiria cutánea tarda, granuloma eosinofílico.

-Afecciones cutáneas que mejoran durante el embarazo: Psoriasis, Artritis reumatoidea, enfermedad de Fox-Fordyce, hidradenitis supurativa, esclerodermia sistémica, dermatitis alérgica de contacto.

-Dermatosis específicas del embarazo: Corresponden a este grupo la Colestasis intrahepática, Herpes Gestacional, Erupción polimorfa del embarazo y Erupción Atópica del embarazo.¹

Estas últimas ocurren tanto durante la gravidez como en el período de postparto inmediato. Comprenden un grupo heterogéneo de condiciones cutáneas caracterizadas por prurito y cambios inflamatorios.²⁻⁴ El prurito afecta a más del 20% de las mujeres embarazadas, pudiendo ser suficientemente severo como para alterar el sueño, la calidad de vida de las pacientes, llegando incluso hasta la depresión; aunque más frecuentemente es causado por xerosis, puede indicar una patología subyacente exclusiva del embarazo.^{4 5} Es de vital interés para el Ginecólogo, Obstetra y Dermatólogo caracterizar las *Dermatosis específicas del embarazo*, ya que algunas de ellas acarrearán riesgos tanto para la gestante como para su producto.⁶

ALTERACIONES HORMONALES E INMUNOLÓGICAS DEL EMBARAZO

Durante el embarazo acontecen modificaciones hormonales ostensibles, que influyen en los principales órganos endocrinos. El primer trimestre está hormonalmente mantenido por el cuerpo lúteo, y más tarde la placenta ocupa este lugar. La progesterona es la hormona central durante la primera parte del embarazo, y a excepción de una caída durante la sexta a la décima semana, sus niveles aumentan constantemente, al igual que los estrógenos. Otras hormonas gravitantes son las hipofisarias, tiroideas y paratiroides. El inicio de las "*Dermatosis específicas del embarazo*" puede correlacionarse con cambios hormonales que ocurren particularmente durante el tercer trimestre.

En un estado normal, el sistema inmune materno montaría una respuesta contra el embrión, el cual contiene antígenos paternos. Pero el embarazo representa un momento único, en el que el sistema inmune materno se encuentra selectivamente suprimido, para impedir que el tejido fetal, genéticamente diferente sea rechazado, permitiendo su supervivencia.

Distintos estudios sugieren que citoquinas producidas por células T y no T juegan un rol importante en la supervivencia del producto. El perfil de éstas se encuentra alterado, con una tendencia hacia el subtipo Th₂ (IL-4, IL-5, IL-10, IL-13), favoreciendo el mantenimiento y crecimiento del embrión. La IL-4 juega un rol importante en la generación de inmunoglobulina E (IgE) producida por linfocitos B, esto es importante en la generación de la *Erupción Atópica del Embarazo*. El aumento fisiológico de cortisol, progesterona, estradiol y testosterona durante el tercer trimestre de embarazo parece conducir a la expresión de citoquinas Th₂, tanto a nivel sistémico como en la interface materno-fetal. Enfermedades asociadas con perfil inmunológico Th₂, como el Lupus Eritematoso y otras enfermedades autoinmunes, pueden exacerbarse durante el embarazo y mejorar luego del parto.

Los niveles de citoquinas Th₁ (IL-2, INF- γ , TNF- α) se elevan en el postparto inmediato. Es por esto que mujeres con enfermedades mediadas por citoquinas de tipo Th₁, como Artritis Reumatoide, Psoriasis y Esclerosis Múltiple frecuentemente mejoran durante el embarazo, pudiendo presentar un rebrote luego de éste. Un caso especial es el *Impétigo Herpetiforme*, considerado por algunos autores como una entidad exclusiva del embarazo, hoy se lo clasifica como una variante de Psoriasis pustulosa generalizada de Von Zumbusch gatillada por el mismo, en el tercer trimestre, que ocurre en pacientes con o sin antecedentes personales o familiares de psoriasis.

La inmunidad humoral también se ve afectada significativamente durante el embarazo, existe un aumento en la producción de anticuerpos IgG asimétricos.⁷⁻¹⁴

DERMATOSIS ESPECÍFICAS DEL EMBARAZO

Las *Dermatosis específicas del embarazo* comprenden un grupo heterogéneo de enfermedades inflamatorias de la piel que resultan de cambios genéticos, inmunológicos y hormonales producidos exclusivamente en el embarazo. Ocurren durante este periodo o en el postparto inmediato. Una característica sintomática importante es el prurito.^{4, 6, 8, 12, 15}

CLASIFICACIÓN

Las Dermatitis Específicas del embarazo han sufrido numerosos cambios en su terminología y clasificación debido a la falta de claridad entorno a la patogenia y diagnóstico, así como a la infrecuencia con que estas se presentan.^{3, 16} La primer clasificación fue propuesta por Holmes y Black en 1983, esta incluía cuatro dermatosis: *Penfigoide gestacional*, *Erupción polimorfa del embarazo*, *Prurigo del embarazo* y *Foliculitis pruriginosa del embarazo*. En 1998 Shornick incluye al grupo anterior a la *Colestasis intrahepática del embarazo*, ya que si bien no es una dermatosis primaria, sino secundaria al rascado, implica riesgo fetal. Por último en 2006 Ambros-Rudolph y col. basados en su estudio retrospectivo de dos centros con 505 pacientes embarazadas con desordenes dermatológicos, modificaron esta clasificación. Introducen una nueva entidad llamada "*Erupción atópica del embarazo*", compuesta a su vez por tres condiciones: *Eczema en el embarazo*, *Prurigo del embarazo* y *Foliculitis pruriginosa del embarazo*, debido a que observan superposición clínica e histopatológica entre ellas. Estos autores, presentan cuatro categorías principales: *Erupción atópica del embarazo*, *Erupción polimorfa del embarazo*, *Penfigoide gestacional* y *Colestasis intrahepática del embarazo*.^{17, 18} (Tabla 1), (Figura1)

CLASIFICACIÓN	SINÓNIMOS
Penfigoide Gestacional (PG)	-Herpes Gestationis, Herpes Gestacional
Erupción Polimorfa del Embarazo (EPE)	-Pápulas y placas urticarianas pruriginosas del embarazo (PUPP) -Eritema tóxico del embarazo -Rash toxémico del embarazo -Prurigo tardío del embarazo de Nurse
Colestasis Intrahepática (CIE)	-Colestasis Obstétrica -Ictericia del Embarazo -Prurigo gravídico
Erupción Atópica del Embarazo (EAP)	-Prurigo del embarazo -Prurigo gestationis de Besnier -Prurigo temprano del embarazo -Foliculitis pruriginosa del embarazo -Eccema del embarazo

Tabla 1. Clasificación de las dermatosis específicas del embarazo.^{17, 19}

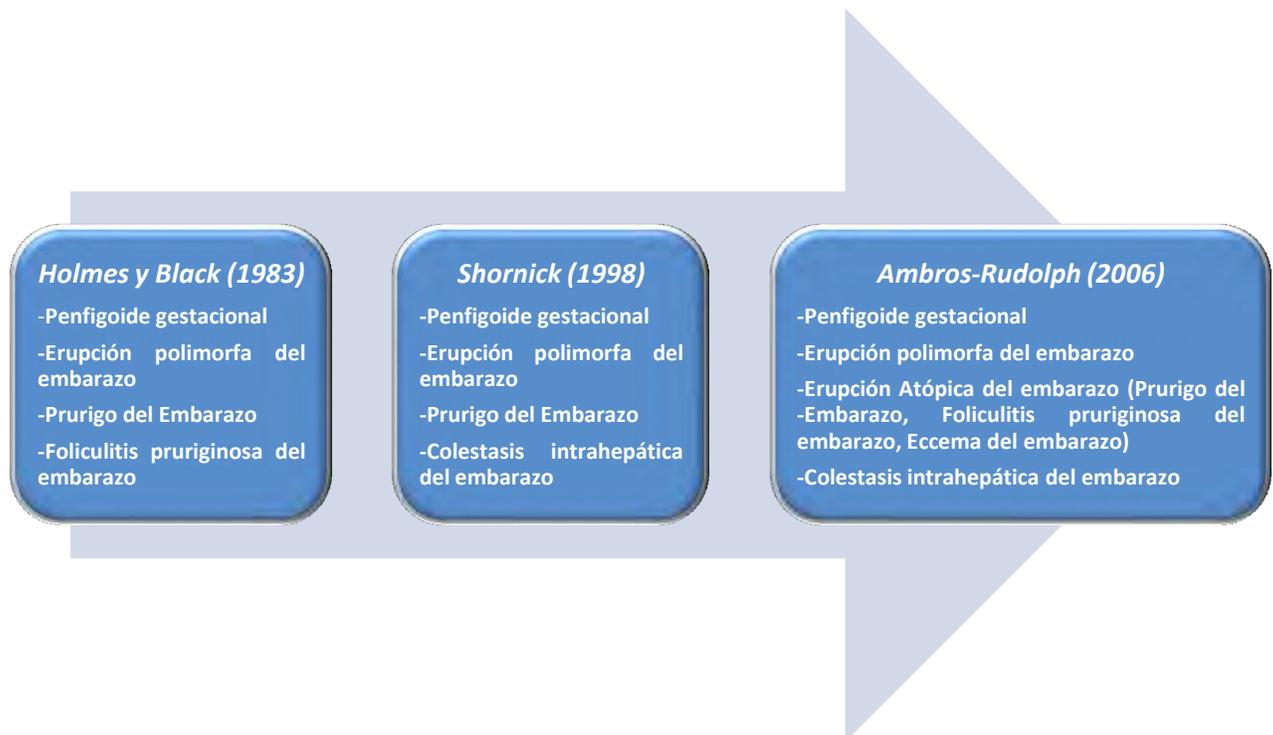


Figura 1. Evolución cronológica en la clasificación de las Dermatosis específicas del embarazo.²⁰

Mientras el *Penfigoide gestacional*, *Colestasis intrahepática del embarazo* y *Erupción polimorfa del embarazo* ocurren al final del embarazo, la *Erupción atópica del embarazo* se produce generalmente al inicio del mismo.¹⁷ De esta forma podemos diferenciar estas dermatosis en dos grupos, según el momento del embarazo en el cual se manifiestan. El punto de corte es el tercer trimestre, pudiendo aparecer antes o después de este período.

Es posible, a su vez, subdividir a estas entidades en dos grupos, con el fin de diferenciar aquellas dermatosis que conlleva riesgo tanto para la madre como para su producto. El primer grupo incluye aquellas dermatosis que no revisten riesgo: *Erupción atópica del embarazo* y *Erupción polimorfa del embarazo*, el segundo comprende aquellas asociadas con riesgo fetal durante el embarazo: *Penfigoide gestacional* y *Colestasis intrahepática del embarazo*.^{18, 19} (Figura 2)

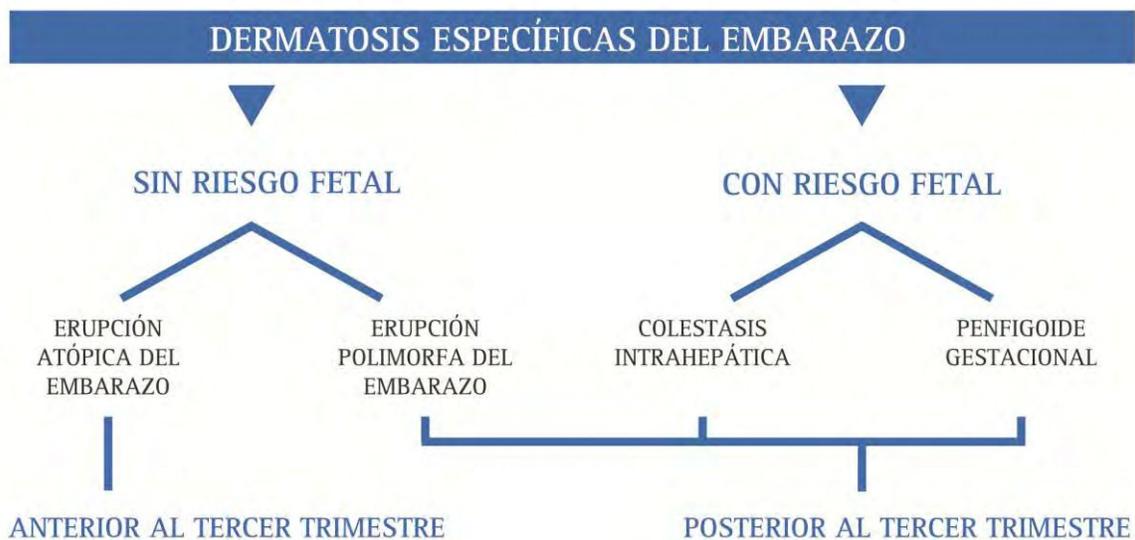


Figura 2. Distribución según compromiso fetal y momento de aparición.¹⁷⁻¹⁹

Para el Penfigoide Gestacional y Colestasis Intrahepática del embarazo se utilizan tests específicos que confirman el diagnóstico: Histopatología, Inmunofluorescencia y exámenes de laboratorio. La identificación de la Erupción polimorfa del embarazo y Erupción atópica del embarazo se basa únicamente en criterios clínicos como distribución y morfología entre otros.¹²

1-DERMATOSIS NO ASOCIADAS CON RIESGO FETAL EN EL EMBARAZO



1.1-ERUPCIÓN ATÓPICA DEL EMBARAZO

El término *Erupción Atópica del Embarazo (EAE)* fue acuñado por Ambros- Rudolph y *col* en el año 2006, basados en su estudio retrospectivo de dos centros con 505 pacientes embarazadas con desordenes dermatológicos, el cual los lleva a modificar la antigua clasificación. La nueva entidad incluía un grupo de dermatosis benignas, previamente separadas en *Prurigo del embarazo*, *Foliculitis pruriginosa del embarazo* y *Eccema en el embarazo*, ésta última no considerada previamente dentro de las *dermatosis específicas del embarazo*.^{2-4 8 11 12 18 21}

Fisiopatogenia

Los autores de la EAE, argumentaban la reclasificación al considerar que existía una superposición clínica e histológica entre las tres dermatosis. Las mismas se desencadenan por cambios inmunológicos producidos específicamente durante el embarazo, en el cual, con la finalidad de prevenir el rechazo del feto se produce un desbalance en la relación $Th_1: Th_2$, con una disminución del sistema inmune celular y reducción de citoquinas Th_1 y un sistema inmune humoral dominante, con aumento

en la producción de citoquinas de tipo Th₂. La Dermatitis Atópica es una entidad con predominio Th₂, es por ello que los brotes en atópicos y el desarrollo de AEP en el embarazo pueden ser atribuidos a este fenómeno.^{2-4, 8, 11, 12, 18, 19}

Epidemiología

EAE conforma el grupo más frecuente de las dermatosis específicas del embarazo en el 50% de los casos,^{3, 8, 11, 12, 22, 23} otros autores consideran que su incidencia ronda 1/300 embarazadas y la ubican en segundo lugar en frecuencia, luego de la *Erupción polimorfa del embarazo*. Comienzan en el segundo o tercer trimestre, 75% antes del tercer trimestre, a diferencia de las otras dermatosis específicas del embarazo y resuelven generalmente a los 2 o 3 meses luego del parto. Generalmente tienden a recurrir en embarazos ulteriores y no están asociadas a riesgo materno-fetal.^{2, 3, 8, 11, 12, 17, 18}

Clínica

Desde el punto de vista clínico estas entidades se caracterizan por lesiones pruriginosas papulares o eccematosas en una paciente con niveles elevados de IgE, y una historia personal o familiar de atopía. En el 20% de los casos el brote se observa en una paciente atópica y en el 80% restante, experimenta por primera vez cambios cutáneos atópicos o se producen luego de una prolongada remisión. Se las puede separar en dos grupos mayores, *tipo E: cambios eccematosos*, se observa en dos tercios, caracterizado por lesiones eccematosas que afectan localizaciones atópicas (cara, cuello, escote, áreas de flexión de extremidades); y *tipo P: cambios papulares*, representa el tercio restante y se caracteriza por pequeñas pápulas eritematosas o nódulos tipo prurigo diseminadas en el tronco y extremidades.^{2, 3, 8, 11, 12, 17, 18}

Diagnóstico

La presentación clínica de la EAE es característica, por lo que usualmente no es necesario confirmar por estudio histopatológico, estos son inespecíficos y varían según el subtipo clínico y evolución de la lesión. En ocasiones los exámenes de laboratorio pueden arrojar valores de IgE elevados y eosinofilia en el 20-70% de los casos. La elevación de los niveles séricos de IgE total no son patognomónicos de atopía y se ha demostrado que en la embarazada estos niveles pueden verse afectados por factores genéticos y raciales. El diagnóstico es de exclusión, deben descartarse otras dermatitis específicas del embarazo u otros trastornos similares.^{2, 3, 8, 11, 18}

Tratamiento

Las estrategias terapéuticas varían según la gravedad de su presentación clínica. Los casos leves pueden controlarse con emolientes, lociones antipruriginosas y

corticoides tópicos de mediana potencia. Los casos severos requieren un curso corto de corticoides sistémicos y antihistamínicos vía oral, la fototerapia UVB es una herramienta adicional en casos refractarios.^{4 8 11}

Los antihistamínicos sistémicos de primera generación entre ellos la clorfeniramina principalmente y difenhidramina, son seguros para el uso durante el primer trimestre de gestación, hasta la fecha no se han demostrado efectos adversos fetales, se encuentran dentro del grupo B de la clasificación de drogas de la FDA. En el segundo y tercer trimestre del embarazo se prefiere el uso de antihistamínicos de segunda generación, no tienen efecto sedativo, ejemplos de ellos son la loratadina el más utilizado y cetirizina, ambos se encuentran dentro del grupo B de la FDA. Otros antihistamínicos no sedativos como desloratadina y levocetiricina no se recomiendan por falta de estudios en pacientes embarazadas. Los antihistamínicos de primera generación deben evitarse durante la lactancia por posibles efectos sedativos, irritabilidad y cólicos intestinales en el neonato, en este período se prefieren los de segunda generación, en especial la Loratadina.^{11, 19, 24-27}

Tanto los corticoides tópicos como sistémicos se encuentran dentro del grupo C de la FDA. Puede ser necesario el uso de un curso corto de prednisona o prednisolona en casos recalcitrantes de EAE durante el tercer trimestre del embarazo. Insuficiencia placentaria, aborto espontáneo, retardo de crecimiento intraútero y labio leporino son los riesgos asociados al uso de altas dosis de corticoides sistémicos, el uso de dosis moderadas es relativamente seguro. El riesgo de insuficiencia suprarrenal en esta situación es muy bajo ya que la 11- β dehidrogenasa generada por la placenta puede oxidar esta droga en un producto inactivo, quedando un gradiente materno-fetal de prednisona y prednisolona de 10:1. Durante la lactancia, los niveles de corticoides en la leche materna son menores al 0,1% del corticoide ingerido por la madre, lo cual representa menos del 10% de la producción endógena del niño; de todos modos algunos autores recomiendan evitar la lactancia por 4 hs luego de la ingesta del fármaco. En cuanto a los corticoides tópicos, si bien también pertenecen al grupo C, no se han demostrado riesgos, debido a una menor absorción sistémica, en especial con los de baja y mediana potencia. Los corticoides tópicos de alta potencia deben utilizarse como segunda línea y por un breve período.^{24-26, 28}

Los inhibidores de la calcineurina, como el Tacrolimus son categoría C de la FDA. La mayoría de las evidencias de esta droga en relación con el embarazo se han obtenido durante trasplante de órganos, donde las pacientes lo consumían vía oral para evitar el rechazo del mismo. En estos estudios se registraron neonatos prematuros y de bajo peso. El Tacrolimus tópico alcanza valores muy bajos a nivel sistémico, por lo que se presumen menos riesgos, pero se carecen de estudios más rigurosos que apoyen esta afirmación.²⁶

En casos recalcitrantes, en que el uso de corticoides sistémicos no pueden ser utilizados, una opción segura es la ciclosporina, que si bien no es teratogénica, cruza la placenta pudiendo provocar partos prematuros y recién nacidos con bajo peso para la edad gestacional, además es nefrotóxica, por lo que su uso debe limitarse a un curso corto, deben realizarse controles de laboratorio, función renal y presión arterial. Esta droga pertenece al grupo C de la FDA.^{24 26}

En pacientes atópicos, la alteración de la barrera cutánea, favorece la sobreinfección bacteriana y viral, y a su vez conlleva a una exacerbación de la dermatosis. Para romper con este cirulo vicioso se necesita un diagnóstico temprano y tratamiento con antibióticos sistémicos como penicilina, cefalosporina, eritromicina y antivirales como aciclovir, todos forman parte del grupo B de la FDA. Antibióticos tópicos como clindamicina y mupirocina y el peróxido, pueden ser también requeridos en estas situaciones.^{24 25}

Entidades que conforman la EAE

Prurigo del embarazo

El término *Prurigo del embarazo (PE)* fue introducido por Besnier en 1904, incluía todos los tipos de erupciones que ocurrían durante el embarazo, distintos del herpes gestacional. En 1968 Nurse divide el PE en dos grupos: *PE* “de inicio temprano” y “de inicio tardío”, el último grupo incluía casos de Erupción polimorfa del embarazo. Bajo el nombre de PE se reúne a dermatosis que anteriormente recibieron distintas denominaciones entre ellas Prurigo de Besnier, Prurigo del embarazo de inicio temprano de Nurse y la dermatosis papular del embarazo de Spangler, las manifestaciones clínicas de estas dermatosis tienden a superponerse y la patogénesis de las mismas no ha sido aclarada aún. Puede tener valor la presencia de diátesis atópica, concepto no aceptado en su totalidad. Actualmente se encuentra dentro de la nueva entidad propuesta por Ambros-Rudolph y cols. en 2006, denominada Erupción atópica del embarazo.^{7 9 11 14 15 29}

Se trata de una patología frecuente, la incidencia varía entre 1/300 a 1/450 embarazos, puede presentarse en cualquier trimestre, siendo más frecuente entre las 25 y las 30 semanas. Se caracteriza por pequeñas pápulas de 0,5-1cm de diámetro y nódulos de 1 cm, eritematosos o color piel normal, en ocasiones excoriados, localizados en superficies extensoras de las extremidades, ocasionalmente en el abdomen y en oportunidades en pecho y espalda. Pueden estar eccematizadas, surcadas de costras o pústulas, no se observan vesículas, todo esto le da un aspecto polimorfo a la erupción. Los nódulos son más pequeños y claros que en el Prurigo

nodular. Tiene un curso benigno para el feto y su madre, resuelve semanas luego del parto dejando hiperpigmentación residual, aunque no es inusual que persista hasta el tercer mes de éste período; la recurrencia en los sucesivos embarazos es variable.^{3, 7, 9}

-11, 13, 15, 21

El diagnóstico de ésta entidad es clínico. Los estudios de laboratorio son normales, pueden encontrarse niveles elevados de IgE y la histopatología cuando se realiza, es inespecífica. Al microscopio óptico se observa paraqueratosis, acantosis e infiltrado inflamatorio perivascular en dermis superficial compuesto por linfocitos, histiocitos, neutrófilos y eosinófilos. Los estudios de inmunofluorescencia directa e indirecta son negativas.^{7, 9, 11, 15}

Debe diferenciarse de las dermatosis específicas del embarazo, principalmente de la Colestasis intrahepática, algunos autores consideran que PE y CI podrían corresponder a distintos niveles de una misma entidad, pero la ausencia de anomalías en las pruebas de función hepática van en contra de ésta relación. Entre los diagnósticos diferenciales se deben considerar: picaduras, mordeduras de artrópodos, escabiosis, farmacodermias, dermatitis atópica, foliculitis microbiana y dermatitis autoinmune por progesterona.^{7, 11, 18, 28, 30}

El tratamiento es sintomático. Generalmente responde bien a períodos cortos de corticoides tópicos de alta potencia y antihistamínicos. Medidas adicionales pueden ser el uso de emolientes con urea del 3 al 10% y lociones antipruriginosas con mentol o polidocanol. En casos refractarios ha sido exitosamente tratado con 20 a 30 sesiones de fototerapia UVB de banda angosta.^{7, 9, 11, 13}

Foliculitis pruriginosa del embarazo

La *Foliculitis pruriginosa del embarazo (FPE)* fue descrita por primera vez en 1981 por Zoberman y Farmer quienes observaron 6 pacientes embarazadas con foliculitis papular estéril, intensamente pruriginosa, que aparecía entre el 4to a 9no mes de embarazo y resolvía espontáneamente luego del parto, desde ese entonces se han descrito más de 26 casos. Puede ser reconocida como una variante de Erupción polimorfa del embarazo^{7, 9}

La etiología del FPE es desconocida. Su incidencia es 1/3000 embarazadas, debido a la falta de conocimiento de esta entidad por el dermatólogo, muchos casos pueden haber sido diagnosticados como erupción polimorfa del embarazo, acné o foliculitis microbiana. El cuadro comienza entre el segundo y tercer trimestre, tiene un curso benigno, sin riesgo para la madre o el feto, resuelve en 2 a 3 semanas y hasta un mes luego del parto. Son poco frecuentes las recurrencias.^{7, 11, 17, 18}

Se caracteriza por una erupción generalizada pruriginosa, compuesta por pápulas eritematosas de 3-5mm y pústulas estériles, de aspecto monomorfo, generalmente excoriadas, difíciles de distinguir del acné inducido por esteroides. Las lesiones se localizan en la parte superior de abdomen y espalda, pueden extenderse a brazos y piernas. El prurito es de grado variable.^{7, 11, 30}

La histopatología muestra una folliculitis estéril con la formación de pústulas intraluminales que contiene neutrófilos, linfocitos, macrófagos y una cantidad variable de eosinófilos. En ocasiones puede hallarse inflamación granulomatosa perifolicular. En la dermis adyacente puede encontrarse un leve edema dérmico superficial asociado con un infiltrado perivascular de linfocitos e eosinófilos. Las tinciones especiales para microorganismos (Gram, PAS y Fite) son negativas. Las inmunofluorescencias directa e indirecta son negativas. Los cultivos del contenido de las pústulas son negativos. Los estudios serológicos son normales, en ocasiones se encuentran aumentados los niveles de andrógenos.^{7, 11, 15, 18, 30}

Debe diferenciarse de las dermatosis específicas del embarazo, del acné por la ausencia de comedones y de la folliculitis microbiana por cultivos y tinciones especiales negativas.^{7, 10, 31}

La erupción generalmente es asintomática y resuelve luego del parto. Se han usado corticoides tópicos de mediana potencia y antihistamínicos orales con poca respuesta. Las pacientes se han beneficiado con tratamiento tópico con peróxido de Benzoilo al 10% asociado a hidrocortisona al 1%. Otra opción exitosa es la fototerapia UVB de banda angosta, luego de 12 sesiones. No se observaron mejorías con antibióticos o antimicóticos tópicos o sistémicos.^{6, 7}

Dermatitis atópica gestacional

La *Dermatitis atópica gestacional o del embarazo (DAE)* es la más frecuente de este período con 34-49% de incidencia, el empeoramiento durante el embarazo (52%) es más frecuente que la mejoría (24%). Los cambios hormonales e inmunológicos que ocurren durante la gravidez, originan un aumento de la respuesta inmune humoral con producción de citoquinas Th₂ que exacerban o producen el debut de la patología en pacientes con terreno atópico. El 20% de los pacientes presentan exacerbación de su preexistente atopía y el 80% de los pacientes experimentan el episodio atópico por primera vez durante el embarazo, o luego de un largo período de latencia y tienen un trasfondo atópico con niveles de IgE elevados.^{3, 12, 16, 24, 26, 30}

La erupción aparece durante el primer o segundo trimestre, es más frecuente en primigrávidas con gesta simple. La dermatitis atópica no se asocia a aumento de

complicaciones fetales, pero tiene mayor predisposición a sufrir sobreinfecciones virales y bacterianas.^{16 24 26 30}

La mayoría de las pacientes muestran lesiones en los pliegues de flexión de las extremidades y en ocasiones existe compromiso del tronco. Menos frecuentemente se compromete la cara, manos, pies, pezón y areola mamaria, raramente como erupción folicular.^{16 24 26 30}

El manejo de la dermatitis atópica durante el embarazo requiere hidratación, terapia farmacológica con corticosteroides tópicos y antihistamínicos orales, así como detección y eliminación alérgenos y factores irritantes. En casos resistentes pueden utilizarse corticoides orales, Ciclosporina y Azatioprina con las precauciones que merecen dichas drogas o fototerapia UVB de banda angosta durante períodos breves.²⁶

1.2-ERUPCIÓN POLIMORFA DEL EMBARAZO

La erupción *polimorfa del embarazo (EPE)*, es una dermatosis inflamatoria benigna, autolimitada. Debido al amplio espectro clínico que presenta, se han empleado distintos denominaciones para referirse a esta patología. Fue descrita inicialmente por Bourne en 1962 como rash toxémico del embarazo, en 1968 recibe el nombre de prurigo tardío de Nurse, otras denominaciones utilizadas fueron erupción o eritema toxémico del embarazo y quizás el término más conocido es el de pápulas y placas urticarianas pruriginosas del embarazo (PPUPE). Holmes y Black en 1982, como alternativa propusieron el término *EPE*, ya que creían que PPUPE no describía correctamente el amplio espectro clínico de este proceso, que incluía eritema, pápulas, placas urticarianas y vesículas.^{7, 11, 19, 32, 33}

Epidemiología

Con una incidencia de 1/130- 1/300 embarazos es considerada por algunos autores la dermatosis específica del embarazo más frecuente, otros la colocan en segundo lugar luego de la EAE, en particular del eccema atópico del embarazo.^{16, 22, 23, 34} Ocurre en el tercer trimestre de la gestación o postparto inmediato (15%), en pacientes primigrávidas (75%) y es más frecuente en aquellas con aumento de peso excesivo, embarazos múltiples y fetos grandes para la edad gestacional. En estos dos últimos casos, puede ocurrir el primer episodio de EPE luego de embarazos previos sin esta patología. La duración promedio de la erupción es de 6 semanas, a pesar de que rara vez los síntomas graves duren más de 7 días; generalmente las lesiones desaparecen entre 2 días a 2 semanas luego del parto. Las recidivas no son frecuentes en próximas

gestas, postparto, ni con la toma de anticonceptivos orales, pero se refieren casos de recurrencias de presentación temprana y con clínica leve en pacientes con embarazos múltiples. El pronóstico para el feto y su madre es favorable, pero el prurito puede ser intratable.^{2, 7, 8, 11, 15, 19, 21, 25}

Fisiopatogenia

La etiología de EPE es desconocida, existen numerosas teorías sobre los factores que contribuyen a su patogénesis. Se ha postulado una reactividad alterada del sistema inmune materno, ya que en embarazos múltiples ésta dermatosis puede verse exagerada. El hecho de que la enfermedad no recurra en siguientes embarazos sugiere el desarrollo de una tolerancia del sistema inmune. Se trataría de una enfermedad autoinmune, ya que si bien la IFD generalmente es negativa, se han demostrado depósitos perivasculares de IgM, IgA y C₃ en algunos pacientes. En la histopatología a menudo se observan infiltrados linfocitario perivascular y la inmunohistoquímica demuestra que estos infiltrados están compuestos por linfocitos T helper. Todo esto indicaría que existe una reacción de hipersensibilidad del sistema inmune cutáneo contra antígenos maternos y/o fetales desconocidos. Nelson y col sugirieron que células del feto podrían migrar a la piel materna durante el tercer trimestre, ya que en éste período, gracias al aumento del estiramiento abdominal, se incrementa la permeabilidad vascular, desencadenado así, una erupción cutánea alérgica al ADN fetal quimérico, en pacientes susceptibles. En algunos estudios se obtuvo una asociación entre EPE y fetos masculinos con una relación 2:1. Se detectó ADN masculino en la unión dermoepidérmica, se cree que se asociaría al desarrollo del desorden cutáneo.^{7, 11, 32-34}

Se propusieron como posibles desencadenantes alteraciones hormonales. Las hormonas sexuales cumplirían un rol importante ya que los embarazos múltiples se asocian con niveles elevados de estrógeno y progesterona.^{7, 9, 32-35}

Se ha demostrado que la progesterona podría agravar el proceso inflamatorio a nivel cutáneo, incluso se verificó un aumento de la inmunorreactividad del receptor de progesterona en las lesiones de EPE. La hipótesis de que una sustancia producida por la placenta podría inducir la proliferación de fibroblastos en la piel materna, no ha sido probada.^{7, 9, 32-35}

Numerosos estudios afirman que EPE puede desarrollarse como consecuencia de un daño en el tejido conectivo, dentro de las estrías, lugar en que la erupción se inicia. El aumento de peso materno y de su producto producido durante el tercer trimestre, sería más severo aún en embarazos múltiples. Dado que los mismos tienen mayor predisposición a desarrollar la erupción polimorfa del embarazo, el estiramiento de la pared abdominal o una reacción a esta, jugaría un rol en la etiología de esta

dermatosis. En pacientes primigrávidas el rápido estiramiento de la pared abdominal ocasionaría un daño en el tejido conectivo, llevando a la conversión de moléculas no antigénicas en antigénicas, las cuales desencadenarían una reacción inmunitaria materna a estímulos que antes no eran antigénicos, dando como resultado cambios inflamatorios cutáneos. El aumento de células CD1a en el infiltrado inflamatorio podría confirmar la teoría de que estructuras previamente inertes desarrollen un carácter antigénico y todo esto desencadene el proceso inflamatorio.^{3, 7-10, 12, 13, 32, 33}

Clínica

Se caracteriza por la aparición súbita de pápulas eritematosas, en ocasiones urticarianas sobre las estrías, que luego coalescen en placas, que se desarrollan simétricamente en el abdomen, las pápulas miden entre 1-2 mm de diámetro, están rodeadas de un halo pálido y son negativas a la vitropresión. (Foto 1) Posteriormente, con el avance de la enfermedad, más del 50% de los pacientes desarrollan características polimorfas; en el 20% de los casos se pueden observar lesiones en diana (Foto2), en el 18% lesiones anulares o de bordes policíclicos. El prurito aumenta a medida que progresa la erupción y se localiza en las lesiones, que ocasionalmente son tan edematosas que pueden semejar papulovesículas.^{7-11, 19, 30}

Inicialmente en las dos terceras partes de los casos, las lesiones se ubican sobre las estrías de la región baja del abdomen, respetando el área umbilical, hecho que lo diferencia del Herpes gestacional, que si lo compromete. Frecuentemente las lesiones permanecen localizadas en este sitio, pero en algunos casos, luego de días puede extenderse rápidamente a muslos, nalgas, flancos, mamas, espalda, tórax y brazos. Existen tres casos publicados con localización exclusiva en las piernas.^{35, 36} Generalmente respeta mucosas, cara, piel por encima de las mamas, palmas y plantas; puede presentarse con distribución fotosensible. En la mayoría de los casos, cuando la erupción resuelve, se observa una fina descamación residual, dando un aspecto eccematoso. No se registran cambios pigmentarios postinflamatorios ni cicatrices.^{2, 4, 8, 10, 11}

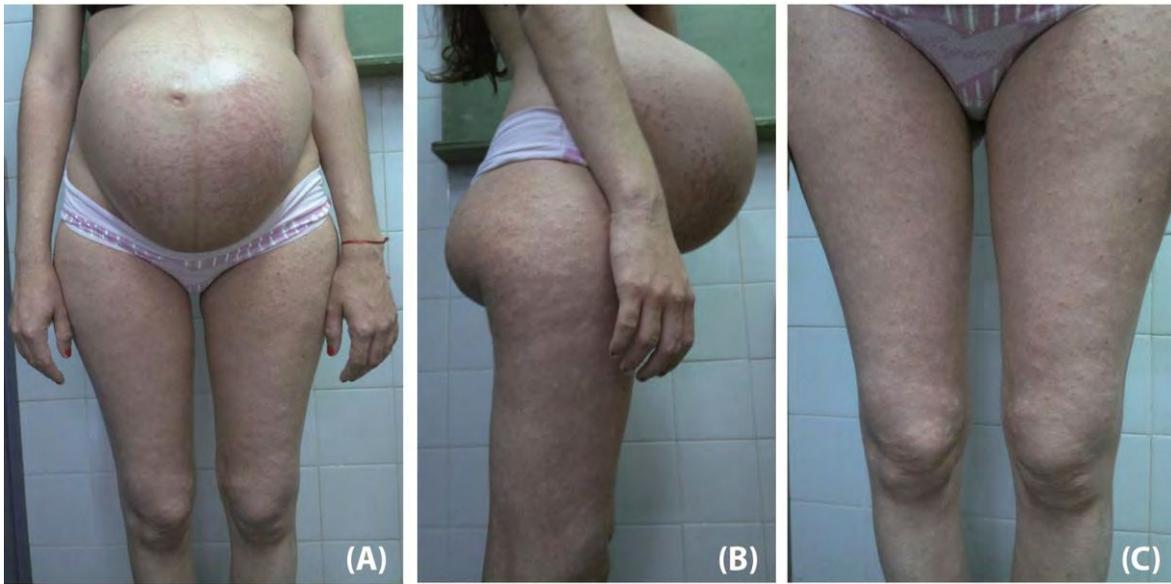


Foto 1. A, B y C: Pápulas milimétricas eritematosas rodeadas de un halo pálido, ubicadas sobre estrías de abdomen, muslos, glúteos y antebrazos en gestante de 38 semanas.



Foto 2. A, y B: Pápulas urticarianas, simil eritema multiforme, ubicadas sobre estrías abdominales y muslos en una paciente que cursa la semana 36 de su embarazo. C: Se observan a mayor aumento placas simil eritema multiforme.

Diagnóstico

Se realiza diagnóstico por exclusión, ya que la *EPE* es una entidad mal definida debido a la variabilidad clínica con que se presenta, la falta de características diagnósticas patognomónicas y falta de anormalidades en el laboratorio. Tanto los estudios de laboratorio de rutina, niveles urinarios de gonadotrofina coriónica humana, VDRL y niveles séricos de estrógeno y progesterona son normales y sirven para diferenciar otras dermatosis.^{7, 9, 19}

En casos dudosos se debe realizar estudio histopatológico y de inmunofluorescencia para descartar *Herpes Gestacional*. Los hallazgos histopatológicos son inespecíficos y varían en función del estadio clínico de la erupción. Se describen dos subtipos en función de la localización del infiltrado, el *patrón superficial* consiste en un infiltrado linfocitario perivascular asociado a edema de dermis papilar en estadios tempranos. En biopsias de estadios avanzados la epidermis muestra focos de espongirosis, leve acantosis, paraqueratosis irregular, exocitosis de eosinófilos e hiperqueratosis. El *patrón profundo* se caracteriza por un infiltrado perivascular e intersticial en dermis media compuesto por linfocitos, histiocitos y eosinófilos; en algunos casos el número de eosinófilos puede ser tan llamativo que es difícil diferenciarlo de la forma pre-ampollar del Herpes Gestacional. La dermis papilar se encuentra edematosa, pudiendo llevar a la formación de vesículas subepidérmicas, la epidermis esta respetada.^{7, 8, 11, 14}

Las inmunofluorescencias directa e indirecta son negativas. En algunos casos se han observado hallazgos ambivalentes en la IFD como un mínimo depósito granular o lineal de C₃, Ig M o IgA a lo largo de la membrana basal o rodeando la pared de vasos sanguíneos.^{7, 14, 24, 37}

Diagnósticos Diferenciales

Los principales diagnósticos diferenciales corresponden a farmacodermias, escabiosis, eritema tóxico de origen viral, dermatitis atópica, dermatitis de contacto, pitiriasis rosada, foliculitis pruriginosa del embarazo de la cual se diferencia por la histopatología y carecer de lesiones foliculares, prurigo del embarazo que comienza en los primeros meses del embarazo, carece de lesiones urticariformes y puede recurrir con los embarazos; colestasis intrahepática con niveles elevados de ácidos biliares, ausencia de lesión primaria y recurrencia con los embarazos; eritema multiforme y el Herpes Gestacional del cual solo se diferencia por la ausencia de ampollas, respetar el área periumbilical y una IFD negativa.^{4, 7, 11, 14, 30, 32}

Tratamiento

La terapéutica varía en función de la severidad de los síntomas. En casos leves se realiza tratamiento sintomático con emolientes, lociones antipruriginosas y antihistamínicos sistémicos como cetirizina o loratadina. En algunos pacientes es necesario el uso de corticoides tópicos de potencia media como mometasona o betametasona, dos veces por día, para disminuir el prurito. En casos de prurito severo, se puede manejar de forma segura con corticoides orales a dosis de 30-40mg por 7 a 14 días en descenso. Otra opción para casos severos de EPE es la fototerapia UVB. En casos severos y con mala respuesta a la terapéutica se ha propuesto la provocación del parto por cesárea, esta medida es discutida.^{7, 8, 11, 30}

2-DERMATOSIS ASOCIADAS CON RIESGO FETAL EN EL EMBARAZO



2.1-PENFIGOIDE GESTACIONAL

El *Penfigoide Gestacional (PG)* o *Herpes Gestacional (HG)* es una dermatosis vesico-ampollar subepidérmica de etiología desconocida, considerada de origen autoinmune.⁶ Ocurre exclusivamente durante el embarazo, puerperio o en presencia de tejido trofoblástico; es clínicamente relevante ya que acarrea riesgo para la madre y su niño. Comparte características clínicas, histológicas e inmunológicas con el Penfigoide ampollar, lo que sugiere que estas dos entidades están relacionadas; pero actualmente se la clasifica como parte de las dermatosis específicas del embarazo y dentro de este grupo es la de menor frecuencia, pero la mejor caracterizada.^{7, 30, 38, 39}

Esta erupción fue descrita por primera vez en 1811 por Bunel, en 1867 Wilson describió algunos casos denominándolos "herpes circinatus bullosus seu gestationis". En 1872 Milton utiliza por primera vez el término "Herpes Gestacional", que aludía a las características morfológicas herpetiformes de las ampollas, si bien no se trataba de una enfermedad viral. Con el uso del laboratorio, microscopía electrónica e inmunofluorescencia se identifica la ultraestructura y modo de producción de esta patología, y se demuestra una relación estrecha con el Penfigoide Ampollar. En 1982 Holmes y Black proponen el nombre "Penfigoide Gestacional", termino preferido en Reino Unido y Europa a diferencia de EEUU donde continúan denominándolo Herpes Gestacional.^{7, 40}

El PG fue considerado anteriormente como una variante de Pénfigo, de Dermatitis Herpetiforme y Eritema Multiforme, incluso como una reacción alérgica al producto de la concepción.⁷

Epidemiología

Afecta a mujeres en edad fértil de entre de entre 16 a 39 años de edad. La incidencia exacta es desconocida varía entre 1/1.700 a 1/50000, y difiere en función de la geografía, en EEUU afecta a 1/50000 embarazos mientras que en el Reino Unido 1/40000. Generalmente se presenta en el segundo o tercer trimestre del embarazo (alrededor de la semana 21), pero puede aparecer en el primer trimestre en el 18%,¹⁹ o presentarse por primera vez en el postparto inmediato en un 10-25%. No se relaciona exclusivamente con el primer embarazo, se asocia con mola hidatidiforme, tumor trofoblástico y coriocarcinoma. En estos casos, que el PG tiene un origen paraneoplásico y el curso de la dermatosis es paralelo al de la neoplasia.^{7, 30, 40-42}

En alrededor de un 90% el PG, tiende a recurrir en próximas gestas, aunque se registran casos de embarazos sin PG, llamados “salteados” en un 5 a 8%, esto ocurre cuando hay cambios en la paternidad o cuando la madre y el feto comparten idénticos antígenos HLA. Cuando recurre, el PG comienza más temprano, tiene una duración más prolongada y presenta un cuadro clínico más severo que en el embarazo anterior.^{7, 30, 40-42}

Las lesiones generalmente resuelven luego del parto, pero pueden existir rebrotes desde las dos semanas hasta doce años luego del parto y estos pueden ser espontáneos o asociados a toma de anticonceptivos orales (ACO) en el 25-50%, durante la ovulación o primeros períodos menstruales en un 12%-64%.³⁰ Las recurrencias asociadas a los ACO comienzan luego de días a semanas del inicio de su toma, y desaparecen con la suspensión de dicho fármaco, por lo tanto, se cree que los estrógenos tienen propiedades estimuladoras del sistema inmune; debido a esto los ACO se encuentran contraindicados en mujeres con antecedentes de HG. Estas características proporcionan una evidencia adicional de que los factores hormonales son importantes en la patogénesis de la enfermedad.^{38, 39}

En el 75% de los casos existe una resolución espontánea en las últimas semanas de gestación, pero en el 75-80% se acompaña de un brote durante el parto o inmediatamente luego de que éste se produce. La progesterona pareciera tener efectos inmunosupresores similares a los corticoides, ya que disminuye la producción de anticuerpos, sus efectos podrían explicar las variaciones de severidad del PG que ocurren durante el embarazo. En las últimas semanas, cuando los niveles de progesterona son elevados, se registra una remisión de la dermatosis, mientras que en el post-parto, donde se observa una caída de los niveles de ésta hormona, existe un

rebrote. Los niveles de progesterona también caen en el premenstruo, lo que explicaría los brotes relacionados con éste período. La lactancia materna, en algunas publicaciones, se asocia a una duración más corta del cuadro. Se ha especulado acerca de que el aumento de los niveles séricos de prolactina desencadenados por la succión, estimula mecanismos inmunes supresores.^{7, 30, 38, 43, 44}

Se observa la presencia de antígenos del CMH-II en pacientes con PG, HLA-DR3 en el 60 a 80%, HLA-D4 en el 50% y en un 45% de los casos se encuentran ambos, y con relativa frecuencia HLA-B8. Es más común en la raza blanca y solo existen reportes aislados de presentación en raza negra, esta diferencia se debe a que los pacientes de raza blanca tienen incrementada la presencia de HLA-DR3, DR4 o ambos y en la raza negra existe baja prevalencia de HLA-DR4.^{7, 38} La presencia de los antígenos HLA, confiere a las pacientes mayor susceptibilidad a contraer PG y son a su vez más propensas a desarrollar enfermedades autoinmunes.⁴³

Fisiopatogenia

EL PG es una enfermedad autoinmune que ocurre exclusivamente asociada con el embarazo o ante la presencia de tejido trofoblástico y que resulta del fracaso de la inmunidad protectora materna contra la unidad feto placentaria.⁴⁴ El embarazo como la genética (HLA) se encuentran involucrados en la patogénesis del Penfigoide ampollar.³⁸

La etiología del PG es desconocida, pero la patogénesis es similar a la del penfigoide ampollar. Es causado por un anticuerpo antimembrana basal, cuyo antígeno se localiza tanto en piel normal como en el epitelio amniótico de la placenta y del cordón umbilical, todos de origen ectodérmico. Se trata de un autoanticuerpo IgG dirigido contra el antígeno 2 del Penfigoide Ampollar o molécula de 180Kd (también llamada BPAG2, BP 180 o colágeno XVII), que pertenece a las subclases IgG₁ e IgG₃ y activan la vía clásica del complemento. El antígeno corresponde a una proteína transmembrana con su extremo N-terminal incluido dentro del componente intracelular del hemidesmosoma y su extremo C-terminal extracelular. El ectodominio de la molécula BP 180 está compuesto por 15 secuencias de colágeno alternadas con 16 dominios no colágeno (NC). El decimosexto segmento no colágeno, que es el más próximo a la membrana del queratinocito basal, se denomina NC16A (con los epitopes A1, A2, A.25, A3), y contiene el sitio inmunorreactivo.^{7, 46-51}

Los anticuerpos y linfocitos T de las pacientes con PG reconocen el epitope NC16A2 (o MCW-1). Estos linfocitos T expresan un perfil de citoquinas TH₁, y promueven la producción de autoanticuerpos del subtipo IgG₁.⁹ El antígeno BP 180 sólo se expresa después del primer trimestre del embarazo, lo que explica la cronología del debut del

PG. El inicio temprano en próximos embarazos podría explicarse por autoantígenos ya presentes en la placenta durante el primer trimestre.⁴⁵

El hemidesmosoma es una estructura que permite la adhesión entre la epidermis y la dermis, la unión del anticuerpo contra el BP 180 inicia una reacción inflamatoria, que lleva a la formación de ampollas subepidérmicas. Anticuerpos circulantes contra BP180 se unen tanto a la unión dermoepidérmica como al amnios el cual tiene presente dicho antígeno en su superficie. Los anticuerpos unidos a la membrana basal, causan la activación de la vía clásica del complemento, esto genera quimioatracción de eosinófilos y su posterior desgranulación producto de la cual se disuelve la unión dermo-epidérmica.^{7, 46-51}

Una menor proporción, alrededor del 10% de la respuesta inmune, está dirigida contra el antígeno 1 del Penfigoide ampollar (BPAG1, moléculas de 230Kd o BP 230). El rol patogénico exacto no es del todo claro, ya que ésta molécula se encuentra localizado en la porción intracelular del hemidesmosoma, por lo tanto, no estaría expuesta al sistema inmunológico; se produciría secundariamente al daño originado en la membrana basal.⁵⁰

Existe una hipótesis que afirma que el sitio del primer evento inmunológico no es la piel, sino la placenta,⁸ esto se fundamenta en que se ha encontrado expresión aberrante de moléculas de CMH-II en la membrana amniótica de pacientes con PG. El estroma de las vellosidades corionicas adyacente a la decidua materna, no se encuentra tan protegido del sistema inmune materno como el resto del compartimiento fetal. Las moléculas del antígeno 2 del PA placentarios son presentadas al sistema inmune materno, asociado a moléculas anormales de CMH II de origen paterno,⁹ las cuales desencadenarían la producción de autoanticuerpos, que mas tarde, originaría una reacción cruzada con antígenos cutáneos, ocurriría únicamente en el PG. Las manifestaciones cutáneas serían el resultado de una reactividad cruzada entre antígenos placentarios y antígenos cutáneos homologos.^{11, 38, 47, 51}

Los antígenos paternos juegan un rol importante en el desarrollo de ésta patología. Se ha encontrado una incidencia aumentada (50%) de PG en las pacientes con parejas portadoras de HLA-DR2. Dicha incidencia sería más pronunciada en la combinación de antígenos HLADR3/DR4.³⁸

Clínica

La erupción presenta un cuadro de inicio alternante, con exacerbaciones y remisiones durante el curso de la gestación, en el 75% se produce un brote durante el parto o

post-parto inmediato y menos frecuentemente antes de la menstruación o luego de la toma de ACO.^{40, 42}

El prurito intenso, en ocasiones, puede preceder a la aparición de lesiones en 1-4 semanas.⁴² Clínicamente el PG se caracteriza por una erupción pápulo-vesicular polimorfa de inicio súbito o gradual,³⁰ marcadamente pruriginosa y en ocasiones dolorosa que se ubica simétricamente al inicio, en el abdomen. (Foto 3) En el 50-87% de los casos presenta compromiso periumbilical; y más tarde progresa centrífugamente a las extremidades incluyendo brazos, piernas y tronco. El resto de los pacientes presentan lesiones típicas pero con un patrón de distribución atípico, y se localizan en extremidades, palmas y plantas.^{11, 13}

En casos leves es localizada y se manifiesta con algunas pápulas y placas pruriginosas de pequeño tamaño. Generalmente respeta palmas, plantas, el rostro y las membranas mucosas, con una frecuencia mayor al 20% en mucosa oral y un 10% en rostro;¹³ en manos y pies puede adoptar un aspecto dishidrosiforme. Las lesiones varían desde pápulas eritematoedematosas y placas urticarianas al inicio, luego vesículas confluentes y en 1-2 semanas aparecen grandes ampollas tensas. Las vesículas nuevas muestran tendencia a la agrupación anular, originando placas policiclicas. Las ampollas pueden presentarse sobre piel sana o sobre placas urticarianas y pueden tener contenido claro o hemático, al romperse dejan erosiones cubiertas de costras amarillentas o hemorrágicas que curan sin cicatriz, originando hiperpigmentación residual.^{7, 40, 42} El abdomen no es necesariamente el sitio de mayor compromiso, y las ampollas no están presentes en todos los casos.⁴⁹

El PG se puede asociar a síntomas sistémicos como cefaleas, náuseas, astenia, adinamia, hipertermia y equivalentes febriles, así como ansiedad debido al intenso prurito, todos estos síntomas pueden preceder al cuadro clínico.¹⁰ La duración media de la enfermedad después de la finalización de la gestación es de 4 semanas para la erupción ampollar y 14-60 semanas para la desaparición del componente urticariano, se refieren casos excepcionales de evolución más prolongada.^{7, 40, 43}



Foto 3. A, B y D: Placas urticariformes localizadas en abdomen, muslos y piernas, de paciente cursando puerperio inmediato, luego de cesárea programada. C: Placas urticarianas, vesículas y ampollas en pie y pierna derecha de la misma pacientes.

Diagnóstico

El diagnóstico se realiza mediante a la clínica, histopatología e inmunofluorescencia.

Laboratorio: Los estudios de laboratorio de rutina son normales, en un 50% de los casos se constata esoinofilia periférica.^{9, 30} Existe discordancia acerca del concepto de aumento de estos valores, de acuerdo a la gravedad de la enfermedad. Puede observarse un aumento de la eritrosedimentación así como reactantes de fase aguda, elevación de los niveles de inmunoglobulinas y los anticuerpos anti-tiroideos y anti-célula parietal gástrica pueden ser positivos.^{7, 40}

Histopatología: A la microscopía óptica con hematoxilina y eosina se observa en el estadio prebulloso espongiosis eosinofílica, vesículas espongióticas y la dermis papilar se encuentra edematosa, en estadios avanzados adopta una disposición en forma de lágrima invertida, rodeada de un infiltrado perivascular compuesto por linfocitos, histiocitos y eosinófilos que son característicos. En ocasiones se puede observar necrosis de células basales lo cual obliga a diferenciarlo del eritema multiforme.^{11, 38} En el estadio bulloso se observan ampollas subepidérmicas⁸, éstas poseen un gran número de eosinófilos en su cavidad.^{30, 51}

Inmunofluorescencia: En la **IFD** se observa un depósito lineal de C₃ a lo largo de la membrana basal en el 100% de los casos. La toma de muestra se debe realizar de lesiones urticarianas y si existen ampollas de la piel perilesional, este método es el gold standard para realizar el diagnóstico de PG. En un 25% a 50% de los casos se observan depósitos lineales de IgG, y menos frecuentemente IgM, IgA y algunos componentes de la vía alterna del complemento. Cuando se utilizan anticuerpos monoclonales, se demuestra el depósito de IgG₁ a lo largo de la MB en todos los pacientes. También se pueden observar éstos depósitos a lo largo de la membrana basal del epitelio amniótico así como en la piel de neonatos de madres afectadas, los cuales pueden o no presentar lesiones ampollares. La positividad de la IFD puede durar de 6 meses a 4 años después de la remisión clínica de la enfermedad.^{7, 38, 42}

La **IFI** detecta anticuerpos IgG circulantes contra la membrana basal sólo en ocasiones (25%), esto refleja la falta de sensibilidad de la técnica,²⁵ con el agregado de complemento o anticuerpo monoclonales dirigidos contra la IgG se detecta esta inmunoglobulina en aproximadamente el 100% de los casos, los títulos de anticuerpos no se correlacionan con la actividad de la enfermedad. La IFI no distingue entre la reactividad hacia el antígeno de 180Kd o 230Kd, los cuales representan los principales antígenos del PA.^{38, 42, 52} En piel separada con sal (1 molar de NaCl), al realizar IFI se observan anticuerpos IgG unidos en el polo inferior de los queratinocitos basales, esto es similar a lo que ocurre en el PA.⁴³

ELISA: Observa anticuerpos IgG circulantes, para esto se utiliza una proteína recombinante correspondiente al dominio NC16A del antígeno BP180 (ELISA BP 180-NC16A) es sensible en un 93% y específica en el 96% para el diagnóstico de PG y también PA. Actualmente ha reemplazado a la inmunofluorescencia.

La severidad del PG puede correlacionarse con los títulos de los auto-anticuerpos detectados por ELISA,^{38 42 49} que es útil para el diagnóstico y diferenciación con otras dermatosis pruriginosas del embarazo. Dado que ELISA es una técnica cuantitativa es posible establecer una correlación entre los niveles séricos del anticuerpo anti-BP180 y la actividad de la enfermedad, se considera un buen método para monitorear la actividad de la enfermedad y evaluar la eficacia del tratamiento.^{3 12}

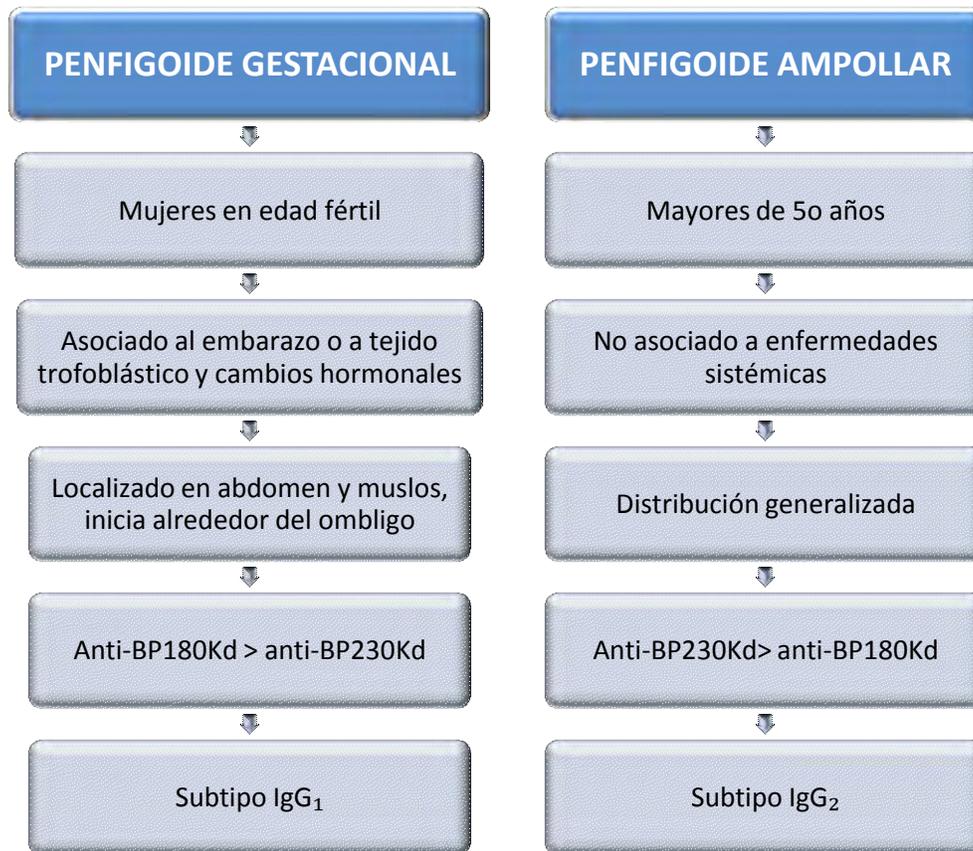
Inmunoblotting: Se observan anticuerpos circulantes de tipo IgG, positivos en un 93% de los casos en las bandas de proteínas 180Kd y/o 230Kd.^{42 43}

Microscopía electrónica: Los depósitos de IgG y C₃ se localizan en la lámina lúcida de la membrana basal, justo por debajo de la membrana plasmática de los queratinocitos basales.³⁸

Diagnósticos diferenciales

Entre los diagnósticos diferenciales más importantes, principalmente en el estadio prebuloso se encuentra la EPE, que sólo se diferencia del PG por la IFD y ELISA. Otros diagnósticos serían el resto de las dermatosis específicas del embarazo, Penfigoide ampollar, Penfigoide cicatrizal, Impétigo Herpetiforme, dermatosis Ig A lineal, LES ampollar, Dermatitis alérgica por contacto, erupciones medicamentosas, Eritema Multiforme, Urticaria aguda, enfermedad de Düring, Varicela, síndrome de Sweet, escabiosis.^{1 39 51}

Existen muchas similitudes clínicas, histopatológicas e inmunológicas entre el Penfigoide Gestacional y el Penfigoide Ampollar que también puede presentarse durante el embarazo, hecho que llevó a Holmes y Black en 1982 a sugerir que se debería denominar “Penfigoide Gestacional”, a la entidad conocida hasta ese entonces como “Herpes Gestacional”. Las lesiones son clínicamente similares, se observa una excelente respuesta a la corticoideoterapia, la histopatología e inmunofluorescencia son indistinguibles.^{7 43} Las diferencias entre ambas entidades se describen a continuación:



Complicaciones

No se ha documentado aumento de la morbimortalidad materna. Las mujeres que se hallan bajo tratamiento sistémico con corticoides tienen un ligero riesgo de hipertensión. Las pacientes y sus familiares con PG tienen 10% más probabilidad de presentar enfermedad de Graves y una incidencia aumentada de tiroiditis autoinmune o anemia perniciosa. Se ha asociado con alopecia areata, vitíligo, trombocitopenia autoinmune y colitis ulcerosa, pero podrían ser solo coincidencias. La frecuente asociación de HLA-DR3 y DR4 entre las pacientes con PG, enfermedad de Graves, anemia perniciosa y otras enfermedades autoinmunes, podría explicar la susceptibilidad genética de estas enfermedades y la frecuente coincidencia entre ellas.

30, 38, 39

El 5-10% de los neonatos pueden llegar a presentar lesiones ampollares, debido a la transferencia pasiva transplacentaria de anticuerpos maternos. Las lesiones generalmente son leves, toman la forma de eritema o placas urticarianas y raramente se presenta con lesiones ampollares.⁴³ Existen casos con enfermedad subclínica, en los cuales la clínica es negativa y la IFD positiva.¹¹

Debido a que el recién nacido cuenta con un sistema inmune inmaduro, existen riesgos de sobreinfección cutánea que en ocasiones puede progresar a una sepsis. Las lesiones resuelven espontáneamente en pocas semanas, luego que se negativizan los niveles séricos de dichos anticuerpos.^{30, 38, 39}

El PG se asocia con mayor riesgo de recién nacidos pretérmino y de bajo peso para la edad gestacional, se cree que estas complicaciones son debidas a una insuficiencia placentaria de bajo grado; un estudio prospectivo realizado en Oulu, Finlandia señala que es rara la disfunción placentaria.⁵³ No se ha observado aumento de la morbimortalidad fetal en la era postcorticoidea, ni riesgo de insuficiencia suprarrenal, aunque se refieren casos de fetos con hemorragia cerebral.³⁰ Por todo esto, es importante que el ginecólogo, obstetra, pediatra y dermatólogo monitoricen de cerca el embarazo y observen la curva de crecimiento y desarrollo fetal, en especial en casos donde la madre este bajo tratamiento con corticoides orales.^{30, 38, 39}

Tratamiento

La terapéutica está enfocada hacia disminuir el prurito, prevenir la formación de ampollas y evitar la sobreinfección, para ello se deben considerar los riesgos y beneficios de la unidad materno-fetal. En casos leves con lesiones urticariformes o en las exacerbaciones menstruales sin ampollas, puede responder correctamente con corticoides tópicos de alta potencia y emolientes, asociado a antihistamínicos orales. En los casos graves con un compromiso cutáneo mayor al 10%, se necesita iniciar tratamiento con corticoides orales, con dosis de 0,5mg/kg/día, generalmente se inicia con 20-40 mg de prednisolona y no debe exceder los 80mg, excepto en casos severos en los que se han utilizado hasta 180mg/día. Las dosis se deben descender o discontinuar en el correr del embarazo, pero se deben incrementar o reiniciar en el momento del parto para evitar un rebrote.^{38, 40, 44, 54}

En casos refractarios o ante efectos adversos importantes a los corticoides y sólo en el postparto, como segunda línea, se utilizan: ciclofosfamida, ciclosporina, dapsona, sulfapiridina, piridoxina, minociclina mas nicotinamida, oro, azatioprina y metotrexato, ninguno de ellos parece ser completamente efectivo y seguro para el feto y están contraindicados en mujeres que amamantan, solo la ciclosporina puede usarse antes del parto. La ooforectomía química con goserelina (análogo de la hormona liberadora de gonadotrofinas) o ritodrina (fármaco β -agonista utilizado para detener la amenaza de parto) pueden ser prometedores en casos recalcitrantes. Ha sido efectivo el uso inmunoglobulina en combinación con ciclosporina o azatioprina⁵⁵ y en casos crónicos el uso de plasmaferesis. A pesar de que la plasmaferesis, azatioprina, ciclofosfamida, ciclosporina y dapsona son beneficiosos, tienen efectos adversos potenciales, pero puede ser considerado su uso en casos severos si se realiza

monitoreo fetal.^{7, 38, 40} Recientemente, el Rituximab se ha utilizado en el manejo de casos severos y persistentes.⁴⁴ En casos refractarios se puede optar por adelantar el parto.⁷ En PG asociado a coriocarcinoma el metotrexato es de elección.¹⁴

2.2-COLESTASIS INTRAHEPÁTICA DEL EMBARAZO

La *Colestasis intrahepática del embarazo (CIE)* es un enfermedad hepática exclusiva del embarazo, pruriginosa, reversible y de causa desconocida, asociada a niveles séricos elevados de ácidos biliares en la sangre materna y fetal, que conlleva a un aumento de la morbimortalidad de este último.⁵⁶ Ha recibido distintas denominaciones a través de los años, los términos Ictericia del embarazo, Ictericia idiopática del embarazo, Ictericia recurrente del embarazo, Pruritus gravidarum, Hepatopatía obstétrica, Hepatopatía gestacional o Colestasis obstétrica se refieren a la misma entidad clínica, la CIE y se caracterizan por prurito con o sin ictericia debido a colestasis hepática.^{56, 57}

Fue descrita por primera vez en 1883 por Ahlfeld como ictericia recurrente del embarazo que se resolvía luego del parto, este autor no menciona al prurito. En 1907 Keher asocia esta enfermedad con prurito intratable que perdura hasta el parto y recurre en próximas gestas. Más tarde Arfwedson, Svanborg y Thorling se referían a esta enfermedad como una colestasis reversible y no fatal que ocurría en mujeres genéticamente predispuestas.^{7, 56} Recientemente se la ha clasificado dentro de las *Dermatosis específicas del embarazo*, es importante el diagnóstico temprano de esta entidad para minimizar las posibles complicaciones fetales.⁴

Actualmente se la define como un desorden colestático caracterizado por prurito que se inicia en el tercer trimestre del embarazo, asociado a anomalías en la función hepática en ausencia de otras enfermedades hepáticas, en el que las lesiones cutáneas son secundarias al rascado, e involucran en el postparto. Tiende a recurrir en próximas gestas y se produce en mujeres genéticamente predispuestas, como resultado de alteraciones en la excreción de ácidos biliares por el efecto de estrógenos y progesterona.^{7, 56, 58}

Epidemiología

La CIE comienza en aproximadamente 80% entre el segundo y tercer trimestre del embarazo.^{7, 56} Los síntomas y anomalías bioquímicas desaparecen luego de 2-4 semanas del parto sin dejar secuelas en la madre. Recurre en un 60-70% de los siguientes embarazos con una severidad variable, y con el uso de medicamentos que contengan estrógenos.⁵⁷ Es más frecuente en invierno, en embarazos gemelares 20-

22% o múltiples, en embarazos obtenidos por fertilización *in vitro*, mujeres con antecedente de haber padecido la enfermedad en embarazos previos, mayores de 35 años y en pacientes seropositivas para el Virus de la Hepatitis C (VHC) en las cuales la enfermedad parece comenzar más temprano.^{7, 56, 58, 59} En el 50% de los casos existe historia familiar, se ha propuesto una herencia mendeliana dominante, asociada a antígenos HLA, haplotipos A31 y B8.^{7, 57} Generalmente existe antecedente de prurito en un embarazo previo o luego de la toma de ACO, por lo que éstos están contraindicados.⁶⁰

La CIE se observa en casi todas las razas, pero existe una variación geográfica en su incidencia del 0,02 a un 2,4% de los embarazos en relación a factores ambientales y nutricionales como el déficit de selenio. Antes de 1975 la incidencia era mayor en países de Sudamérica como Chile y Bolivia, alrededor del 14 % de todos los embarazos, principalmente en indios Araucanos de Chile 24-28% e indios Aimara de Bolivia 13,9%, pero recientemente han disminuido considerablemente estos valores y se observa con una frecuencia menor al 2%; esto puede ser debido a cambios en los criterios diagnósticos o a cambios de factores ambientales y nutricionales. En países Bálticos y Escandinavos ocurre en más del 2% de todos los embarazos, mientras que en otras regiones de Europa, Asia, Canadá, EEUU y Australia la incidencia es menor al 1%.^{7, 11, 56, 58}

Fisiopatogenia

La etiología de la CIE es aún desconocida. El embarazo es considerado un estado que predispone a la colestasis, en el cual la combinación de factores genéticos, ambientales, nutricionales y hormonales determina la aparición clínica de la enfermedad.^{7, 60}

El prurito en la CIE, es considerado un proceso secundario al aumento de los niveles de ácidos biliares en sangre y su depósito en piel. En estos sitios los niveles de ácidos biliares se correlaciona, según afirman algunos investigadores con la severidad del prurito, aunque se refieren casos con niveles elevados de estos, sin prurito. El mecanismo por el cual los ácidos biliares producen prurito a nivel cutáneo es desconocido. Los ácidos biliares pueden solubilizar la membrana celular por la capacidad de actuar como detergentes, liberando histamina y enzimas proteolíticas que afectan las terminales nerviosas. Otra forma de producir prurito se debe a un efecto directo en el sistema nervioso central o en las terminaciones nerviosas periféricas.⁷ A pesar de todo esto, los niveles de ácidos biliares no se correlacionan con los síntomas maternos.⁵⁶

La elevación de los niveles séricos de ácidos biliares durante el embarazo, está relacionado con la disminución de la capacidad de excreción de aniones orgánicos

como bilirrubina y ácidos biliares entre otros.⁷ Se la considera una enfermedad genéticamente heterogénea,⁵⁶ dado que se han visto involucradas mutaciones o polimorfismos de los genes ABCB11, ABCB4, ABCC2 y ATP8B1, los cuales codifican para proteínas involucradas en el transporte de ácidos biliares, aniones orgánicos como bilirrubina y aminofosfolípidos, respectivamente. La alteración en el transporte canalicular se pondría de manifiesto durante el embarazo, período durante el cual la capacidad de transporte de sustratos está excedida.^{19, 59, 61, 62}

El aumento de los niveles de estrógenos y progesterona durante este período, se encuentra asociado con una disminución en la función excretora del hígado. Distintos factores apoyan el rol de los estrógenos en la etiopatogenia de la CIE; entre los más relevantes se encuentran, la mayor frecuencia de esta patología en embarazos múltiples, ya que en estos se observan niveles aumentados de estrógeno; los síntomas suelen aparecer durante el tercer trimestre, donde se constata un pico en los niveles séricos de estrógenos y progesterona; la ingesta de anticonceptivos orales en pacientes con antecedentes personales y/o familiares CIE puede llegar a producir características clínicas similares. Los estrógenos disminuyen la actividad de los transportadores de ácidos biliares.^{56, 59, 62} y la progesterona parece tener efectos sinérgicos con los estrógenos.⁷

Niveles elevados de pregnanediol y progesterona inhiben la enzima hepática glucuronil-transferasa resultando un deterioro en la conjugación y excreción de bilirrubina, causando colestasis intrahepática y retraso en la eliminación de estrógenos, llevando todo esto a la amplificación de sus efectos. Los niveles séricos y urinarios de metabolitos de progesterona sulfatados se encuentran elevados y pueden llevar a saturar las proteínas transportadoras, mientras que los niveles de metabolitos glucuronizados no presentan variaciones. Se han descrito casos de CIE en pacientes que han recibido progesterona micronizada para prevenir abortos espontáneos. La progesterona también puede tener efectos directos por sí misma, ya que se puede unir y regular la actividad de una enzima translocasa multidroga-resistente.^{7, 61}

Se ha asociado un aumento de incidencia de CIE durante el invierno en países como Chile, Finlandia y Suecia, que presentan concomitantemente bajos niveles de selenio durante esa estación, el cual es utilizado como cofactor por la enzima glutatión peroxidasa, la cual es un poderoso antioxidante que contrarresta los efectos oxidativos de los estrógenos y ácidos biliares.^{18, 56}

Clínica

Comienza con prurito a predominio nocturno que al inicio es intermitente para luego hacerse permanente, progresa en severidad a medida que avanza el embarazo, generalmente en ausencia de lesiones cutáneas, aunque pueden verse excoriaciones

secundarias a rascado y en ocasiones lesiones símil prurigo nodular. El prurito se localiza en un primer momento en palmas de manos y plantas de pies, luego se extiende a extremidades y más tarde se generaliza. Puede acompañarse de tinte icterico de piel, mucosas y conjuntivas, luego de 2-4 semanas de iniciado el cuadro, en el 10-20% de los casos.^{7, 8, 59} Puede ser muy intenso, al punto de llevar a producir insomnio y trastornos emocionales en algunas pacientes, en casos precede a la aparición de alteraciones bioquímicas y en alrededor de tres semanas, desaparece 24-48hs luego del parto, aunque puede continuar dos semanas más.^{7, 56, 58, 62} Puede que el prurito preceda a las alteraciones bioquímicas, es por ello que ante prurito persistente, deben reiterarse las pruebas de función hepática y dosaje de ácidos biliares como inicialmente fueron considerados.⁵⁹

Los síntomas de colestásis se asocian, en el 50% de los casos con náuseas, malestar general, dolor abdominal en hipocondrio derecho, irritabilidad, heces pálidas, orina oscura y esteatorrea por mala absorción de grasas, por déficit de ácidos biliares en el intestino. Esto último acarrea disminución de peso y deficiencia de vitaminas liposolubles, entre ellas la vitamina K, con riesgo de hemorragia postparto en la madre y hemorragia intracraneana en el feto. Puede detectarse hepatomegalia moderada, blanda a la palpación.^{7, 56, 59, 62}

Diagnóstico

El diagnóstico se realiza por la aparición de prurito en el último trimestre del embarazo, elevación de ácidos biliares en ayunas mayor a 10 $\mu\text{mol/L}$ y de transaminasas en algunos casos, con desaparición de los síntomas espontáneamente luego de 2 a 3 semanas de producido el parto. Se deberán excluir otras patologías causantes de prurito o ictericia.^{58, 62}

Laboratorio: Las concentraciones totales de ácidos biliares en ayunas se encuentran aumentadas $>10 \mu\text{mol/L}$ y esta puede ser la única anormalidad y el indicador más sensible, ya que los estudios de rutina de función hepática son normales en un 30%. Si los niveles de ácidos biliares son $>40 \mu\text{mol/L}$ existe un riesgo aumentado de complicaciones fetales, no parece existir relación entre la severidad de los síntomas maternos y los niveles de ácidos biliares. El ácido cólico se incrementa, resultando en una elevación del índice ácido cólico/quenodesoxicólico, mientras que la relación de ácidos biliares conjugados glicina/taurina disminuye.^{8, 58, 61, 63} Los niveles de ácidos biliares pueden elevarse luego de la ingesta de alimentos, es por ello que se prefiere realizar el dosaje de estos en ayunas. No excluye el diagnóstico de CIE el hecho de encontrar niveles normales de ácidos biliares ya que estos pueden elevarse de forma intermitente.⁶⁴

Otras alteraciones en las pruebas de función hepática de menor relevancia diagnóstica son la elevación de la fosfatasa alcalina mayor de 5 a 10 veces del valor normal, aumento moderado de las bilirrubina total (no excede los 2-8mg/dl) a expensas de la forma directa y disminución de la albumina y 5-nucleotidasa. Las transaminasas generalmente se encuentran dentro de los límites normales, puede existir un incremento de 200-400 UI/L en el 20-60%, y estas se elevan antes o después de los ácidos biliares. En el 30% de los casos se observa incremento de gamma glutamil transferasa, que se asocia con gran daño hepato-celular. Se llega a constatar acentuación del incremento normal que ocurre durante la gestación, de LDL, colesterol y triglicéridos y disminución de HDL. Los estudios de coagulación pueden demostrar prolongación del tiempo de protrombina y el tiempo parcial de tromboplastina activada, reflejando el déficit de vitamina K.^{56, 59, 61-65} Las anomalías de laboratorio no corren paralelas al riesgo fetal, son útiles únicamente para confirmar ICP o descartarla.⁷

Recientemente se ha descrito una enzima la glutatión *S*- α -transferasa. Ésta es el marcador más sensible y específico de la integridad hepática en comparación con el resto de los valores que arrojan los estudios de función hepática. Es rápidamente liberado a la circulación sanguínea luego de un daño hepático agudo, por lo que se considera una herramienta para el diagnóstico temprano de la CIE.^{56, 66}

Si el prurito precede a las alteraciones en las pruebas de función hepática y a la elevación de los ácidos biliares, se deben repetir estudios bioquímicos, aunque inicialmente hayan sido normales.⁵⁹

Serología: Para descartar causas infecciosas ante un hepatograma alterado, se solicita serología para VHA, VHB, VHC, VEB, CMV.⁵⁹

Estudios de autoinmunidad: Investigación de anticuerpos anti-músculo liso y antimitocondriales que suelen presentarse negativos en este caso, permite diferenciar la CIE de la hepatitis crónica y la cirrosis biliar primaria.⁵⁹

Ecografía abdominal: No se observa dilatación de las vías biliares y el parénquima hepático es de características normales. No es necesario realizarla pero permite descartar otras patologías como colelitiasis.⁶³

Histopatología: En la biopsia cutánea los hallazgos son inespecíficos. Generalmente no es necesario realizar biopsia de tejido hepático para el diagnóstico, pero cuando se realiza se observa que la arquitectura se encuentra conservada, datos de colestasis leve con canaliculos biliares dilatados, tinción de parénquima con pigmentos biliares, trombos biliares y mínima inflamación. Todas estas anomalías son reversibles y

no acarrear ninguna disfunción ni daño estructural. Las IFD e IFI son negativas.^{7, 8, 56}
65

Diagnósticos diferenciales

Debe diferenciarse de enfermedades pruriginosas como las dermatosis específicas del embarazo, dermatitis irritativa o alérgica, escabiosis, pediculosis, hipertiroidismo, prurito de causa renal y desordenes hematológicos como enfermedad de Hodgkin y Policitemia Vera. En cuanto a enfermedades que se caracterizan por alteraciones en la función hepática en el primer trimestre debe diferenciarse de la Hiperemesis gravídica, y en el tercer trimestre de debe descartar hígado graso agudo del embarazo, preeclampsia, eclampsia, síndrome HELLP (hemólisis, elevación de enzimas hepáticas y disminución del recuento plaquetario), y en todos los trimestres, hepatitis viral, hepatitis alcohólica, hepatitis inducida por drogas, colédoco y coledocitis, estados hiperbilirrubinémicos, síndrome de Gilbert, cirrosis biliar primaria y colangitis esclerosante primaria.^{18, 19, 58, 61}

Complicaciones

El pronóstico para la madre es bueno, los síntomas y anormalidades bioquímicas desaparecen rápidamente luego del parto. Existe déficit de vitaminas liposolubles entre ellas de vitamina K, exacerbado con el empleo de colestiramina, que puede llevar a hemorragias severas luego postparto. Se observa una incidencia aumentada de coledocitis (2.7 veces) y colecistitis en madres que padecen CIE y sus familiares, se piensa que esto ocurre porque la bilis que excretan éstas pacientes puede ser litogénica, debido a un desbalance en la proporción de ácidos biliares vs colesterol. El dolor abdominal, malestar y otros síntomas constitucionales son infrecuentes, se ha sugerido emesis prolongada y severa y altas tasas de sensibilidad a drogas.^{7, 56, 57, 63}

La CIH está asociada a partos pretérmino (19-60%), bradicardia (14%), distrés respiratorio fetal intraparto o intrauterino indicado por líquido amniótico meconial (22-41%) y muerte fetal (0,4%-4,1%). Las causas de muerte antes del parto se desconocen se cree que son debidas a un efecto tóxico directo de los ácidos biliares, que pasan a la circulación fetal, contra el miocardio desencadenando arritmia, además se ha descrito que el ácido cólico aumenta la respuesta del miometrio a la oxitocina lo que explicaría la el riesgo de partos pretérmino. En la mayoría de las muertes fetales se observa la presencia de líquido meconial, el cual contiene niveles elevados de ácidos biliares, que producen vasoconstricción de los vasos coriónicos placentarios, llevando a disminución en la perfusión y oxigenación fetal. No se ha encontrado un método de vigilancia fetal que logre mejorar estos desenlaces perinatales. Los métodos de monitoreo fetal, no han sido capaces de predecir el riesgo de muerte, ya que éstos ocurren debido a hipoxia fetal aguda y no a insuficiencia placentaria crónica, se han

observado incluso muertes luego de horas de una prueba dentro de los parámetros normales. Todo esto apoya la idea de que la muerte fetal ocurre de manera súbita.⁵⁸
59 61-65

Tratamiento

Los principales objetivos del tratamiento farmacológico son aliviar los síntomas y anomalías bioquímicas en la madre y mejorar el pronóstico fetal.⁵⁸

El prurito asociado a colestasis leve responde a emolientes, baños calmantes de avena, lociones refrescantes de mentol al 2%, calamina, cremas con corticoides y otros antipruriginosos tópicos. Son importantes las medidas generales como ropa liviana de algodón, mantener la piel humectada, dieta reducida en grasas saturadas, buena hidratación y reposo. Los antihistamínicos como difenhidramina, no son efectivos como monoterapia, pero pueden ser útiles por sus efectos sedativos, deben ser ingeridos con abundante agua para evitar los efectos adversos anticolinérgicos.^{7, 10, 13, 18, 61, 65}

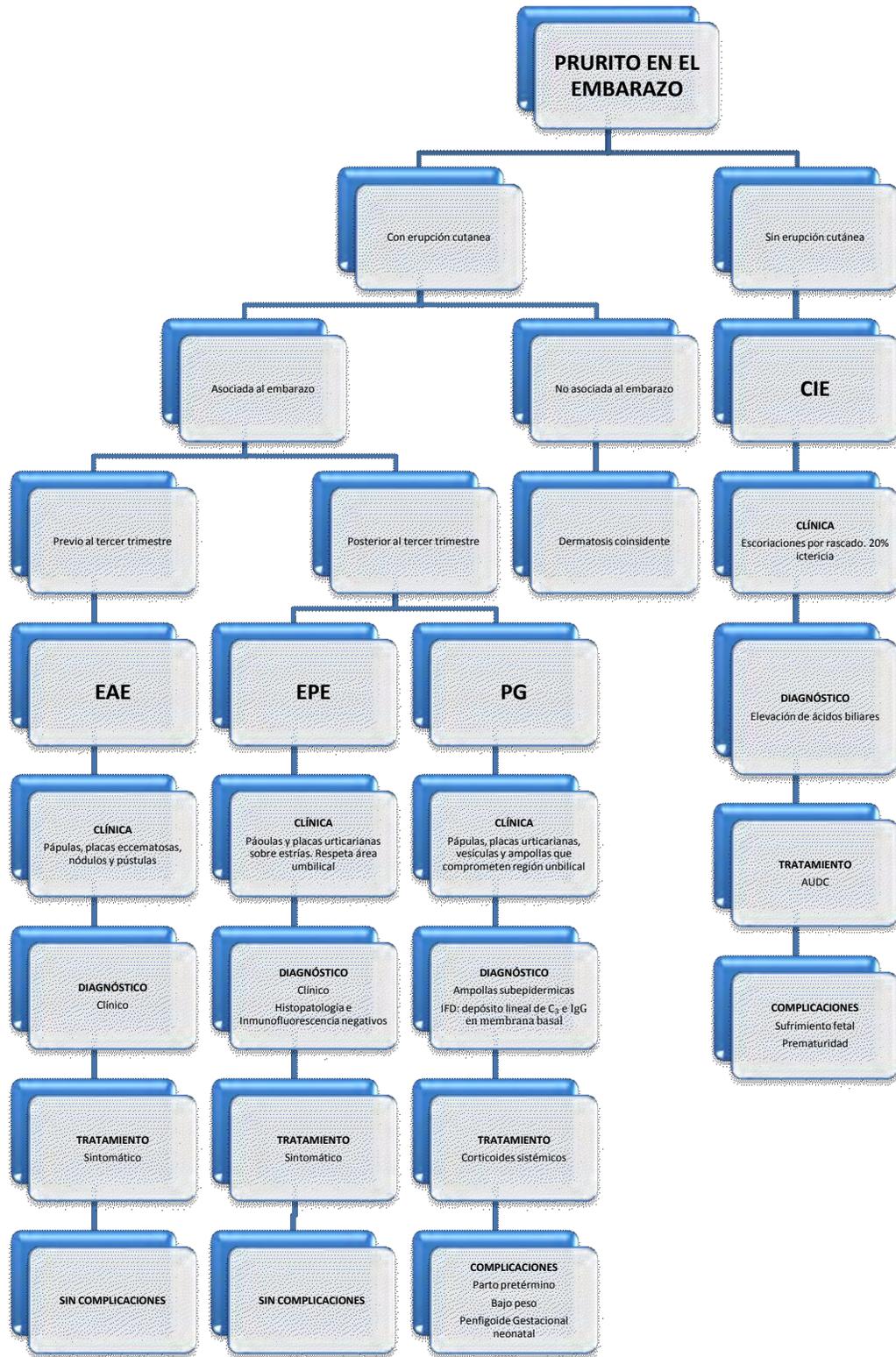
Se han empleado múltiples fármacos para controlar la CIE, entre los de menor eficacia se encuentran el Epomediol y Silymarine que son útiles en controlar el prurito leve. El carbón vegetal activado por vía oral, se une a los ácidos biliares permitiendo su excreción, su éxito es limitado. La S-Adenosyl-L-metionina (SAME) está implicada en la síntesis de fosfatidilcolina, por lo que influye en la composición y permeabilidad de las membranas celulares hepáticas y promueve la excreción biliar de los metabolitos hormonales; ha mostrado efectos beneficiosos en disminuir el prurito y alteraciones bioquímicas, combinado con ácido ursodesoxicólico es más efectivo que como monoterapia. La goma de guar es una fibra dietaria formadora de masa que aumenta la eliminación de ácidos biliares, estabiliza los niveles séricos y disminuye el prurito. Se ha encontrado que el Fenobarbital produce un aumento en la excreción de ácidos biliares en enfermedades colestásicas, debido a que promueve el catabolismo de sales biliares al estimular al sistema citocromo hepático, pero se requieren dosis altas, las cuales tienen efectos sedativos y quizás tóxicos para el feto, pudiendo llevar a distress respiratorio agudo neonatal. En casos severos puede utilizarse resinas de intercambio iónico como Colestiramina, que se une a ácidos biliares en el intestino, evitando la circulación enterohepática de estos. Se utiliza a dosis de 4 gramos dos a tres veces por día, produce una reducción de los niveles séricos de ácidos biliares en algunos pacientes, pero en casos graves puede no ser efectiva, no modifica las anomalías bioquímicas de la CIE y puede precipitar la vitamina K, llevando a una coagulopatía. La Colestiramina puede causar náuseas, distensión abdominal, constipación y cólicos intestinales. Algunos autores han tenido éxito utilizando 12mg de Dexametasona VO durante 6 días, esto lleva a la supresión de la producción de estrógenos

fetoplacentarios y disminución de prurito. Se ha utilizado la fototerapia UVB de 3 a 5 días por semana, en casos de prurito intratable, con buen resultado en algunos casos.⁷
56

El fármaco más utilizado es el Ácido Ursodesoxicólico (AUDC), actualmente el de primera línea, es un ácido biliar hidrofílico que se encuentra normalmente en bilis en bajas concentraciones. La dosis requerida ronda los 10-15mg/kg día, en dos a tres tomas diarias, durante tres semanas o hasta el nacimiento. La mayoría de las pacientes observan mejorías y disminuyen los parámetros de laboratorio en una a dos semanas posteriores al inicio del fármaco. Es seguro, no se han observado efectos adversos en el feto y es bien tolerado por la madre con la excepción de diarrea leve. Responde más rápido que la Colestiramina y tiene efecto más persistente sobre el prurito. Su efecto se ve incrementado con el uso concomitante de S-adenosilmetionina.^{7, 8, 57, 59, 62, 63} En un estudio reciente que compara la eficacia del tratamiento de CIE con AUDC y dexametasona, se observó que el AUDC, a diferencia de la segunda droga redujo significativamente los niveles de transaminasas y bilirrubina, además se vio una reducción importante del prurito y niveles de ácidos biliares en mujeres con niveles de estos últimos que excedían los 40 µmol/L.^{56, 59, 67}

Se recomienda tratar a estas pacientes en un centro de alta complejidad y realizar un manejo activo en paciente con alteraciones bioquímicas severas, para ello se debe realizar monitoreo fetal en días alternos a partir de la semana 34, evaluación semanal del volumen de líquido amniótico por ultrasonido y ofrecimiento de inducción del parto entre las 37-38 semanas de gestación, luego de producida la maduración pulmonar, se ha observado que la mayoría de los óbitos (90%), ocurren luego de esa fecha.^{18, 62, 63}

ALGORITMO DIAGNÓSTICO DE LAS DERMATOSIS ESPECÍFICAS DEL EMBARAZO 6^a 17



CONCLUSIÓN

Las *Dermatosis específicas del embarazo* representan un grupo heterogéneo, que engloba distintas dermatosis pruriginosas, que ocurren durante el embarazo o postparto inmediato, de etiología desconocida. Han sido recientemente clasificadas en cuatro subtipos: Erupción Atópica del embarazo, Erupción polimorfa del embarazo, Colestasis intrahepática y el Penfigoide gestacional. La Erupción Atópica del embarazo y la Erupción polimorfa del embarazo constituyen las condiciones más frecuente de este grupo, son dermatosis benignas y aunque pueden causar malestar en la madre, son menores. La Colestasis intrahepática y el Penfigoide gestacional, son las más infrecuentes y severas, ambas acarrearán riesgos potenciales para la madre y el feto, siendo necesario realizar una vigilancia estrecha del embarazo. El Ginecólogo, Obstetra, Gastroenterólogo como el Dermatólogo deben estar alertas ante una erupción pruriginosa en una gestante, principalmente luego del tercer trimestre del embarazo, realizar el diagnóstico temprano y tratamiento oportuno, contribuyendo a la disminución de la morbimortalidad materno-fetal.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mohamed Sukni G *et al.* Herpes Gestationis. Rev chil obstet ginecol. 2002; 67(3): 190-195.
2. Beard MP, Millington GW. Recent developments in the specific dermatoses of pregnancy. Clin Exp Dermatol. 2012 Jan; 37(1):1-4.
3. Warshauer E, Mercurio M. Update on dermatoses of pregnancy. Int J Dermatol. 2013 Jan; 52(1):6-13.
4. Bergman H, Melamed N, Koren G. Pruritus in pregnancy. Treatment of dermatoses unique to pregnancy. Canadian Family Physician. december 2013; vol 59. Pag 1290-94.
5. Allevato A. Prurito. Act Terap Dermatol 2004; 27: 336
6. Uceda ME, Guillén M. Dermatosis del embarazo. A propósito de un caso. Semergen. 2012; xxx(xx):1-5.
7. Ingber A. Obstetric Dermatology. Lebowhl M. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2009. Cap 1 Endocrine and Immunologic Alterations During Pregnancy: 1-5, Cap.11 Pruitus Gravidarum and Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy: 97-106, Cap.12 Herpes Gestationis: 111-128, Cap.16 Prurigo of pregnancy: 151-155, Cap.17 Pruritic Folliculitis of Pregnancy: 157-160, Cap.18 Pruritic Urticarial Papules and Plaques of Pregnancy 163-174.
8. Ambros-Rudolph CM. Dermatoses of pregnancy - clues to diagnosis, fetal risk and therapy. Ann Dermatol. 2011 Aug;23(3):265-75.
9. Kroupouzou G, Cohen LM: Specific dermatoses of pregnancy: an evidence-based systemic review. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188:1083-1092.
10. Sumit K, Ajay K, et al. Pregnancy and Skin. The Journal of Obstetrics and Gynecology of India. 2012 62(3): 268-275.
11. Roth M, Feier V, Cristodor P, Moguelet P. Impetigo herpetiformis with postpartum flare-up: a case report. *Acta Dermatoven APA Vol 18, 2009, No 2*
12. Warshauer E, Mercurio M. Update on dermatoses of pregnancy. Int J Dermatol. 2013 Jan;52(1):6-13.
13. Sumit Kar, Ajay Krisnan, Poonam Varma Shivkumar. Pregnancy and Skin Journal of Obstetric and Gynecology of India. 2012 62(3): 268-275.
14. Borrego Hernando L, Iglesias Díez L. Dermatosis específicas del embarazo. Actualización. *Actas Dermatosisifilogr* 2002; 93: 159-67.
15. Kroupouzou G, Cohen LM: Dermatoses of pregnancy. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45:1-22.
16. Sachdeva S, The Dermatoses of pregnancy. *Indian J Dermatol.* 2008; 53(3):103-105.
17. Ambros-Rudolph C M, Müllegge R R, Samantha A. Vaughan-Jones S A, Ker H, Black M M. 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(3), 395-404
18. Karen JK, Keltz Pomeranz M. Dermatología en Medicina General. Enfermedades y modificaciones de la piel durante el embarazo. Fitzpatrick. Buenos Aires: Panamericana 2010. 7ma edición. Tomo II, Parte 6, sección 19 cap 107: 955-962.
19. Parra V. Prurito y embarazo. *Dermatol Argent* 2009; 15(3): 178-85.
20. Mohanna S, Bravo F. DERMATOSIS DEL EMBARAZO. *Folia dermatol. Peru* 2005; 16 (3): 147-149.
21. Roth J. Manifestaciones dermatológicas del embarazo y la lactancia. *Dermatología Ibero-Americana Online.* 2010 capítulo 25.
22. Masood S *et al.* Frequency and clinical variants of specific dermatoses in third trimester of pregnancy: a study from a tertiary care centre. *Journal of the Pakistan Medical Association.* 2012; 62 (3): 244-8.

23. Naiz F *et al.* Frequency of specific dermatoses of pregnancy in a tertiary care centre hospital. *Journal of the Pakistan Association of Dermatologist.* 2013; 23(3):256-261.
24. Lehrhoff, S.; Pomeranz, M.K. Specific dermatoses of pregnancy and their treatment. *Dermatologic Therapy.* 2013; 26(4):274-284.
25. Alves GV, Nogueira Varella T C, Carmo Nogueira LS. Dermatology and pregnancy. *An Bras Dermatol.* 2005; 80(2):179-86.
26. Babalola O, Strober B E. Treatment of atopic dermatitis in pregnancy. *Dermatologic Therapy,* Vol. 26, 2013, 293–301
27. Tyler KH, *et al.* Pregnancy and dermatology therapy. *J Am Acad Dermatol.* 2013 68 (4): 663-671.
28. Fan Wen-ge, Qu Yun. Prurigo gestationis. *Chinese Medical Journal.*2010; 123(5): 638-640
29. Pedrini MF, Maskin M, Lapadula MM. Forum de residentes. Dermatoses en el embarazo. *Arch Argent Dermatol* 2007; 57(2): 83-8.
30. Cohen L.M, Kroupouzou. Signos cutáneos de las Enfermedades Sistemicas. Callen J. P., Jorizzo J. L.España: Elsevier. 2011 4ta edición. Cap 35: 339-348.
31. Kroupouzou G, Cohen L.M. Pruritic folliculitis of pregnancy. *J Am Acad Dermatol.* 2000; 43 (1) Part 1, 132-134.
32. Matz H, Orion E, Wolf R. Pruritics urticarial papules and plaques of pregnancy: Polymorphic eruption of pregnancy (PUPP) *Clinics in Dermatology.* 2006; 24: 105-108.
33. Sirikudta W, Silpa-Archa N. Polymorphic eruption of pregnancy presented with targetoid lesions: a report of two cases. *Case Rep Dermatol.* 2013 May 3;5(2):138-43.
34. Aractingi S *et al.* Fetal DNA in skin of polymorphic eruption of pregnancy. *The Lancet.* 1998; 352: 1989-1901
35. Park SY, Kim JH, Lee WS. Pruritic Urticarial Papules and Plaques of Pregnancy with Unique Distribution developing in postpartum period. *Ann Dermatol.* 2013; 25(4) 506-507.
36. Vaughan Jones SA, Hern S, Nelson-Piercy C, Sees PT, Black MM. A prospective study of 200 women with dermatoses of pregnancy correlating findings with hormonal and immunopathological profiles. *British Journal of Dermatology* 1999; 141, 71-81
37. Aronson IK *et al.* Pruritic urticarial papules and plaques of pregnancy: Clinical and immunopathologic observation in 57 patients. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 1998; 39 (6): 933-9.
38. Engineer L, Bhol K, Ahmed AR: Pemphigoid gestationis: a review. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183:483-491.
39. Shornick JK. Dermatología en Medicina General. Penfigoide gestacional. Fitzpatrick. Buenos Aires: Panamericana 2010. 7ma edición. Tomo I, Parte 2, sección 8 cap57: 490-493.
40. Lipozenčić *et al.* Pemphigoid gestationis. *Clinics in Dermatology.* 2012; 30: 51-55.
41. Al-Fouzan A-WS *et al.* Herpes gestationis (Pemphigoid gestationis). *Clinics in Dermatology.* 2006; 24: 109-112.
42. De la Cruz C y cols. Penfigoide Gestacional "Herpes gestationis". Revision a partir de un caso clínico. *Rev Chil Obstet Ginecol.* 2012; 77 (1): 64-71.
43. Yeung KH. Review on Pemphigoid Gestationis. *Hong Kong Dermatology & Venerology Bulletin.* 1998; 6(2): 4-9
44. Semkova K, Black M. Pemphigoid gestationis: Current insights into pathogenesis and treatment. *European Journal of Obstetric & Gynecology and Reproductive Biology.*2009; 145: 138-144.
45. Huilaja L *et al.* Pemphigoid gestationis autoantigen transmembrane collagen XVII, promotes the migration of cytotrophoblastic cells of placenta and is a structural component of fetal membranes. *Matrix Biology.* 2008; 27: 190-200.

46. Fuentes del Barrio *et al.* Presentación inusual de un pemfigoide gestacional. *Prog Obstet Ginecol.* 2010; 53 (6): 244-247.
47. Villegas M, Kraus EC, Usatine RP. Blisters during pregnancy just with the second husband. *The journal of family practice.* 2006; 55(11):953-956.
48. Campbell SM *et al.* Pemohigoid Gestationis: A case report and review of the literature. *Cutis.* 2011; 88: 21-26.
49. Castro LA *et al.* Clinical experience in pemphigoid gestationis: Report of 10 cases. *J AM Acad Dermatol.* 2006; 55(5): 823-8.
50. Lardonije CM *et al.* Penfigoid gestationis. *BMJ Case Report.* Feb 8, 2011. 1-4.
51. Simanovich I *et al.* Pemphigoid gestationis: new insight into pathogenesis lead to novel diagnostic tool. *Br J Obstet Gynaecol.* 2002;109: 970-976.
52. Sitaru C, Powell J, Messer G, Bröcker EB, Wojnarowska F, Zillikens D. Immunoblotting and Enzyme-Linked Immunosorbent Assay for the Diagnosis of Pemphigoid Gestationis. *Obstet Gynecol* 2004;103:757-763.
53. Huilaja L *et al.* Gestational pemphigoid: Placental morphology and function. *Acta Derm Venerol.* 2013; 93: 33-38.
54. Dahiya *et al.* Herpes Gestationis. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2009; 48 (4): 425-427.
55. Kreuter A. Intravenous immune globulin in the treatment of persistent pemphigoid gestationis. *J Am Acad Dermatol.* 2004; 51 (6): 1027-1028.
56. Geenes V, Williamson C. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *World J Gastroenterol.* 2009; 15 (17): 2049-2066.
57. Kroumpouzou G. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: what's new. *JEADV.* 2002; 16: 316-318.
58. Pusch T, Beuers U. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Orphanet Journal of Rare Diseases.* 2007; 2 (26): 1-6.
59. Arrese M. Cholestasis during pregnancy: Rare hepatic diseases unmasked by pregnancy. *Annals of Hepatology.* 2006; 5(3): 216-218.
60. Muresan *et al.* Recurrent intrahepatic cholestasis of pregnancy. A case report. *J Gastrointest Liver Dis.* 2008; 17(3): 323-325.
61. Maya Quiniones JJ, Zuñiga Lara DS, Maya Quiñones JL. Diagnóstico y manejo de la colestasis intrahepática del embarazo. Reporte de un caso y revisión de la literatura. *Acta Médica grupo ángeles.* 2013; 11(1): 17-22.
62. Cruz G. Colestasis intrahepática del embarazo: conceptos actuales. *Rev méd cient.* 2012; 25 (1): 18-23.
63. Medina Lomelí JM y col. Colestasis intrahepática del embarazo: una revisión. *Ginecol Obstet Mex.* 2012; 80 (4): 285-294.
64. Poma PA. Colestasis del Embarazo. *Rev Peru ginecol obstet.* 2013; 59: 213-224.
65. Ghosh S, Chaudhuri S. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: A comprehensive review. 2013; 58(4): 327.
66. Dann AT *et al.* Glutathion S-Transferase and liver function in intrahepatic cholestasis of pregnancy and pruritus gravidarum. *Hepatology.* 2004; 40 (6): 1406-13.
67. Glantz *et al.* Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy: a Randomized controlled trial comparing Dexamethasone and Ursodesoxicolic Acid. *Hepatology.* 2005; 42 (6): 1399-1405.