

9. Obstetricia y ginecología

M. J. CABAÑAS

M. LONGONI

N. COROMINAS

C. SAROBE

M. J. YURREBASO

A. AGUIRREZÁBAL

1 BASES FISIOLÓGICAS

Durante el embarazo, el cuerpo de la mujer experimenta una serie de cambios, tanto fisiológicos como hormonales, para asegurar el crecimiento y desarrollo del feto mientras se mantiene la homeostasia.

En la Tabla 1 se detallan los cambios más significativos.

Todos estos cambios que ocurren durante el embarazo pueden afectar a la farmacocinética y farmacodinamia de los fármacos:

- A nivel gastrointestinal, la disminución del tiempo de vaciado y la motilidad sumado al incremento del riego sanguíneo puede producir un aumento en la absorción enteral de los fármacos.
- A nivel de la piel, el aumento del riego sanguíneo incrementa la absorción de los fármacos administrados transdérmicamente.
- A nivel cardiovascular, el aumento del gasto cardíaco y el volumen sanguíneo puede incrementar

la distribución de algunos fármacos; para los hidrosolubles el aumento de agua corporal incrementará la distribución y en el caso de los liposolubles también aumentará debido al incremento de grasa en la madre.

- La disminución de la concentración de albúmina tendrá un papel importante en el caso de los fármacos que presentan una alta unión a esta proteína.
- Los cambios a nivel del sistema renal también influirán en aquellos fármacos que se eliminan por esta vía, debido al aumento de la filtración glomerular y del riego sanguíneo renal. Estos cambios harán que se produzca un aumento en el aclaramiento de estos fármacos.

Actualmente se necesitan más estudios para poder determinar la extensión de los cambios farmacocinéticos y farmacodinámicos que ocurren en el embarazo que puedan alterar la absorción, distribución, metabolismo y eliminación de los fármacos.

Tabla 1. Cambios fisiológicos y hormonales durante el embarazo⁽⁹⁾.

Órgano y Sistema	Cambios
Ojos	tumefacción del cristalino
Sistema nervioso central	trastorno del sueño
Pulmón	↑↑ capacidad inspiratoria ↓ volumen residual ↓ capacidad total pulmonar
Sistema cardiovascular	↑↑ volumen sanguíneo (40-50%) ↓ gasto cardíaco (30%) ↓ presión sanguínea
Mamas	más hinchadas, tensas y dolorosas pezones y areola mamaria más oscura aumento de tamaño
Tracto gastrointestinal	↓ motilidad intestinal (estreñimiento) ↓ secreción de ácido gástrico ↑ secreción moco gástrico alteración en la composición de la bilis alteración de las enzimas hepáticas
Sistema renal	↑ filtración glomerular (50%) glucosuria ↑ reabsorción tubular de sodio ↓ nitrógeno uréico sanguíneo ↓ creatinina sérica ↑ aclaramiento de creatinina ↓ control urinario ↓ capacidad de la vejiga
Sistema reproductor	↑ tamaño del útero
Sistema hematológico	↑ n° de hematíes ↑ n° de leucocitos ↓ concentración de albúmina
Piel	distensión de la piel (estrías) aparición de cloasma ↑ riego sanguíneo acné hiperpigmentación
Hormonal	↑ nivel de progesterona ↑ nivel de gonadotropina coriónica humana (hCG)

2 SEGURIDAD DE FÁRMACOS DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

2.1. Seguridad de fármacos durante el embarazo

La placenta es un sistema único de traspaso de sustancias. Separa la sangre de dos individuos diferentes y proporciona oxígeno y nutrientes para el feto. Los fármacos atraviesan la placenta del mismo modo que los nutrientes y por tanto es inevitable que un fármaco administrado a la madre esté presente en la sangre del feto.

2.1.1. Paso de fármacos a través de la placenta^(2,6)

a) Factores placentarios que influyen en la transferencia de fármacos

a.1) Superficie de intercambio

La superficie de las vellosidades coriales aumenta progresivamente a medida que avanza la gestación. La aproximación creciente entre las dos circulaciones, resultado de la simplificación en la barrera histológica que las separa, favorece la difusión simple de los nutrientes.

a.2) Distancia de intercambio

En la etapa embrionaria y fetal precoz, la distancia entre la sangre materna y fetal es considerable debido al abundante estroma de las vellosidades coriales y del doble estrato citotrofoblástico y sincitial, pero al final del embarazo existe sólo una simple capa de células sincitiales.

a.3) Permeabilidad

Para cada sustancia existe una constante de difusión que corresponde a la cantidad de soluto transferido por unidad de tiempo. Esta constante depende de las características de cada sustancia.

a.4) Biotransformación de fármacos

La placenta sintetiza, metaboliza y transfiere una amplia variedad de sustancias endógenas, pero también presenta capacidad de biotransformar moléculas exógenas. Como resultado,

la naturaleza de los compuestos que alcanzan al feto depende en cierta medida de las reacciones de biotransformación placentaria.

b) Características del fármaco

b.1) Tamaño de la molécula

Las sustancias de peso inferior a 500-700 daltons atraviesan la placenta fácilmente, con más rapidez cuanto más pequeño sea su peso molecular.

b.2) Ionización

Las moléculas sin carga eléctrica atraviesan la placenta con mayor facilidad que otras del mismo tamaño pero con carga.

El pH del plasma fetal casi siempre es ligeramente ácido (0,1-0,15 unidades de pH inferior al pH materno), por tanto las sustancias básicas tienden a pasar hacia el feto donde estarán ionizadas, y más estables y las ácidas quedarán en el plasma materno. Este efecto se incrementa en caso de acidosis fetal.

b.3) Liposolubilidad

Las sustancias liposolubles atraviesan la placenta con más facilidad que las hidrosolubles. Las liposolubles difunden por la membrana celular y las hidrosolubles deben filtrarse por los poros de contenido acuoso que hay entre las células. En general se ha observado que las sustancias que se absorben bien por vía oral cruzan la placenta fácilmente, y las que se administran por vía parenteral atraviesan la placenta lentamente y no alcanzan concentraciones terapéuticas fetales.

b.4) Unión a proteínas plasmáticas

Sólo las sustancias libres no unidas a proteínas plasmáticas son capaces de cruzar la placenta. La concentración plasmática de albúmina en la madre decrece a medida que avanza la gestación mientras que la concentración de albúmina fetal va aumentando. Por tanto la concentración de fármaco libre también va aumentando en la madre y tiene más capacidad de atravesar la placenta. Por otra parte, la afinidad de las proteínas fetales es menor que en el adulto y por tanto en el feto puede haber más fracción de fármaco libre.

b.5) Estereoespecificidad

Las formas naturales de los estereoisómeros se transfieren con más facilidad que el resto.

b.6) Desaminación

Hay enzimas placentarias que pueden modificar la transferencia de ciertas sustancias mediante un proceso de desaminación.

c) Perfusión placentaria

La tasa de flujo sanguíneo y umbilical aumenta progresivamente a medida que avanza la gestación. La transferencia de los fármacos no ionizados y lipofílicos, está determinada por el flujo uterino. A lo largo del embarazo el flujo va aumentando para suministrar al feto nutrientes y oxígeno a medida que va creciendo. El incremento del paso de nutrientes incrementa también el paso de fármacos.

d) Factores maternofetales

La cantidad de fármaco circulante determina la cantidad de fármaco que puede alcanzar el tejido fetal. A finales del primer trimestre es cuando empieza a cambiar la fisiología materna lo cual afectará a la disponibilidad del fármaco durante el resto de embarazo (Tabla 1).

e) Vías paraplacentales de transferencia de fármacos

Algunas veces la administración de fármacos a la madre no implica que éstos pasen al feto a través de la placenta. Pueden estar presentes en el líquido amniótico. El feto ingiere el líquido y por tanto el fármaco se ingiere por vía oral, se metaboliza o no y por el riñón se vuelve a excretar al líquido amniótico. Este mecanismo de recirculación contribuye a que el fármaco esté en contacto con el feto mucho más tiempo.

2.1.2. Teratogenicidad

Se denomina teratógeno cualquier sustancia o tipo de exposición que interfiere en la diferenciación y el desarrollo del embrión o del feto. Pueden considerarse teratógenos los fármacos, la radiación, algunos agentes infecciosos o incluso determinadas situaciones patológicas. Algunos defectos son el resultado de la interacción entre las características genéticas de la madre y los factores medioambientales.

La exposición al fármaco puede producirse tras la concepción, pero antes de la confirmación del embarazo (exposición involuntaria) o cuando se administra el fármaco en un embarazo confirmado (exposición voluntaria). Estos fármacos pueden tratar patologías agudas o bien crónicas, pero se estima que son responsables sólo del 3% de todos los defectos congénitos.

La mayoría de estudios examinan el resultado de la exposición del fármaco al embrión o al feto tras la administración a la madre, pero actualmente existe un gran interés para determinar en qué medida puede afectar la administración de fármacos al padre. El tratamiento farmacológico del padre antes de la concepción puede afectar a la espermatogénesis y en consecuencia, a la descendencia.

Dentro del desarrollo embrionario hay unos estadios que son más susceptibles que otros a los teratógenos. El paso de embrión a feto se considera que se produce al final de la semana 8 de embarazo. Durante las primeras 3 semanas de embriogénesis la exposición a un fármaco posiblemente no producirá efectos teratógenos ya que el embrión o bien muere o como las células son aún totipotenciales, serán capaces de diferenciarse.

El intervalo de tiempo que parece más susceptible al efecto de los teratógenos es el que abarca desde la semana 3 hasta la 8 postconcepción. En este momento es cuando se empiezan a diferenciar los órganos y la presencia de un teratógeno puede conducir a importantes defectos estructurales. Dentro de este periodo también es muy importante el momento exacto de la exposición. No es igual la exposición en la semana 3 que en la semana 8 de gestación.

Por otra parte la exposición prolongada de fármacos durante el segundo y tercer trimestre de embarazo también pueden originar teratogenicidad.

Clasificación de los fármacos por su teratogenicidad⁽⁷⁾

La clasificación de la FDA de los fármacos en el embarazo es ampliamente conocida. Se distinguen cinco categorías (A, B, C, D, X) (Tabla 2). La gran mayoría de fármacos pertenecen a la categoría C. Las categorías A y X indican que el fármaco es seguro o está contraindicado, respectivamente, durante el embarazo. El resto de categorías intermedias indican una falta de información en mayor o menor grado sobre la teratogenicidad del fármaco.

Existen clasificaciones alternativas a la establecida por la FDA. La clasificación sueca diferencia 4 catego-

Tabla 2. Clasificación de la FDA de teratogenicidad de fármacos.

Categoría	
A	Los estudios controlados en embarazadas no muestran riesgo para el feto.
B	No existe evidencia de riesgo en humanos, aunque hayan podido observarse en animales.
C	Se desconoce el riesgo. No existen estudios en humanos y los resultados de los estudios en animales no son concluyentes. El beneficio puede justificar el riesgo.
D	Existe evidencia de riesgo fetal. Los datos de investigación o los de postmarketing han mostrado riesgo fetal, pero el beneficio de paciente puede superar el riesgo.
X	Contraindicado en el embarazo. Los estudios en animales, humanos, de investigación o de postmarketing han demostrado un riesgo fetal que supera el posible beneficio del paciente.

Tabla 3. Clasificación sueca de teratogenicidad de fármacos.

Categoría	
A	Existen datos clínicos fiables que demuestran la no evidencia de alteraciones del proceso reproductivo en mujeres embarazadas o en edad fértil.
B	Fármacos que se han administrado a un reducido número de mujeres durante el embarazo o en edad fértil y no han mostrado alteraciones del proceso reproductivo. Se subdivide en: B1 En estudios animales no se ha observado un incremento de la toxicidad fetal. B2 Faltan estudios en animales o son inadecuados, pero no indican un incremento de la toxicidad fetal. B3 Existen estudios en animales que muestran un incremento de la toxicidad fetal.
C	El fármaco es sospechoso de producir o ha producido efectos en el feto sin ser directamente teratogénico.

rías (A, B, C, D) (Tabla 3). Esta clasificación se basa en los casos descritos en la práctica clínica y es más fácil comprender las diferencias entre una categoría y otra. La clasificación de la FDA ha sido criticada debido a la necesidad de realizar ensayos clínicos para catalogar un fármaco como no teratogénico.

De todos modos, ninguna clasificación de fármacos es completa. El riesgo de teratogenicidad en cada embarazo está influenciado por muchas variables (dosis de fármaco, tiempo de exposición) así como por factores maternos (historia familiar, patología de base, atención prenatal).

2.2. Seguridad de fármacos durante la lactancia

La leche de mujer es el único alimento necesario para los niños hasta los 4-6 meses de edad. La leche humana no es un fluido uniforme sino un producto variable en su composición, con tres etapas definidas en función del tiempo transcurrido desde el parto. Estas diferencias afectan a los componentes celulares así como a las proteínas, grasa, minerales y enzimas. Asimismo, la composición de la leche también varía a lo largo de la toma, siendo más rica en grasas la que se excreta al final⁽⁸⁾.

Se han citado numerosas ventajas de la lactancia materna, entre las que destacan la mejor unión afectiva con el hijo, protección de la madre frente a nuevos embarazos (variable en función del tiempo transcurrido desde el parto), disminución del riesgo de cáncer de mama y es un método de alimentación económico. En el hijo disminuye el riesgo de obesidad, de diabetes, y presenta una menor incidencia de procesos alérgicos, infecciosos y de muerte súbita⁽⁸⁾.

La lactancia materna presenta algún inconveniente: existe un desconocimiento de la cantidad de leche ingerida, limita la movilidad de la madre y se pueden eliminar, a través de la leche, fármacos y tóxicos así como algunas bacterias y virus que pueden causar problemas en el lactante⁽⁹⁾. Por otra parte, la madre debe controlar la ingesta de ciertos alimentos, habitualmente vegetales, como la coliflor, los espárragos, la col y los ajos, que alteran las características organolépticas de la leche y debe restringir las bebidas alcohólicas o estimulantes.

Naturalmente, las ventajas de la lactancia superan las desventajas y por ello es tan importante mantenerla durante los primeros meses de vida. En este periodo, muchas madres pueden necesitar medicamentos, especialmente la primera semana postparto, además de las que deban recibirlos antes y después del embarazo. Se hace necesario poseer conocimientos básicos de farmacocinética, para decidir en una determinada situación si se puede continuar con la lactancia o no. Tan inapropiado es discontinuar la lactancia cuando no es necesario como continuar con ella cuando un fármaco se excreta y puede producir efectos tóxicos en el neonato⁽¹⁰⁾.

2.2.1. La leche

Composición

La leche es una emulsión compleja de distintos lípidos en agua con sales minerales, hidratos de carbono y proteínas. El fármaco puede estar en la leche como fracción disuelta, fracción unida a proteínas o solubilizado en lípidos⁽⁸⁾. La leche cambia de composición a largo del tiempo y se diferencia el calostro, la leche de transición y la leche madura.

Agua

La leche está compuesta principalmente por agua (85%-95%) y esta proporción no está influida por la ingesta de líquidos en la madre⁽⁸⁾.

Proteínas

El contenido proteico en la leche de mujer es de alrededor del 0,8%-0,9%, mucho menor que el plasmático. En el calostro, el contenido en proteínas puede ser más del doble, debido a un incremento en la permeabilidad capilar que se produce en las primeras horas postparto. En los partos prematuros, el contenido proteico de la leche es superior al que le correspondería en un parto a término. La malnutrición materna no influye en el contenido proteico⁽⁸⁾.

Hidratos de carbono

La lactosa se sintetiza en las células alveolares y es responsable de la osmolaridad de la leche. Su concentración tampoco está influida por la malnutrición⁽⁸⁾.

Lípidos

Su contenido varía entre el 2%-3,3%. Disminuye con la malnutrición y varía con la dieta. Los lípidos no se distribuyen uniformemente en la leche. La primera leche que succiona el niño es más rica en proteína y lactosa y la final en lípidos, que puede llegar a contener 2-3 veces más cantidad⁽⁸⁾.

pH

El pH de la leche es ligeramente inferior al del plasma. Este pH afecta a la excreción de fármacos, actividad de las enzimas, función leucocitaria y actividad funcional del tracto digestivo del lactante⁽⁸⁾.

Producción y eyeción de la leche

La producción de leche y su eyeción están controladas por dos hormonas, la prolactina y la oxitocina y por el flujo sanguíneo en la mama. Los fármacos que actúan sobre estas dos hormonas o sobre el flujo sanguíneo mamario estimularán o inhibirán la secreción láctea.

2.2.2. El fármaco⁽¹¹⁻¹³⁾

El principal mecanismo de transporte de fármacos desde el plasma a la leche es la difusión pasiva de la forma libre no ionizada. Este proceso de difusión está influenciado por las características del fármaco.

Solubilidad

El epitelio alveolar es una barrera lipídica muy permeable durante los primeros días de lactancia. Los fármacos liposolubles atraviesan fácilmente la membrana del alvéolo y se pueden concentrar en la parte grasa de la leche.

Grado de ionización

El grado de ionización viene condicionado por la constante de ionización (pK), y el pH del medio. Los fármacos no ionizados en plasma, o sea, de características básicas, se excretan en la leche en mayores cantidades que los ionizados, o sea, ácidos. A la leche materna difundirán los fármacos básicos, los ácidos quedarán atrapados por su ionización en el plasma.

Tamaño de la molécula

Las sustancias de peso molecular inferior a 200 daltons pasan directamente a través de los canalículos intersticiales.

Farmacocinética del fármaco en la madre

Vía de administración

Para que el fármaco pueda pasar a la leche es necesario que esté presente en el torrente sanguíneo. La aplicación tópica o inhalatoria de fármacos para conseguir un efecto local, en principio, no representará problemas para el neonato.

Distribución

El fármaco cuando se ha absorbido da lugar a unas concentraciones plasmáticas máximas y mínimas. La difusión a la leche ocurrirá en el momento del pico, por lo que se recomienda dar el pecho justo antes de la dosis de fármaco.

El grado de unión a las proteínas plasmáticas determinará la fracción de fármaco libre que se puede excretar con la leche y será tanto menor cuanto mayor sea su ligazón proteica.

Metabolismo

Si el fármaco administrado a la madre se metaboliza, sus metabolitos pueden ser activos o no y pueden tener las características fisicoquímicas del fármaco o ser completamente diferentes.

Excreción

Si el fármaco se elimina rápidamente del torrente sanguíneo tiene menos probabilidades de difundir a la leche.

Dosis del fármaco administrado

Debe administrarse la dosis mínima terapéutica a la madre.

Intervalo de dosificación

Los fármacos de semivida más corta son los que la concentración plasmática fluctúa más y que

se deben administrar con mayor frecuencia. Estas fluctuaciones permiten aprovechar los valles para dar el pecho.

2.2.3. *El neonato*^(8,11)

Volumen de leche ingerida

Con la alimentación al pecho, nunca se podrá conocer con exactitud el volumen de leche que ingiere el lactante; puede oscilar entre 30-150 ml/kg/día dependiendo de su edad.

El niño siempre recibirá el fármaco por vía oral. Éste se podrá absorber o no y aunque no se absorba puede producir efectos indeseables en el lactante. Es el caso de los antibióticos de administración exclusivamente parenteral a la madre que pueden alterar la flora orofaríngea y causar diarreas.

Biodisponibilidad oral del fármaco

El pH gástrico y la actividad enzimática son determinantes en la absorción del fármaco en el neonato. La permeabilidad gástrica está incrementada, y el tránsito intestinal disminuido, por lo que, fármacos que normalmente no son absorbidos por vía oral pueden serlo en el neonato.

Distribución y metabolismo

Existen diferencias notables en la composición corporal del prematuro (mayor contenido en agua y mayor proporción de agua extracelular, menor cantidad de grasa, menor cantidad de proteínas plasmáticas, etc.) respecto a un neonato a término. Estas diferencias en la composición orgánica conllevan variaciones importantes en la distribución del fármaco. No existe el peligro de acumulación de fármaco en el neonato cuando se trata de administraciones únicas a la madre.

Eliminación renal

La eliminación renal del fármaco es menor en los prematuros, por lo que el riesgo de acumulación es mayor.

2.2.4. *Métodos para estimar la exposición del lactante al fármaco*

La relación leche/plasma (L/P) se define como la concentración de fármaco en la leche frente a la concentración simultánea en plasma, cuando se ha alcanzado el estado de equilibrio. Puesto que la ve-

locidad de transferencia del fármaco desde el plasma a la leche varía en función de la liposolubilidad y del peso molecular del fármaco, la curva de concentración del fármaco en leche puede experimentar un retraso respecto a la del plasma, tanto mayor cuantas más dificultades presente la difusión. Por tanto, se trata de un valor orientativo pero nos indica si el fármaco se acumula en la leche o no. Una relación L/P < 1 indica que el fármaco no se acumula en la leche y una relación L/P > 1 es característica de los fármacos que se acumulan.

El cálculo aproximado de la dosis que ingiere el neonato se calcula:

$$C \text{ del fco. en leche} = C \text{ plasmática} \times L/P$$

C = concentración

fco = fármaco

$$\text{Dosis que recibe el lactante} = C \text{ del fco. en leche} \times V \text{ ingerido}$$

V = volumen de leche; se debe estimar en función de la edad del lactante

La dosis que recibe el lactante se compara con las dosis terapéuticas del fármaco para juzgar el efecto farmacológico que puede esperarse.

2.2.5. Factores a considerar en la elección del tratamiento en una madre lactante

Duración del tratamiento

Los fármacos que se administran en dosis únicas, raramente obligan a la supresión de la lactancia, en cambio fármacos considerados seguros, si se administran crónicamente y a altas dosis, pueden producir efectos secundarios en el lactante.

Edad del lactante

Los prematuros son especialmente susceptibles debido a la inmadurez de sus sistemas de metabolismo y eliminación y mayor permeabilidad de las membranas.

Cantidad de leche ingerida

Los recién nacidos y lactantes hasta 3 meses se nutren exclusivamente de leche por lo que en proporción pueden recibir más cantidad de fármaco que los lactantes mayores con una dieta más variada.

Experiencia del fármaco en el lactante

Se puede conseguir más información sobre los fármacos más antiguos. De los recién comercializados es muy probable que se desconozcan los efectos en el niño y el cociente L/P.

Absorción por el lactante

El niño siempre recibirá el fármaco por vía oral. Aquéllos que deban administrarse a la madre por vía parenteral debido a que por vía oral no se absorben, tampoco se absorberán en el niño, en cantidades importantes, a pesar de su mayor permeabilidad gástrica, pH gástrico más elevado y menor motilidad gástrica.

2.2.6. Recomendaciones para minimizar la exposición del lactante al fármaco

- 1) Utilizar las especialidades que contengan un solo principio activo. Evitar las asociaciones especialmente las combinaciones de analgésicos, antihistamínicos y simpaticomiméticos.
- 2) Dentro de un mismo grupo de fármacos utilizar aquéllos con más experiencia, es decir, los más antiguos.
- 3) Dentro de un mismo grupo de fármacos utilizar los que se excreten sin metabolizar. En muchos casos se desconoce si los metabolitos poseen actividad farmacológica y por tanto si pueden tener un efecto en el lactante.
- 4) Dentro de un mismo grupo de fármacos utilizar los de vida media más corta. En el caso de fármacos de larga vida media, que se administran una sola vez al día, administrarlos si es posible, antes del sueño largo del niño.
- 5) Prescribir el fármaco por vía tópica siempre que no sea necesario una acción sistémica.
- 6) En general, administrar el medicamento inmediatamente después de dar el pecho.
- 7) En el caso de discontinuación temporal de la lactancia debido a la administración de un fármaco (contrastes iodados, anestésicos, etc.), se recomienda esperar entre 2 y 5 vidas medias del fármaco para reiniciar la lactancia, dependiendo de las características del fármaco.

3 PATOLOGÍA OBSTÉTRICA

3.1. Estados patológicos inducidos por el embarazo

3.1.1. Embarazo ectópico⁽¹⁴⁻¹⁶⁾

Se define como todo embarazo que tiene lugar fuera de la cavidad uterina. También se denomina embarazo tubular.

El embarazo ectópico tiene lugar más frecuentemente en las trompas de Falopio, pero en raras ocasiones, puede ser también a nivel de ovarios, cérvix o abdomen. Debido a que las trompas de Falopio no son lo suficientemente grandes para albergar al embrión en crecimiento, el embarazo no puede continuar normalmente. Si el problema es identificado al inicio, el embrión se elimina pero en otras ocasiones el embarazo sigue su curso y se produce ruptura de la trompa de Falopio. En estos casos se produce una hemorragia grave considerándose una situación de emergencia.

Los factores de riesgo más importantes son la enfermedad pélvica inflamatoria, endometriosis, utilización de dispositivos intrauterinos y uso de fármacos estimulantes de la ovulación.

Los síntomas del embarazo ectópico son dolor punzante en el abdomen o la pelvis, que puede ser intermitente o constante, sangrado uterino anormal aproximadamente 1-2 semanas después de la primera falta del periodo menstrual, sensibilidad anormal al tacto o presión a nivel abdominal, vértigos y síncope.

Si la paciente presenta síntomas que hacen sospechar de la posibilidad de un embarazo ectópico se realizarán las siguientes pruebas:

- 1) Test de embarazo, si éste no había sido todavía confirmado. El test en orina debe dar resultado negativo.
- 2) Concentraciones en sangre de hCG. Durante un embarazo normal, los niveles se multiplican por dos cada dos días durante las 10 primeras semanas. En el caso de embarazo ectópico los niveles de esta hormona aumentan, pero de forma menos significativa. Esta diferencia permite distinguir los dos tipos de embarazo. Un incremento menor del 66% durante dos días es predictivo de embarazo ectópico.
- 3) Niveles de progesterona. Durante el embarazo los niveles de esta hormona aumentan, siendo menos significativo este aumento en el caso del embarazo ectópico.

4) Ultrasonidos.

5) Aspiración de líquido rectouterino por punción vaginal. La presencia de sangre puede indicar rotura de la trompa de Falopio.

El tratamiento del embarazo ectópico dependerá del tamaño del embrión y de si existe rotura de las trompas de Falopio. En todos los casos, el embarazo debe interrumpirse.

Si el embrión tiene tamaño menor de 2 cm y los niveles de hCG son menores de 1000mIU/ml se utilizará el metotrexato. Una alternativa, es la eliminación del embrión mediante la realización de una salpingostomía. La tercera opción es realizar una laparoscopia.

Si existe rotura de la trompa, se realizará una laparoscopia de emergencia para eliminar el embrión y normalmente también se extirpará la trompa.

En ambos casos, los niveles de hCG se monitorizarán para asegurar que todo el tejido ha sido eliminado.

3.1.2. Enfermedad trofoblástica⁽¹⁷⁻¹⁸⁾

Se define enfermedad trofoblástica a la persistencia de tejido corial tras la eliminación de un embarazo.

El término NGT (neoplasia gestacional trofoblástica) designa aquellas enfermedades trofoblásticas con capacidad de progresar, invadir y emitir metástasis si se dejan a su libre evolución. Nos centraremos en estas últimas por tener consecuencias más graves. Habitualmente las NGTs se presentan tras una mola hidatiforme, pero pueden ocurrir tras un embarazo a término, embarazo ectópico, y en abortos espontáneos.

Las NGTs suelen clasificarse histológicamente en mola invasora o corioadenoma destruens, coriocarcinoma y pseudotumor trofoblástico que comparten su origen en la placenta fetal:

- Mola invasora o corioadenoma destruens: se origina a partir de una mola hidatiforme que invade el endometrio por extensión directa o a través de canales venosos. Además, tiende a invadir los vasos uterinos, por lo que en ocasiones disemina a distancia.
- Coriocarcinoma: es un tumor maligno del epitelio trofoblástico que se distingue por la presencia de columnas de células trofoblásticas, frecuentemente separadas por lagos de sangre coagulada, que invaden el tejido miométrial y los vasos sanguíneos. Es característica la existencia de hemorragia y necrosis.

–Pseudotumor trofoblástico: es un tumor extremadamente raro que se origina en el lugar de implantación de la placenta y que recuerda a una forma exagerada de endometritis sincitial. Las células trofoblásticas infiltran el miometrio y existe invasión vascular.

Estas neoplasias secretan la hCG, cuyos niveles permiten controlar la evolución de la enfermedad y además, una de las principales razones del éxito en el tratamiento de las NGTs, ha sido la disponibilidad de la subunidad B de esta hormona que cumple prácticamente todos los requisitos del marcador tumoral ideal: especificidad, sensibilidad y utilidad clínica.

La Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) adoptó en 1982 un sistema de estadificación clínica basado en criterios anatómicos:

- Estadio I: Confinada al cuerpo uterino.
- Estadio II: Metástasis a pelvis y vagina.
- Estadio III: Metástasis pulmonares.
- Estadio IV: Metástasis en otras localizaciones.

Además de la estadificación anatómica de la FIGO, es útil emplear un sistema clínico de clasificación basado en grupos pronóstico que permitan seleccionar de forma individualizada la quimioterapia:

- I NGT no metastásica
- II NGT metastásica: se clasifica a su vez en un subgrupo de alto riesgo y en otro de bajo riesgo según la duración de la enfermedad, presencia o ausencia de metástasis cerebrales y hepáticas, título de hCG y aparición tras un embarazo a término.

En general, los pacientes de estadio I de la FIGO son de bajo riesgo, y los pacientes en estadio IV son de alto riesgo. Por tanto, la distinción entre alto y bajo riesgo es útil sobre todo en los estadios II y III.

Las pacientes con NGT maligna deben de ser correctamente evaluadas antes de iniciar el tratamiento. A todas las pacientes se les debe efectuar, además de una historia clínica y una exploración física completa, las siguientes pruebas: determinación de hCG, pruebas de función hepática, renal y de tiroides, hemograma completo, radiografía de tórax y tomografía computerizada (TAC) torácica si la radiografía simple es normal, TC abdominopélvica y TC o resonancia magnética (RM) craneal.

Tratamiento: dependiendo de la extensión y la concentración de hCG en suero, las pacientes son tratadas mediante evaluación de su embarazo o quimioterapia. En las pacientes que presentan un buen pronóstico, habitualmente se utiliza un agente único como metotrexato o actinomicina D, mientras que las pacientes con riesgo elevado se suelen tratar con quimioterapia de combinación que comprende metotrexato, actinomicina D y ciclofosfamida. También se han utilizado con resultados excelentes programas más intensos con vinblastina, bleomicina y cis-platino. Es posible aumentar la intensidad de dosis de los protocolos de poliquimioterapia con la adición de factores de crecimiento hematopoyéticos o con soporte de médula ósea, con el objetivo de reducir la proporción de pacientes de mal pronóstico que desarrollan resistencia a la quimioterapia.

El tratamiento debe continuarse hasta que los niveles de hCG vuelvan a la normalidad.

3.1.3. Náuseas y vómitos.

Hiperemesis gravidarum^(19,21)

Las náuseas, vómitos e hiperemesis gravidarum se diferencian sólo por el grado de intensidad de sus formas evolutivas, pero no en cuanto a su etiología. Las formas ligeras cursan con un cambio en la sensibilidad gustativa, disminución de apetito y estado nauseoso más o menos acentuado muy frecuente durante los primeros meses de embarazo.

En el caso de emesis gravídica ligera aumentan las náuseas y con frecuencia las pacientes presentan vómitos matutinos, sobre todo en ayunas.

La hiperemesis gravídica se caracteriza por un cuadro de vómitos persistentes, frecuentes y severos. Afecta a 1 de cada 300 mujeres. Secundariamente aparecen signos de intensa deshidratación, acidosis, desequilibrio electrolítico y profundo estado de desnutrición como consecuencia del número elevado de vómitos. Son frecuentes las avitaminosis, sobre todo déficit de vitamina B1, que da lugar a neuralgias y polineuritis asociadas.

Los signos analíticos permiten establecer un diagnóstico diferencial de la hiperemesis. Encontramos una hipocloremia con hiponatremia e hiperpotasemia; disminución de la reserva alcalina e hiperketonemia y aumento de la hemoconcentración e hipovolemia.

La causa de la hiperemesis gravidarum es desconocida pero parece estar relacionada con niveles elevados de estrógenos y de la hCG.

Antes de iniciar el tratamiento el médico debe asegurarse que los vómitos no estén relacionados con otras patologías que incluyen embarazo molar, gastroenteritis, úlcera péptica, etc.

El tratamiento va encaminado a: 1) restaurar el equilibrio hidromineral alterado, 2) eliminar la deshidratación existente, 3) aportar nutrientes.

Los fármacos más utilizados para los vómitos en el embarazo incluyen fenotiazinas (proclorperacina, y prometacina), agentes antihistamínicos-anticolinérgicos (dimenhidrinato, difenhidramina, meclizina y escopolamina), metoclopramida y piridoxina aunque debe de ser siempre utilizados bajo la supervisión de un médico.

3.1.4. Diabetes^(22,23)

Es una patología caracterizada por la incapacidad del organismo para regular los niveles de glucosa en sangre. En condiciones normales, estos niveles se mantienen casi constantes.

La insulina es una hormona producida en el páncreas y que ayuda a mantener estos niveles constantes facilitando la entrada de la glucosa en las células. Existen personas que no sintetizan niveles adecuados de esta hormona o bien la hormona no posee la capacidad adecuada para realizar sus funciones, por lo que es incapaz de regular los niveles de glucosa. Estas personas requerirán una mayor monitorización durante el embarazo.

El embarazo en diabéticas se asocia a una mayor mortalidad perinatal (3 a 5% frente a 1 a 2% en mujeres no diabéticas) y a una mayor incidencia de anomalías congénitas (6 a 12% frente a 2 a 3% en no diabéticas). El control de la glucosa, sobre todo durante la organogénesis, reduce la incidencia de anomalías congénitas. Debe remarcarse la importancia del control de la glucosa en el domicilio y la necesidad de ajustar la dosis de insulina para mantener una glucemia en ayunas en valores normales y postprandial no mayor de 140 mg/dl. La hemoglobina glicosilada debe también controlarse durante el embarazo. Debe hacerse una evaluación ecográfica del feto durante el segundo trimestre, y deben evaluarse las cifras de alfafetoproteína en la semana 20 para detectar defectos del tubo neural.

Diabetes gestacional

Es aquel tipo de diabetes que se desarrolla durante el embarazo. Ocurre cuando la secreción de insulina no es suficiente para cubrir las demandas aumentadas de

insulina en el embarazo. La prevalencia global de diabetes gestacional está entre 1-3%. Una razón importante para reconocer la enfermedad precozmente es que induce una secreción fetal excesiva de insulina, que puede producir macrosomía fetal y aumentar el riesgo de traumatismo en el parto y la necesidad de practicar una cesárea.

Los factores de riesgo son antecedentes familiares de diabetes, obesidad y edad superior a 30 años.

Generalmente, la diabetes gestacional no presenta síntomas característicos por lo que no existen criterios universalmente aceptados para su diagnóstico. La 1990 Workshop-Conference on Gestational Diabetes recomendó realizar pruebas de diagnóstico selectivo en mujeres embarazadas con valores de glucemia en ayunas normales entre las 24 y 28 semanas de gestación, utilizando una carga oral de glucosa de 50 g. Si los valores de glucosa al cabo de una hora superan los 140 mg/dl se realiza una prueba de glucosa oral con 100 g tras un ayuno de una noche. La diabetes gestacional se define con la presencia de dos valores cualquiera de los siguientes: 1 h > 190 mg/dl, 2 h > 165 mg/dl, y 3 h > 145 mg/dl. Por el contrario, el American College of Obstetricians and Gynecologists recomienda las pruebas de diagnóstico selectivo sólo en mujeres de alto riesgo, generalmente mujeres mayores de 30 años; mujeres con antecedentes de macrosomía, fetos malformados o fetos nacidos muertos; y mujeres con obesidad, hipertensión o glucosuria.

La diabetes gestacional se trata con dieta; si la glucosa en ayunas permanece elevada, debe iniciarse tratamiento con insulina: tras el parto, la tolerancia a los hidratos de carbono suele volver a la normalidad, aunque el 30% o más de las mujeres con diabetes gestacional desarrollan diabetes mellitus en los 5 años siguientes al embarazo.

3.1.5. Eclampsia y otros estados hipertensivos⁽²⁴⁾

La preeclampsia es una enfermedad de la fase tardía del embarazo en la que la hipertensión se asocia a alteración hepática, neurológica, hematológica o renal. El desarrollo rápido de edema, sobre todo en la cara y las manos, junto a un aumento de la presión arterial, indican habitualmente el inicio de la enfermedad. Puede haber ictericia y una función hepática anormal. La hiperreflexia, las alteraciones vi-

suales y la cefalea son síntomas de afectación neurológica, y las convulsiones indican la presencia de eclampsia. Las manifestaciones hematológicas son la trombocitopenia con una lactato deshidrogenasa elevada y la anemia hemolítica microangiopática. En la preeclampsia fulminante, la coagulación intravascular diseminada puede dar lugar a una reducción del plasminógeno plasmático y a un aumento de los productos de degradación del fibrinógeno circulantes. La proteinuria indica afectación renal y dado que el filtrado glomerular (FG) aumenta casi un 50% en una gestación normal, una reducción del FG anuncia el inicio de preeclampsia, incluso con valores normales de nitrógeno ureico en sangre y creatinina sérica. Se reduce el aclaramiento de uratos por lo que la hiperuricemia suele preceder al aumento de creatinina sérica y del nitrógeno ureico (BUN).

En las biopsias renales se ven depósitos de fibrina en los glomérulos, con el característico edema de las células endoteliales glomerulares; en el hígado puede haber necrosis periférica con depósitos de fibrina en los sinusoides.

Una alteración de la integridad endotelial puede ser la causa de los amplios depósitos de fibrina. La síntesis aumentada de dos prostaglandinas vasodilatadoras, PGE₂ y PGI₂, puede explicar la vasodilatación y la resistencia a la angiotensina II en el embarazo normal. En la preeclampsia, se reduce la síntesis de PGI₂, y aumenta la sensibilidad a la angiotensina II, y puede perderse el equilibrio que normalmente existe entre los efectos agregante plaquetario y vasoconstrictor del tromboxano A₂ y los efectos opuestos antiagregantes y vasodilatadores de la PGI₂, contribuyendo a la hipertensión y a la agregación plaquetaria. La probabilidad de desarrollar preeclampsia en las mujeres con riesgo puede reducirse administrando a lo largo del embarazo dosis bajas de aspirina.

Tratamiento: una vez que se diagnostica la preeclampsia, está indicada la hospitalización, dado que la enfermedad puede progresar rápidamente a la eclampsia, caracterizada por las convulsiones. El tratamiento definitivo de la preeclampsia y de la eclampsia es el parto, que debe hacerse lo antes posible si el tamaño y madurez del feto son adecuados. Si el feto es inmaduro están indicados el reposo en cama, la restricción de la ingesta de sodio a menos de 2g/día y el tratamiento antihipertensivo. Son útiles los betabloqueantes, los antagonistas del calcio, la hidralacina y los antagonistas sim-

páticos centrales. Los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) se contraíndican en el embarazo dado que aumentan el riesgo de aborto.

Si se necesita una reducción inmediata de la presión arterial, son útiles la hidralacina, alfametildopa, y labetalol por vía intravenosa.

Hipertensión esencial crónica

Como las mujeres normales, las mujeres con hipertensión esencial crónica experimentan una reducción de las resistencias periféricas durante el embarazo. De hecho, puede obtenerse una presión arterial "normal" desde el primer momento del embarazo. Las mujeres con hipertensión crónica tienen un riesgo mayor de preeclampsia. Es importante vigilar cuidadosamente la proteinuria, y la creatinina y ácido úrico séricos para detectar el inicio de esta complicación. No hay pruebas de que el embarazo tenga un efecto adverso sobre la evolución de la hipertensión esencial crónica. De este modo, en las mujeres con hipertensión esencial, debe continuarse el tratamiento antihipertensivo a lo largo de todo el embarazo. La alfametildopa se ha utilizado mucho en el embarazo, y los hijos de madres que han tomado este fármaco a lo largo de todo el embarazo se han desarrollado con normalidad.

Hipertensión gestacional

Es la hipertensión que se desarrolla tardíamente en el embarazo (sin signos de preeclampsia) y desaparece tras el parto. Habitualmente, las mujeres que desarrollan esta enfermedad son obesas o bien tienen un historial familiar de hipertensión. Debe prestarse atención a la detección de aumentos de proteínas en orina y ácido úrico, creatinina o BUN en suero, dado que éstos permanecen normales en la hipertensión gestacional y se elevan en la preeclampsia. Los betabloqueantes o alfametildopa suelen ser eficaces en la reducción de la presión arterial.

3.1.6. Amenaza de parto prematuro⁽²⁵⁾

Decir que un parto es prematuro implica aceptar que la gestación se ha interrumpido antes de que el feto haya alcanzado suficiente madurez para adaptarse a la vida extrauterina, necesitando de cuidados especiales para sobrevivir. Esto no es siempre fácil de determinar, ya que la madurez no consiste en alcanzar un desarrollo somático determinado, sino una determinada capacidad funcional de los órganos fetales.

Los factores capaces de acortar la duración del embarazo, motivando partos pretérmino son:

- 1) Factores ovulares: el embarazo es más corto cuando existe una patología ovular, como las toxemias gravídicas, en el polihidramnios, la placenta previa, la abrupcio placentae, el embarazo gemelar, los fetos malformados y los casos de muerte fetal intraútero.
- 2) Factores maternos:
 - a) Uterinos: malformaciones congénitas, incompetencia cervical, útero irritable y tumores.
 - b) Generales: endocrinopatías, infecciones, intoxicaciones.
 - c) Constitucional.

- 3) Factores ambientales: socioeconómicos.

Cuando existe amenaza de parto prematuro, la metódica a seguir dependerá de cada caso, no siendo correcto instaurar un tratamiento encaminado a prolongar el embarazo cuanto podamos, ya que esto puede ser grave error cuando existe insuficiencia placentaria. Se deberá trasladar a la paciente a un centro hospitalario para realizar el diagnóstico.

Diagnóstico de la madurez fetal mediante ecografía y amniocentesis:

- a) Si el feto es inmaduro y el embarazo se puede prolongar, el tratamiento irá encaminado a producir relajación de la fibra uterina mediante la utilización de betaadrenérgicos más reposo en cama. Los resultados suelen ser buenos, prolongándose el embarazo de 1-2 semanas como mínimo, tiempo vital para el feto.
- b) Si el feto es inmaduro y el parto ha comenzado clínicamente, la complicación más frecuente será el síndrome de distrés respiratorio neonatal, debido a inmadurez de la corteza adrenal con baja producción de cortisol. El tratamiento utilizado son los surfactantes pulmonares.

3.2. Otras enfermedades y embarazo

3.2.1. *Enfermedad pulmonar*⁽²⁶⁻²⁸⁾

El asma es una de las principales patologías pulmonares que deben tratarse con agonistas beta 2 (salbutamol o terbutalina cada 4-6 horas por vía inhalatoria) durante el embarazo. Estos agentes facilitan la relajación del músculo liso, el aclaramiento mucociliar y disminuyen la liberación de sustancias mediadoras. En

aquellas pacientes que persisten los síntomas se debe administrar cromoglicato teniendo en cuenta que son necesarios varios días para conseguir niveles terapéuticos. También se puede administrar prednisona oral 40 mg una vez al día siguiendo con corticoides por vía inhalatoria.

La neumonía puede estar causada por *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae* y *Legionella pneumophila*. Según el microorganismo sospechoso debe elegirse el tratamiento antibiótico. La neumonía por *Mycoplasma pneumoniae* debe tratarse con eritromicina.

3.2.2. *Enfermedad cardiovascular*⁽²⁶⁻²⁸⁾

Las pacientes cardiópatas se clasifican por su grado de funcionalidad según la New York Heart Association. Las de clase I y II no presentan limitaciones en su actividad y pueden llevar bien su embarazo. Las de clase III y IV presentan una limitada capacidad física, por lo que es desaconsejable el embarazo hasta que no hayan pasado a la clase I o II a través de tratamiento farmacológico o quirúrgico.

Los objetivos del tratamiento de las pacientes cardiópatas embarazadas va encaminado a:

- Evitar una ganancia de peso excesiva y el edema. Para ello se debe restringir la ingesta de sal en la dieta.
- Evitar el ejercicio físico extenuante y la hipoxia tisular, especialmente de la circulación uteroplacental.
- Evitar la anemia. Con la anemia, la capacidad de transporte de oxígeno por la sangre descende; ello se debe compensar con un incremento de la actividad cardíaca.

Durante el parto, la sedación y la analgesia epidural se debe establecer bien pronto para evitar un incremento del gasto cardíaco. En el caso de endocarditis bacteriana subaguda, es necesaria la profilaxis antibiótica con ampicilina y gentamicina, iniciándola en el momento del parto y manteniéndola durante 48 horas postparto.

3.2.3. *Enfermedad tiroidea*⁽²⁶⁻²⁹⁾

Hipertiroidismo

La situación más habitual es que el hipertiroidismo exista antes del embarazo, pero puede iniciarse

durante el mismo. La enfermedad de Graves tiene carácter autoinmune y se caracteriza por la presencia de autoanticuerpos que estimulan la producción de tiroxina (T3) y triyodotironina (T4). Es importante tratar esta enfermedad durante el embarazo para prevenir la morbimortalidad materno-fetal. El fármaco de elección es el propiltiouracilo aunque atraviesa la barrera placentaria. La dosis oral inicial es de 100-150 mg/8 horas pero puede incrementarse hasta 250-300 mg/8 horas. El metimazol no sería de elección debido a su mayor potencia, semivida y capacidad para atravesar la placenta y por tanto mayor capacidad de inducir hipotiroidismo fetal.

Hipotiroidismo

Es una situación realmente infrecuente ya que las mujeres hipotiroideas normalmente no ovulan y son infértiles, pero en el caso de embarazo el riesgo de complicaciones maternas y fetales está aumentado. El tratamiento durante el embarazo consiste en la administración oral de tiroxina que debe iniciarse tan pronto como sea posible para normalizar la función tiroidea materna.

Es posible que las dosis de tiroxina sean superiores a las que se administran en no gestantes, por la capacidad metabólica de la placenta.

3.2.4. *Gonorrea*^(26-28, 30)

El tratamiento de la gonorrea asintomática en una gestante consiste en la administración única de 250 mg de ceftriaxona por vía intramuscular. Las pacientes deben recibir tratamiento para la infección por clamidia si no se ha realizado un cultivo y se desconoce si están infectadas. Se administra eritromicina 500 mg cuatro veces al día durante 7 días. En caso de alergia a betalactámicos se administra espectinomocina 2 g por vía intramuscular y eritromicina.

3.2.5. *Sífilis*^(26-28, 30)

El tratamiento durante la incubación de la sífilis y en sífilis de menos de 1 año de duración consiste en penicilina G benzatina 2,4 MUI. Si la sífilis es de más de 1 año de duración se administra esta pauta semanal durante 3 semanas seguidas.

3.2.6. *Clamidiiasis*^(26-28, 30)

El tratamiento es la eritromicina. La pareja debe tratarse con tetraciclina o doxiciclina.

3.2.7. *Vaginitis*^(26-28, 30)

Las infecciones vaginales más comunes son las causadas por *Tricomonas vaginalis*, *Candida albicans* y *Gadnerella vaginalis*

T. vaginalis es la causante de una enfermedad de transmisión sexual que debe tratarse con metronidazol (500 mg dos veces al día durante 7 días o 2 g en dosis única). En el primer trimestre de embarazo se sustituye por aplicaciones locales por la noche de povidona yodada durante una semana.

El tratamiento de elección para las infecciones por *C. albicans* es la nistatina administrada por vía oral o vaginal.

G. vaginalis

El gel de metronidazol puede constituir la alternativa para la administración durante el embarazo (dos veces al día durante 5 días o la clindamicina por vía intravaginal en forma de crema.

3.2.8. *Toxoplasmosis*^(26-28, 30)

La toxoplasmosis es una enfermedad benigna en general, pero la primoinfección durante la gestación puede producir defectos congénitos dependiendo del momento de la infestación.

Ante una sospecha de infección materna se inicia el tratamiento con espiramicina para reducir la posibilidad de infección fetal. Si existe infección fetal se inicia el tratamiento con pirimetamina (25 mg/día, nunca en el primer trimestre de embarazo por los problemas de teratogenicidad) y sulfadiacina (4g/día) en ciclos de tres semanas alternando con espiramicina. Junto a la espiramicina se administra ácido fólico.

3.2.9. *Drogodependencia*⁽²⁶⁾

Tabaco

La nicotina inhalada durante el embarazo aumenta la frecuencia de aborto espontáneo, bajo peso al nacer, prematuridad y se ha relacionado con el síndrome de muerte súbita del lactante. Esta sustancia atraviesa la placenta libremente y llega a plasma fetal en una concentración que es el 15% de la materna. Tiene propiedades vasoconstrictoras que en último caso disminuye la oxigenación fetal.

Alcohol

Los efectos del alcohol sobre el feto se traducen en un síndrome caracterizado por un crecimiento físico y un desarrollo neurológico anormal.

Marihuana

El tetrahidrocannabinol es la principal sustancia activa contenida en la marihuana. Es altamente lipofílica y atraviesa la placenta de manera que las concentraciones plasmáticas fetal y materna son iguales. La marihuana durante el embarazo se ha asociado a retraso del crecimiento intrauterino, alteraciones neurológicas y a prematuridad aunque no a anomalías congénitas mayores.

Cocaína

Las complicaciones durante el embarazo incluyen abruptio placentae, aborto espontáneo, retraso del crecimiento intrauterino, bajo peso al nacer y prematuridad. Las anomalías congénitas descritas son atresia intestinal, del sistema nervioso central debidas a alteraciones vasculares.

Narcóticos

La heroína y la metadona son los principales narcóticos usados durante el embarazo; no se han asociado a un incremento de las anomalías congénitas, pero sí causa una gran morbilidad. Los efectos farmacológicos de los narcóticos, si se administran de forma continuada, se centran en crear una dependencia física tanto de la madre como del feto. Debido a las graves consecuencias para el feto, es desaconsejable iniciar una pauta de deshabitación durante el embarazo.

3.2.10. Epilepsia^(26,28,31)

Las pacientes epilépticas que padecen con frecuencia convulsiones tienen mayor probabilidad de sufrir nuevas convulsiones durante el embarazo. Si no han presentado convulsiones durante el año anterior a la concepción, probablemente el riesgo de convulsiones es menor.

El principal riesgo del tratamiento de la epilepsia es la polimedicación que se asocia a un mayor riesgo de malformaciones que cuando se utiliza un solo fármaco. De todos modos, debe tenerse en cuenta que las convulsiones por sí solas tienen un riesgo potencial de teratogenicidad (se produce una bradicardia fetal, hipoxia materna y fetal, acidosis y en algún caso trauma que

puede afectar a la integridad de la placenta).

Los defectos del tubo neural descritos con mayor frecuencia para las pacientes epilépticas tratadas farmacológicamente se explican porque los fármacos anti-convulsivantes (fenitoína, carbamazepina y fenobarbital) inducen el metabolismo hepático y disminuyen las concentraciones plasmáticas de folato; además, algunos de estos fármacos disminuyen la absorción del mismo. Debido a este riesgo, en la actualidad se recomienda suplementar la dieta de las pacientes epilépticas embarazadas con 2-4 mg de folato al día. Por otra parte, el metabolismo hepático disminuye la concentración de vitamina K en el feto, lo cual se ha asociado a una disminución de la síntesis de factores de la coagulación como II, VII, IX y X. Por esto es necesario administrar vitamina K al neonato durante las primeras 24 horas de vida evitando la hemorragia intracraneal inducida por los anticonvulsivantes.

3.2.11. Infección urinaria^(26,28,30)

Durante el embarazo se producen una serie de cambios que predisponen a una infección urinaria. Existe una dilatación de los uréteres y de la pelvis renal, que pueden retener volúmenes importantes de orina y contribuir a una colonización bacteriana. Tras el parto los uréteres rápidamente vuelven a su normalidad. Por otro lado la concentración de progesterona va aumentando a lo largo del embarazo y produce una relajación de la musculatura lisa que contribuye no sólo a la dilatación del tracto urinario sino también a una disminución del peristaltismo.

Bacteriuria asintomática

Se define como la colonización persistente en el tracto urinario en ausencia de sintomatología y puede ser causa de complicaciones maternas y fetales como: pielonefritis, parto pretérmino o nacimiento de un neonato de bajo peso.

La bacteriurias asintomáticas deben tratarse con antibióticos. Los de elección son amoxicilina, nitrofurantoína, cefalexina, amoxicilina-ácido clavulánico, sulfisoxazol o cotrimoxazol, éstos dos últimos contraindicados en el último trimestre de embarazo y el trimetoprim en el primer trimestre por su teratogenicidad. La duración del tratamiento todavía no está consensuada. Se han utilizado desde dosis únicas a regímenes de 3-7 días. Las dosis únicas no han mostrado ser tan eficaces como en la población general, probablemente de-

bido al mayor aclaramiento por parte del tracto urinario durante el embarazo.

Si la bacteriuria es persistente o recurrente se puede aconsejar la administración del antibiótico a bajas dosis durante todo el embarazo para reducir la colonización bacteriana.

Cistitis aguda

La sintomatología de la cistitis aguda en una mujer embarazada puede diferir algo de la no embarazada. El tratamiento antibiótico es el mismo que el de la bacteriuria asintomática, pero la duración del tratamiento debe prolongarse durante al menos 5-7 días.

Pielonefritis

La sintomatología y el diagnóstico es el mismo que en la población general. Debido a las complicaciones materno-fetales asociadas a la pielonefritis, el tratamiento antibiótico debe administrarse por vía parenteral. El antibiótico seleccionado debe ser seguro para el feto y adecuado para erradicar el microorganismo aislado. Siempre teniendo en cuenta el patrón de resistencias, los antibióticos recomendados son: ampicilina, cefazolina, ceftriaxona o piperacilina. La asociación ampicilina-gentamicina se emplea con mucha frecuencia y estaría indicado en caso de infección por enterococo. La gentamicina sería de elección en infecciones por *E. coli*, *Klebsiella* o *Proteus* resistentes a cefazolina.

La duración del tratamiento parenteral debe prolongarse hasta 48-72 horas tras la desaparición de la fiebre y después continuar por vía oral entre 7-14 días más.

3.2.12. Anemia⁽²⁶⁻²⁸⁾

A partir del segundo trimestre de embarazo, se puede detectar anemia en la gestante debido al aumento del volumen plasmático, y por tanto dilución de la concentración de glóbulos rojos. El efecto de la anemia sobre el embarazo es variable. El deterioro materno no se observa hasta que la concentración de hemoglobina desciende a 4-6 g/dl; concentraciones \leq 8g/dl se relacionan con pérdidas sanguíneas en el parto más abundantes, recuperación más lenta y mayor estancia hospitalaria. La concentración de hemoglobina entre 10-11 g/dl pueden conducir a un retraso del crecimiento intrauterino.

El déficit de hierro es la causa de casi el 75% de las anemias diagnosticadas en el embarazo. Las necesidades

diarias de hierro para una gestante son superiores al aporte de la dieta, por lo que se debe administrar hierro durante este periodo (60 mg de hierro elemental tres veces al día).

El déficit de folatos es la causa del 20-22% de las anemias en el embarazo. Si la dieta es la adecuada, las necesidades de folatos están cubiertas. Para prevenir los defectos en el cierre del tubo neural se recomienda la administración profiláctica de ácido fólico, especialmente en aquellas mujeres que anteriormente ha tenido un hijo con este defecto.

La administración conjunta de hierro y ácido fólico en mujeres sanas durante el embarazo para mejorar la concentración de hemoglobina, no ha demostrado ser tan efectiva como la administración de hierro sólo.

El déficit de vitamina B12 durante el embarazo sólo se ha observado en casos de hábitos dietéticos peculiares o en síndromes de malabsorción.

3.2.13. Trastornos psicosomáticos^(26-28, 32)

La depresión es el principal problema psiquiátrico que aparece durante el embarazo y el puerperio. Los factores de riesgo para desarrollar una depresión son: historia previa de depresión, historial familiar, situación social desfavorable o embarazo no deseado.

La depresión durante el embarazo se ha asociado a un retraso del crecimiento fetal y prematuridad, debido probablemente a una ganancia de peso no adecuada por parte de la madre y a unos pobres hábitos alimenticios.

El tratamiento de la depresión durante el embarazo y puerperio es igual que en el resto de población. En presencia de una depresión leve al inicio del embarazo sin historia previa, no es necesario tratamiento farmacológico. Si los síntomas de la depresión son más acusados y la duración se extiende más allá del primer trimestre sí será necesario el tratamiento farmacológico. Los antidepresivos tricíclicos, aún siendo considerados seguros durante el embarazo, se han asociado a síndrome de abstinencia en el recién nacido. Los inhibidores de la monoaminoxidasa están contraindicados durante el embarazo por el riesgo de malformaciones congénitas y de retraso del crecimiento. Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina son los fármacos que se prescriben con mayor frecuencia en la población general. Hasta el momento, la administración de fluoxetina durante el embarazo no se ha asociado a ningún efecto adverso en el neonato. Del resto de fármacos de

este mismo grupo, la información que se dispone es escasa.

El litio se ha utilizado para las alteraciones maniáco-depresivas y su uso se ha asociado a anomalías cardiovasculares si la madre ha sido tratada durante el primer trimestre de gestación. Los anticonvulsivantes (carbamazepina y ácido valproico) son alternativas al litio.

3.2.14. Tromboembolismo^(26,28,33)

Durante el embarazo el retorno venoso desde las extremidades está reducido debido a la compresión que ejerce el útero sobre las venas pélvicas, al aumento de la concentración de factores de coagulación y a la disminución de la actividad fibrinolítica.

El tromboembolismo obliga a iniciar el tratamiento con heparina rápidamente para prevenir la extensión del trombo, restaurar el flujo de la vena y reducir el riesgo de tromboembolismo pulmonar. Las recomendaciones sobre las dosis no están claramente establecidas para la embarazada, aunque se inicia el tratamiento siguiendo la misma pauta que en las no gestantes. Se puede iniciar con un bolus de 70-80 U/kg y simultáneamente iniciar una perfusión a una velocidad de 15-17 U/kg/hora. La duración del tratamiento intravenoso debe continuar durante 5-7 días y continuar, ajustando dosis, con heparina por vía subcutánea. Las heparinas de bajo peso molecular pueden desempeñar un papel importante en el tratamiento del tromboembolismo en el embarazo. Prácticamente no atraviesan la placenta y no afectan al feto y presentan la ventaja de la administración 1-2 veces al día sin ser necesaria la monitorización.

En el momento de inicio de las contracciones uterinas se debe suspender el tratamiento y esperar un mínimo de 4-6 horas hasta el parto para reducir el riesgo de hemorragia materna. A continuación, y tras la estabilización de la madre, se debe reiniciar el tratamiento anticoagulante con heparina o con warfarina, pues aunque está contraindicada durante el embarazo por su teratogenicidad, su uso es seguro durante la lactancia.

Las pacientes con factores de riesgo para desarrollar un tromboembolismo deben recibir heparina de forma profiláctica durante todo el embarazo.

3.2.15. Tuberculosis^(26,28,30)

En los últimos años se ha iniciado un resurgimiento de la tuberculosis. Si no existe enfermedad activa la profilaxis se debe reservar para después del parto, o como mucho iniciarla en el segundo trimestre de embarazo con isoniazida. Si existe enfermedad activa el tratamiento consiste en isoniazida, rifampicina y etambutol. La combinación de isoniazida y etambutol es de elección durante el embarazo; la duración del tratamiento se debe prolongar 18 meses. La combinación de isoniazida y rifampicina sólo dura 9 meses, pero existe el riesgo de malformaciones fetales causadas por la rifampicina.

3.3. Analgesia y anestesia durante el parto

La anestesia durante el parto mejora la experiencia dolorosa que supone, disminuye la ansiedad y permite la relajación de la madre a lo largo de todo el proceso.

La anestesia ideal sería aquella de inicio rápido, de duración prolongada y sin efectos adversos tanto para la madre como para el feto o el neonato.

Tipos de anestesia⁽²⁰⁾

- Intravenosa. Los opioides han sido los fármacos que se han utilizado con mayor frecuencia por vía intravenosa, aunque las dosis que se requieren para el control del dolor a veces causan efectos secundarios importantes.
- Infiltraciones locales. En la actualidad se utiliza escasamente el bloqueo paracervical, de los nervios pudendos y el bloqueo lumbar, ya que es necesaria una técnica de administración muy depurada y a los potenciales efectos para el feto en caso de una administración incorrecta. Solamente la infiltración perineal de lidocaína se sigue utilizando para la episiotomía y la reparación de tejidos tras el parto.
- Anestesia epidural. Se utiliza ampliamente durante el parto y en las cesáreas. Presenta la ventaja de una remisión continua del dolor con posibilidad de ajuste de dosis en cada paciente. No se asocia con los efectos adversos propios de los opioides. Está contraindicada en caso de hipertensión intracraneal, infección de la piel o del tejido donde se producirá la inserción del catéter, coagulopatías, administración de heparinas de bajo peso molecular o hipovolemia. El momento en que debe administrarse la anestesia epidural ha sido un tema profundamente debatido. La administración en

Tabla 4. Anestésicos utilizados durante el parto.

Opioides	Dosis	Vía de administración
Butorfanol	1-2 mg 2-4 mg	IV o IM epidural
Fentanilo	25-50 mcg 50-100 mcg 10-20 mcg	IV epidural espinal
Meperidina	25 mg 50 mg 25-50 mg 10 mg	IV IM epidural espinal
Morfina	10 mg 3-5 mg 0,25-0,3 mg	2-5 mg IV IM epidural espinal
Nalbufina	10-20 mg	IV o IM
Sufentanil	25-50 mcg 5-10 mcg	epidural espinal
Anestésicos locales		
Bupivacaína	20-150 mg 2,5-5 mg	epidural espinal
Lidocaína	80-400 mg 60-75 mg	epidural espinal
Ropivacaína	75-125 mg	epidural

el momento de inicio del parto, cuando todavía no se ha producido una dilatación de al menos 4 cm se ha relacionado con un enlentecimiento del parto.

- d) Anestesia espinal. Se administra el anestésico en el espacio subdural. Debido a la punción de la duramadre es frecuente la aparición de cefaleas.
- e) Anestesia general. Se producirá en casos de emergencia y el tiempo que transcurre entre la inducción de la anestesia y el parto es relativamente corto.

Las dosis de los anestésicos utilizados en los diferentes tipos de anestesia se recogen en la Tabla 4.

3.4. Fármacos oxióticos

Los fármacos oxióticos estimulan la musculatura uterina de un modo similar a como lo hace la oxitocina natural. En este grupo de fármacos se incluyen la oxitocina sintética, la prostaglandina E₁ y E₂, la metilergonovina y la mifepristona.

Se utilizan principalmente para la maduración cervical, inducción al parto y en la profilaxis y el tratamiento de la hemorragia postparto. También se emplean en aborto espontáneo, en interrupción legal del embarazo, en la terminación del embarazo por causas maternas o fetales o en la expulsión de la placenta en cualquiera de las situaciones anteriores⁽²⁶⁻²⁸⁾.

Oxitocina

La oxitocina puede iniciar el parto por dos mecanismos distintos actuando directamente sobre sus receptores uterinos o estimulando la secreción de PGE₂ y F2 α , ambas causantes de contracciones.

Para la maduración cervical sin provocar contracciones se utilizan dosis bajas. Se emplean dosis superiores para la inducción de contracciones y las máximas para el tratamiento de las hemorragias postparto. Los principales efectos secundarios son la taquisistolia que se define como la sucesión de contracciones muy frecuentes sin haber permitido la relajación entre una y otra o presentar más de 5 contracciones en 10 minutos.

Si durante la taquisistolia la frecuencia cardíaca fetal se resiente entonces pasa a denominarse hiperestimulación. El tratamiento de la taquisistolia o de la hiperestimulación consiste en detener la infusión de oxitocina y administrar terbutalina o salbutamol por vía subcutánea o intravenosa.

La oxitocina se debe administrar rutinariamente tras un parto o una cesárea para reducir el riesgo de hemorragia postparto.

Prostaglandina E₂ (dinoprostona)

Está indicada en la maduración cervical y en la inducción del parto. Existen dos presentaciones, una de administración intracervical y otra intravaginal.

Prostaglandina E₁ (misoprostol)

Está indicada en la profilaxis de la úlcera gástrica en pacientes tratados con antiinflamatorios no esteroideos, pero por sus efectos sobre el útero también se utiliza tanto por vía oral como vaginal en la maduración cervical, inducción al parto o profilaxis y tratamiento de la hemorragia postparto. Los efectos secundarios más destacados son dolor abdominal, náuseas, vómitos, taquisistolia, hiperestimulación y fiebre.

Mifepristona

Es un antagonista de la progesterona que actúa a nivel de los receptores y se ha utilizado en la maduración cervical y en la inducción al parto.

Metilergonovina

Es un fármaco de segunda línea utilizado en la hemorragia postparto que actúa estimulando directamente el útero favoreciendo su contracción.

Habitualmente se administra por vía oral en el postparto para reducir los loquios. Está contraindicada en pacientes hipertensas debido al aumento de la presión arterial que puede producir. Otros efectos secundarios descritos son: náuseas, vómitos, diarrea, cefalea, taquicardia y mareos.

3.5. Vacunaciones durante el embarazo^(34, 35)

La situación ideal sería que todas las mujeres estuvieran correctamente inmunizadas antes del embarazo y evitar la vacunación durante la gestación por el posible efecto tóxico para el feto. Sin embargo, se debe plantear una vacunación cuando el riesgo de exposición a la enfermedad es alto, la infección supone un riesgo para la salud de la madre o el feto o cuando la vacuna es im-

probable que cause efectos secundarios graves.

La seguridad de las vacunas durante el embarazo depende de su composición.

La administración de vacunas de virus vivos presenta, en teoría, el riesgo de producir una viremia que puede atravesar la placenta e infectar el feto con el consiguiente riesgo de teratogenicidad o muerte fetal. Entre las excepciones se encuentra la vacuna antipoliomielítica oral que se debe administrar en situaciones de exposición a la infección y que requieran una protección inmediata, ya que las complicaciones de la infección son más graves que las de la propia vacuna.

La administración de antígenos inactivados no comporta riesgo de teratogenicidad, pero pueden ser mal toleradas por la embarazada.

Las vacunas de toxoides y las polisacáridicas no están contraindicadas, al contrario, la vacuna anti-tetánica, antidiftérica y antihepatitis B deben administrarse a gestantes susceptibles. Si el riesgo de exposición no es inminente, es prudente esperar al segundo o tercer trimestre de embarazo para su administración.

La Tabla 5 resume las recomendaciones sobre la vacunación en mujeres embarazadas.

4 TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DEL FETO

Tras el problema de la talidomida, la comunidad científica se convenció de que durante el embarazo no se podían administrar medicamentos a la madre por su posible teratogenicidad. Se admitió que muchas sustancias administradas para tratar una patología materna atravesaban la placenta y alcanzaban el feto. En los últimos años esta idea ha dado un giro de 180° ya que es posible exponer deliberadamente al feto a un determinado fármaco para conseguir un efecto terapéutico.

El método más sencillo para administrar un fármaco al feto es transplacentariamente mediante la vía oral o parenteral a la madre. Si el fármaco no atraviesa la placenta entonces se debe administrar directamente al feto instilando el medicamento en el líquido amniótico para que pueda ser deglutido por el feto o absorbido a través de la piel. El cordón umbilical constituye el acceso para la administración intravenosa al feto. Existe poca experiencia en

Tabla 5. Recomendaciones sobre la vacunación en mujeres embarazadas.

Vacuna	Recomendaciones
Anticolérica	No se conoce su efecto sobre el embarazo, por lo que se aconseja no vacunar excepto en situaciones de alto riesgo.
Antidiftérica	En caso necesario de vacunación se recomienda retrasar su administración hasta el segundo trimestre de embarazo.
Antihepatitis B	Si la vacuna está indicada, las gestantes pueden ser vacunadas en cualquier momento de la gestación ya que una infección en este periodo puede producir una infección grave en la madre e infección crónica en el recién nacido.
Antigripal	Se pueden vacunar las mujeres embarazadas a partir del segundo trimestre de embarazo. Debido a las complicaciones tras el padecimiento de la gripe observadas durante el tercer trimestre de embarazo y el puerperio, sería aconsejable la vacunación de toda gestante que coincidiera la temporada gripal con el tercer trimestre de embarazo o el puerperio inmediato.
Antimeningocócica	El embarazo no es una contraindicación. Se puede vacunar una gestante en situación de epidemia.
Antineumocócica	En caso necesario de vacunación se recomienda retrasar su administración hasta el segundo trimestre de embarazo.
Antiparotiditis	Contraindicada en el embarazo.
Antipoliomielítica	Si existe una elevada probabilidad de exposición puede administrarse la vacuna oral o intramuscular. Si es necesaria una protección inmediata es preferible la vacuna oral.
Antirrubéola	Contraindicada en el embarazo.
Antisarampión	Contraindicada en el embarazo.
Antitetánica	En gestantes no vacunadas se deben administrar dos dosis del toxoide tetánico separadas al menos un mes, con la última dosis por lo menos dos semanas antes de la fecha estimada de parto. Para obtener una mayor eficacia y duración, la OMS ha establecido una pauta de 5 dosis que se administran durante varios años para cubrir la edad fértil de la mujer.
Antitífica	Contraindicada la vacuna atenuada. La vacuna polisacáridica sólo podría utilizarse en caso de riesgo elevado de exposición a Salmonella typhi.
Antivaricela	Contraindicada en el embarazo.

la administración subcutánea, intramuscular, intraperitoneal o intracardiaca fetales.

En la administración trasplacentaria hay que tener en cuenta que existen cambios fisiológicos durante el embarazo que alteran la farmacocinética materna y que afecta por tanto a la cantidad de fármaco que atraviesa la placenta y alcanza el feto. La dosis de fármaco para una mujer embarazada puede ser distinta de la no embarazada.

4.1. Hipotiroidismo fetal tratado con tiroxina intramniótica^(5, 36, 37)

El hipotiroidismo fetal puede estar causado por una agenesia del tiroides o por un efecto del tratamiento farmacológico con propiltiouracilo del hipertiroidismo de la madre. Las consecuencias del hipotiroidismo fetal son alteraciones cardíacas, retraso de la maduración pulmonar y retraso mental. El bocio fetal produce alteraciones mecánicas como hiperextensión del cuello y distocia. El polihidramnios se desarrolla de manera

secundaria a la compresión esofágica y se asocia a una mala presentación en el momento del parto además de parto pretérmino.

El diagnóstico del hipotiroidismo fetal no puede realizarse con el análisis de hormonas en el líquido amniótico sino en sangre de cordón. El tratamiento se basa en la administración intramniótica de levotiroxina 250-500 mcg una vez a la semana durante varias semanas en función de la respuesta fetal.

4.2. Tratamiento farmacológico de las arritmias fetales^(5, 36, 38-40)

La arritmia fetal se define como una irregularidad en el ritmo cardíaco fetal no asociado a una contracción uterina, o un ritmo regular sostenido fuera del rango de 100-160 latidos/minuto.

Las arritmias fetales más frecuentes y que requieren tratamiento farmacológico son las taquicardias supraventriculares.

La digoxina es el tratamiento de elección para la taquicardia supraventricular fetal porque mejora la contractilidad. Atraviesa la placenta sin dificultad alguna y es posible encontrar la misma concentración en el plasma materno y en la sangre del cordón. Las dosis maternas de digoxina se deben ajustar continuamente debido a los cambios del volumen de distribución y de la eliminación que se producen a lo largo del embarazo. Se recomienda la administración intravenosa las primeras 24 horas del tratamiento.

En ocasiones a pesar de instaurar el tratamiento con digoxina y de conseguir digoxinemias maternas adecuadas se evoluciona hacia un hidrops. Cabe entonces, la posibilidad de administrar la digoxina directamente al feto a través de un catéter umbilical o por vía intramuscular fetal, aunque ésta última no está exenta de riesgos.

En hidrops de fetos muy inmaduros en los que ha fallado la digoxina se puede administrar verapamilo.

La flecaínida es el fármaco de segunda elección en el tratamiento de la taquicardia supraventricular. Es útil en los tratamientos de la taquicardia ventricular asociada a anomalías estructurales cardíacas o preexistencia de disfunciones del nódulo sinusal.

Otros fármacos útiles en el tratamiento de la taquicardia supraventricular son: propranolol, quinidina, procainamida y amiodarona.

4.3. Retraso del crecimiento intrauterino^(5, 36, 38-40)

Se considera un recién nacido con un retraso del crecimiento intrauterino (RCIU) aquel cuyo peso está situado por debajo del percentil 10 para su edad gestacional. El diagnóstico siempre se confirma postparto aunque la sospecha se realiza durante la gestación. La mayoría de los casos de RCIU es resultado de un pobre aporte de nutrientes y oxígeno al feto y puede comprometer la vida del feto.

Los principios de tratamiento del RCIU se basan en:

- Tratar la lesión de la placenta con aspirina o con aceite de pescado.
- Incrementar el aporte de nutrientes y oxígeno.
- Aumentar el flujo sanguíneo uterino.

Aspirina

Inhibidor de la enzima ciclooxigenasa que disminuye la producción de tromboxanos, consiguiendo un efecto antiagregante y la de prostaciclina aunque en menor medida. Como consecuencia se obtiene un aumento de la perfusión placentaria. Las dosis que se han estudiado van de 50 a 150 mg al día, decidiéndose a favor de las dosis más altas. A estas dosis se consigue inhibir la agregación plaquetaria sin afectar el endotelio vascular. En el neonato no se ha asociado a la prolongación del tiempo de protrombina ni al cierre del ductus.

Ácidos grasos omega-3

El aceite de pescado o ácido eicosapentanoico (EPA) promueve el crecimiento fetal y previene la hipertensión de igual modo que la aspirina. El EPA es un antagonista competitivo del ácido araquidónico, precursor de tromboxanos o prostacilinas. Para alcanzar algún efecto es necesario administrar dosis muy altas (6-10 g/día) que presentan grandes problemas de tolerancia.

Incremento del aporte de nutrientes

Se pueden administrar a la madre, en el líquido amniótico o al feto directamente.

- A la madre. Se han infundido soluciones de glucosa, fructosa, aminoácidos y grasas. Con la administración de soluciones de glucosa al 10% en el tercer trimestre de embarazo se observó un incremento de peso en el feto. En animales, la infusión de glucosa provoca

un mayor consumo de oxígeno que resulta en una disminución de la pO₂.

- En el líquido amniótico. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento con soluciones de glucosa y aminoácidos y los controles. Se han realizado pocos estudios administrando soluciones de aminoácidos y los resultados obtenidos han sido variables.
- Al feto. Se han administrado de forma experimental por vía intraperitoneal, sin evidencias significativas en el cambio de peso del feto.

Inconvenientes:

- Las infusiones de azúcares producen con mucha rapidez acidosis en el feto.
- Son necesarios accesos parenterales permanentes con lo que se incrementa el riesgo de infecciones, tanto cuando se administra a la madre, al líquido amniótico o al feto.
- La infusión en el líquido amniótico es muy problemática en caso de oligohidramnios.

Oxígeno

La disminución del flujo uteroplacental produce una disminución del flujo de oxígeno y de nutrientes al feto. Se ha probado administrar oxígeno al 55% humidificado a la madre. No se han observado diferencias significativas en el peso respecto al grupo no tratado.

Aumento del flujo sanguíneo uterino

El reposo en cama en decúbito lateral izquierdo favorece el flujo sanguíneo uterino.

4.4. Isoinmunización Rh^(5,36,38-40)

La enfermedad hemolítica del feto y del recién nacido es consecuencia de la aparición de anticuerpos en la sangre de la madre (IgG), capaces de atravesar la placenta dirigidos contra los antígenos expresados en la superficie del hematíe fetal y que producen una hemólisis de los mismos. En general estos anticuerpos se han producido por contacto anterior con sangre no compatible principalmente del sistema Rh. La hemólisis puede provocar anemia intraútero e ictericia neonatal. Como consecuencia de la anemia, la hematopoyesis fetal aumenta, de manera que se encuentran eritroblastos (células inmaduras) en el torrente sanguíneo del feto, por lo que también se ha llamado a esta enfermedad eritroblastosis fetal.

El tratamiento de la embarazada isoinmunizada dependerá de las semanas de gestación. Así, hasta la semana 25-28 se procede a la plasmaféresis (2 plasmaféresis de 2000 ml a días alternos) y administración de inmunoglobulinas intravenosas inespecíficas a altas dosis (0,8 g/kg/día + 20 g dos días). Este tratamiento se repetirá cada 3 semanas hasta alcanzar la semana 25-28 de gestación.

A partir de entonces se procede a trasfudir al feto por funiculocentesis. La cantidad de sangre a administrar dependerá de la hemoglobina fetal y de la concentración de hemoglobina del donante.

5 PATOLOGÍA GINECOLÓGICA

5.1. Dismenorrea^(41,42)

Se entiende por dismenorrea o menstruación dolorosa, la aparición de dolor abdominal o pélvico antes de la menstruación o coincidiendo con ella.

Se clasifica en:

- Primaria o esencial sin alteraciones pelvianas o genitales. Es un cuadro propio de adolescentes jóvenes y nulíparas.
- Secundaria cuando el dolor aparece asociado a alteraciones pelvianas y vinculado a diferentes patologías. Aparece generalmente después de los 20 años.

Etiopatogenia

El dato fundamental etiopatogénico es una elevada producción de prostaglandinas (PGs) unido a una disminución de hormonas ováricas.

Sintomatología

En la dismenorrea primaria se produce un dolor antes, al inicio o bien horas después de iniciada la regla. Este dolor va acompañado de síntomas extragenitales que algunos se incluyen dentro del Síndrome de Tensión Pre-menstrual.

La dismenorrea secundaria tiene una clínica más abigarrada con dolor menos intenso pero de una duración mayor.

Tratamiento

- 1) Psicoterapia.
- 2) Anticoncepción hormonal. Es el de elección cuando además se desea evitar el embarazo. El mecanismo de acción sería la disminución de PGs a nivel uterino y plasmático.

- 3) Noretisterona y otros progestágenos en diferentes regímenes.
- 4) Analgésicos. Se han usado con resultados variables.
- 5) Betaadrenérgicos. No son eficaces salvo a dosis elevadas.
- 6) Otros inhibidores de PGs, destacando los derivados del ácido propiónico (ibuprofeno, ketoprofeno, naproxeno, etc).
- 7) GnRH, LH-RH, agonistas de GnRH LH-Rh. Producen una importante mejoría de la sintomatología.
- 8) Otros. Se han utilizado otros tratamientos con resultados variables, diuréticos suaves, antidepressivos, e incluso cirugía.

5.2. Endometriosis⁽⁴³⁻⁴⁵⁾

Es una enfermedad benigna, pero de curso crónico y recidivante que se caracteriza por la implantación de tejido endometrial fuera de la cavidad uterina. Es un proceso hormono-dependiente, aunque se asocia también con alteraciones de la inmunidad humoral y celular.

El diagnóstico de sospecha de la endometriosis se hará en aquellas mujeres que presenten:

- Dolor pélvico.
- Antecedentes familiares.
- Fatiga.
- Diarrea.
- Hinchazón abdominal.
- Sangrado menstrual profuso.
- Infertilidad (50%).

El diagnóstico sólo es posible por laparoscopia o laparotomía, con o sin toma de biopsia.

El tratamiento de elección es el quirúrgico por laparoscopia, aunque los implantes aparecen en un 28 al 30% después de la cirugía. El dolor disminuye y permanece esta disminución hasta 5 años después de la cirugía. El tratamiento definitivo es la extirpación de las vísceras afectas, acompañado de la extirpación de útero, ovarios y trompas.

El tratamiento médico inicial se utiliza para curar y/o aliviar los trastornos derivados de la endometriosis. Está indicado como orientación diagnóstica en pacientes que no desean ser sometidas a laparoscopia, así como, en endometriosis severa como tratamiento previo al quirúrgico.

Los medicamentos utilizados son:

- Danazol y derivados de la 17- α -etilnortestosterona. Dosis: 200 a 800 mg (óptima 400 mg) en 2 ó 3 dosis durante 3-6 meses por vía oral.

Efectos secundarios: efectos androgénicos a veces de carácter irreversible.

– Progestágenos

Dosis: 1,25 a 10 mg/día, 2-3 veces semana durante 6 meses.

Efectos secundarios: Sangrado uterino, náuseas, tensión mamaria, depresión, etc.

– Análogos de la GnRH.

Dosis: 1 inyección al mes durante 3-6 meses por vía sc o im.

Efectos secundarios: sofocos, sequedad de mucosas, pérdidas hemáticas genitales, irritabilidad y disminución de la libido.

– Anticonceptivos orales. De elección son los monofásicos con gestágenos potentes durante 6 a 9 meses seguidos.

El tratamiento médico es útil, pero las recidivas son muy frecuentes.

La infertilidad asociada a la endometriosis, se trata actualmente con técnicas de reproducción asistida.

5.3. Enfermedades infecciosas y venéreas⁽⁴⁶⁻⁵⁰⁾

5.3.1. Gonorrea

Su agente causal es *Neisseria gonorrhoeae*. La manifestación clínica predominante es la infección urogenital. En el hombre es la uretritis. El 90% de las mujeres son asintomáticas o tienen molestias muy leves con cervicitis, uretritis, disuria y aumento del flujo vaginal.

Primariamente afecta a las membranas mucosas del tracto genital inferior y menos frecuentemente las del recto, orofaringe y conjuntivas. La infección genital ascendente en mujeres produce enfermedad inflamatoria pélvica. Otras consecuencias importantes son epididimitis aguda y bacteriemia.

Tratamiento. Si la gonorrea no es complicada (infección de uretra, cérvix, recto y faringe). Dosis única de:

- Ceftriaxona 250 mg, im.
- Cefixima 400 mg, vía oral.
- Cipropfloxacino 500 mg, vía oral.
- Ofloxacino 400 mg, vía oral.

Si el tratamiento se realiza con un β -lactámico es aconsejable añadir doxiciclina 100 mg/12 h, vía oral, durante 7 días o azitromicina 1 g en dosis única para erradicar la posible infección concurrente por *C. trachomatis* (25% de hombres y 50% de mujeres). Siempre debe tratarse a la pareja sexual.

5.3.2. Sífilis

Es una enfermedad sistémica compleja causada por la espiroqueta *Treponema pallidum*. En la enfermedad se distinguen varias etapas:

- 1) Periodo de incubación de 3 semanas, pudiendo oscilar entre 3 y 90 días.
- 2) Estadio primario: caracterizado con lesiones de la piel no dolorosas, conocidas como chancro, asociadas habitualmente con adenopatías regionales.
- 3) Estadio secundario: corresponde a su diseminación hematogena, 6 semanas (2 a 12) después del contacto. Aparecen lesiones mucocutáneas generalizadas, y se pueden detectar (40%) espiroquetas en el sistema nervioso central.
- 4) Sífilis latente: periodo de infección subclínica, que sólo se detecta mediante los tests serológicos. Se distinguen la fase precoz y la fase tardía. En esta última no hay contagio, salvo por transmisión al feto, si hay embarazo.
- 5) Sífilis tardía o terciaria: estadio de enfermedad progresiva aparente clínicamente (neurosífilis o sífilis cardiovascular) o inaparente (manifestaciones benignas tipo goma) que se produce en un tercio de los pacientes no tratados.

Tratamiento

- a) Contagio < 1 año: penicilina G benzatina 2,4 millones UI, IM (dosis única). Administrar 2 viales de 1,2 millones UI en sitios diferentes. Alternativas: Alergia a penicilina: doxiciclina 100 mg/12 h o tetraciclina 500 mg/6 h, vía oral, 15 días.
- b) Contagio > 1 año o incierto: penicilina G benzatina 2.4 millones UI IM, semanal, durante 3 semanas consecutivas. Alternativas: alergia a penicilina: doxiciclina 100 mg/12 h o tetraciclina 500 mg/6 h, vía oral, 4 semanas.
En todos los pacientes debe descartarse la afección del sistema nervioso central mediante un examen del líquido cefalorraquídeo, y si la hay tratar como neurosífilis.
- c) Neurosífilis, sífilis oftálmica y sífilis en pacientes con sida: penicilina G sódica 3-4 millones UI/4 h IV 10 a 14 días, seguido de penicilina benzatina 2,4 millones UI, IM semanales, 3 semanas. Si alergia a penicilina: doxiciclina 200 mg/12 h, vía oral, durante 21 días.

5.3.3. Clamidiiasis

Chlamydia trachomatis produce infecciones genitales como el linfogranuloma venéreo (LGV), que es infrecuente en los países desarrollados y otras infecciones genitales como son uretritis y epididimitis, siendo complicaciones importantes la enfermedad inflamatoria pélvica, el embarazo ectópico y la infertilidad. Además durante el parto se adquieren infecciones oculares y respiratorias perinatales.

Tratamiento:

- Doxiciclina 100 mg/12 h, vía oral, 7 días en uretritis y de 2 a 3 semanas para el resto de localizaciones.
- Azitromizina 1g vía oral, dosis única, para el tratamiento de la uretritis y cervicitis. Alternativas: eritromicina 500 mg/6 h u ofloxacino 300 mg/12 h, vía oral, 7 días (21 días en caso de LGV) o dosis altas de clindamicina o amoxicilina, 2 semanas. Siempre debe tratarse a la pareja sexual.

5.3.4. Herpes genital

El virus Herpes simplex puede ocasionar lesiones genitales (vesículas, pústulas o úlceras eritematosas) con dolor intenso, prurito, disuria y secreción. Al extenderse la infección puede aparecer fiebre, malestar y linfadenopatía dolorosa.

Tratamiento:

- Aciclovir 200 mg, 5 veces/día, vía oral, 10 días.
- Famciclovir 250 mg/8 h, vía oral, 5 a 10 días.
- Si hay gravedad o complicaciones: aciclovir 5 mg/kg/8 h IV.

5.3.5. Papilomavirus

Las verrugas venéreas o genitales se denominan también condilomas acuminados. Se localizan en el ano y zona perianal, aunque también en el pene (mayor frecuencia en el varón), vulva y vagina. El uso del colposcopio y la aplicación tópica de ácido acético 3% antes del examen ha aumentado su diagnóstico clínico.

Aproximadamente el 75% de las pacientes son asintomáticas, aunque son frecuentes prurito, quemazón, dolor y sangrado, además del problema antiestético y psicológico. Hay un 10-20% de remisión espontánea en los 4 primeros meses.

Tratamiento:

- Podofilotoxina 0,5%. Aplicación tópica 2 veces/día, 3 días consecutivos/semana, durante más de 4 semanas. Respuestas: 45 al 58%. Es más eficaz y menos tóxico que el podofilino.
- Podofilino 10%. Aplicación tópica 1 vez/semana, permaneciendo 4 h en la piel para minimizar las reacciones locales. Respuestas: 20 al 40%. Los efectos adversos son locales, con quemaduras químicas en un tercio a la mitad de los pacientes y sistémicos que incluyen depresión de la médula ósea.
- Imiquimod 5% crema. 1 aplicación 3 veces/semana, antes de dormir, permaneciendo en la piel 6 a 10 h, hasta 16 semanas. Respuesta: 50%. Las reacciones adversas son locales (prurito, quemazón, eritema, erosión).
- Crioterapia con nitrógeno líquido, cada 1 ó 2 semanas. Respuesta: 50-100%. Los efectos adversos son tolerables. La quemazón se resuelve en varias horas y las úlceras curan en 7 a 10 días.
- También se utiliza la cirugía convencional y técnicas electroquirúrgicas y no hay acuerdo en cuanto a la técnica óptima.

5.3.6. *Vaginitis*

Se distinguen las causadas por: *Candida* spp: *Candida albicans* (80-90%). *Trichomonas vaginalis*, infección polimicrobiana (vaginosis bacteriana) con bacterias aerobias (*Gardnerella vaginalis*, *Mycoplasma hominis*) y anaerobias.

1) Candidiasis vaginal

La sintomatología incluye vulvovaginitis con irritación vaginal, prurito intenso, dispareunia y leucorrea abundante. Factores que predisponen son tratamientos con corticoides, antibióticos y anticonceptivos orales, inmunosupresión, diabetes mellitus, embarazo, usar ropa ajustada y poco transpirable. Hay controversia, pero salvo en el embarazo, sólo debe tratarse si es sintomática.

Tratamiento:

Tópico, con antifúngicos vaginales:

- Clotrimazol óvulos 500 mg, vía vaginal, dosis única.
- Miconazol crema 5 g/día, vía vaginal, 7 noches.
- Nistatina es menos eficaz que los derivados imidazólicos.

Vía oral:

- Fluconazol 150 mg o itraconazol 400 mg en dosis única.

La infección complicada o recurrente requiere tratamiento más prolongado.

2) Tricomoniiasis

La sintomatología incluye vaginitis con flujo fétido en ocasiones, prurito, irritación, dispareunia, disuria y polaquiuria, aunque casi el 25% de las mujeres están asintomáticas. La pareja sexual debe tratarse y evitar las relaciones sexuales hasta desaparición de la infección.

Tratamiento:

- Metronidazol 2 g, vía oral, dosis única. Alternativa: 500 mg/12 h, 7 días, (contraindicado en embarazo). Produce molestias gastrointestinales frecuentes, alteraciones neurológicas raras, pero potencialmente graves. Se debe evitar el alcohol pues puede producir un efecto antabus.

3) Vaginosis bacteriana

La sintomatología incluye aumento del flujo vaginal con olor desagradable, irritación vulvar, dispareunia y picor en la micción. No se recomienda el tratamiento sistemático de la pareja sexual.

Tratamiento:

- Metronidazol 500 mg/12 h, vía oral, 7 días.
- Alternativa: clindamicina 300 mg/12 h, 7 días.
- El tratamiento tópico con metronidazol o clindamicina se considera menos eficaz.

5.3.7. *Enfermedad inflamatoria pélvica (EIP)*

El término EIP comprende la salpingitis, salpingoovaritis, el absceso tuboovárico y la pelviperitonitis, es decir las alteraciones inflamatorias e infecciosas de los órganos genitales de la pelvis.

Su morbilidad sigue siendo alta y es relativamente alto el número de pacientes que quedan estériles, presentan gestación ectópica o tienen dolor pélvico crónico. Ante la sospecha de EIP es aconsejable instaurar de inmediato tratamiento antibiótico empírico, ya que el tratamiento precoz previene las secuelas.

Los patógenos más frecuentes son: *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis* e infección polimicrobiana con participación de flora mixta: aerobia (*E. coli*, estreptococos, *Gardnerella vaginalis*, *Mycoplasma hominis*) y anaerobia (*Prevotella*, *Bacteroides*, *Mobiluncus* y *Peptococcus*).

Se establece una clasificación por estadios: estadio I, con fiebre < 38 °C, leucocitos < 15.000 células/mm³, ausencia de dolor a la descompresión y de masas en la pelvis; estadio II, fiebre > 38 °C, leucocitos > 15.000 células/mm³, dolor localizado a la descompresión y ausencia de masas pélvicas; estadio III, caracterizado por la existencia de una masa pélvica, y estadio IV, en el que existe sensibilidad difusa a la descompresión o shock séptico. A partir del estadio II se hospitaliza a los pacientes. En el estadio III se establece una vigilancia ecográfica periódica y en el estadio IV se realiza intervención quirúrgica.

Tratamiento:

Vía parenteral:

- Cefoxitina 2 g/6h + Doxiciclina 100 mg/12 h, IV.
- Clindamicina 900 mg/8h + Gentamicina 3 a 5 mg/kg, IV. Puede tener actividad subóptima frente a *C. trachomatis*. Se suele preferir cuando no es probable la infección por clamidia o gonococo, así como en EIP recurrente o si se sospecha absceso pélvico.
- Ofloxacino 400 mg/12 h + Metronidazol 500 mg/8 h, IV.
- Ampicilina/sulbactam 3 g/6 h + Doxiciclina 100 mg/12 h, IV.
- Ciprofloxacino 200 mg/12 h + Doxiciclina 100 mg/12 h + Metronidazol 500 mg/8 h, IV.

Todos los tratamientos IV se administrarán al menos 4 días y se seguirán al menos 2 días después de la defervescencia y mejoría clínica. Luego se continuará con doxiciclina 100 mg/12 h, vía oral, hasta completar 14 días.

- Ceftriaxona 250 mg IM, dosis única, seguido de doxiciclina 100 mg/12 h por vía oral 14 días.

Es necesario el seguimiento cercano. La ausencia de mejoría tres días después de instaurado el tratamiento es una indicación para confirmar el diagnóstico. La laparoscopia puede ser requerida para confirmación de diagnóstico y para obtención de muestras intraabdominales. Otras medidas incluyen el reposo en cama, la analgesia y la abstinencia sexual 2 ó 3 semanas para prevenir la reinfección.

Las parejas sexuales deberán ser evaluadas y en la mayoría de los casos ser tratadas rutinariamente con regímenes efectivos frente a gonorrea e infección por clamidia.

5.4. Incontinencia urinaria^(51,52)

La incontinencia urinaria (IU) es la pérdida involuntaria de orina objetivamente demostrable que origina un problema social o higiénico.

La “International Continence Society” clasifica la IU en cuatro tipos: de esfuerzo, de urgencia, refleja y por rebosamiento, siendo las dos primeras las más frecuentes.

La IU refleja es siempre causada por lesión medular. La IU por rebosamiento puede ser neurológica u obstructiva, y para evitarla se realizará cateterismo si se prevé que la retención va a ser larga.

La IU de urgencia es la pérdida involuntaria de orina asociada a un fuerte deseo de orinar. Si existe detrusor hiperactivo puede tener un origen neurológico, siendo lo más frecuente su origen idiopático. Es la IU más frecuente en la senilidad y la segunda causa en la mujer en edad reproductiva.

La IU de esfuerzo es la pérdida involuntaria de orina originada por un aumento brusco de la presión abdominal. Es la IU más frecuente en la mujer en edad reproductiva y post-menopáusica. Puede cursar además con detrusor estable, siendo la disfunción de suelo pélvico su causa más importante: IU esfuerzo genuina y con detrusor inestable: IU mixta, que cursa con clínica combinación de IU de esfuerzo e IU de urgencia.

Tratamiento:

- IU de esfuerzo genuina.

Si es leve, está indicada la fisioterapia y el tratamiento farmacológico, que es de dudosa eficacia, con alfa-adrenérgicos.

Hay varias formas de fisioterapia del suelo pélvico: la cinesiterapia, el bio-feed-back y la estimulación eléctrica. La cinesiterapia es un programa de ejercicios que comprende contracciones y relajaciones rápidas y mantenidas. Las incontinencias severas que no obtienen mejoría en 3 meses no se benefician con la continuidad. La utilidad del bio-feed-back está en el aprendizaje de la contracción de la musculatura adecuada. Los conos vaginales son un mecanismo combinado de fisioterapia y bio-feed-back, y sus cifras de respuesta son del 30 al 63%, semejante a los de la es-

estimulación eléctrica (30-60%). Si la incontinencia es grave y/o la pérdida constante, está indicado el tratamiento quirúrgico.

– Inestabilidad del detrusor.

Tratamiento farmacológico con anticolinérgicos: oxibutinina clorhidrato 5 mg/8 h y tolterodina 2 mg/12 h, vía oral.

La terapia conductista, basada en las micciones horarias, aumentar los tiempos entre micciones, restricción de líquidos y la fisioterapia mejoran su efectividad.

– IU mixta.

Si el factor predominante es la incontinencia de esfuerzo se tratan como las IU de esfuerzo genuinas y si hay predominio del componente de urgencia se tratan como las vejigas inestables.

Prevención. Se recomienda la rehabilitación sistémica del suelo pélvico en el puerperio. Se deben evitar los factores desencadenantes: obesidad, deporte violento, estreñimiento y toses crónicas.

5.5. Menopausia⁽⁶³⁾

La menopausia consiste en la desaparición de la función del ovario, lo que condiciona una privación estrogénica. Se produce entre los 45 y 55 años. Los síntomas que se derivan de esta situación se llaman climaterio.

Estos síntomas son:

– Inestabilidad vasomotora que se traduce en “sofocos”.

– Irritabilidad, ansiedad, cambio en la libido, melancolía, cuadros depresivos.

– Aumento del riesgo cardiovascular. Los estrógenos originan un descenso de las proteínas de baja densidad (LDL) y un aumento de las de alta densidad (HDL).

– Osteoporosis que consiste en una disminución de la masa ósea por unidad de volumen con relación a la normalidad para una determinada edad, raza y sexo. El diagnóstico se hace por densitometría ósea.

Los factores de riesgo para la osteoporosis son:

- Déficit de estrógenos.
- Déficit de aporte de Ca⁺⁺.
- Actividad física disminuida.
- Consumo de alcohol y tabaco.

Tratamiento de la menopausia

Tratamiento hormonal sustitutivo (THS). Consiste en la administración de estrógenos para sustituir los que el ovario ya no produce. El THS:

– Es eficaz para corregir la inestabilidad vasomotora y los trastornos derivados de la atrofia genital.

– Reduce el riesgo de enfermedad coronaria, aunque la adición de progestágenos en la THS parece cuestionar esta reducción.

– Previene la pérdida ósea postmenopáusica, con una ganancia de la densidad mineral ósea tras 2 años de tratamiento del 3 al 10%. Los estudios avalan que el THS disminuye la probabilidad de fracturas óseas en prevención primaria y secundarias. No está claro la duración del tratamiento, y después del mismo la pérdida ósea es similar a las de las mujeres no tratadas.

Los efectos secundarios son:

– Metrorragias.

– Hiperplasia y adenocarcinoma de endometrio. Para evitar este efecto se añade un progestágeno.

– En la mama: persiste la controversia. Aunque parece que existe un incremento pequeño pero significativo de cáncer de mama tras 5-7 años de tratamiento.

– Hipertensión arterial.

– Enfermedad tromboembólica.

La vía de elección es la oral, también se utiliza la transdérmica, con 2 tipos de pautas, cíclica o continua.

Tratamientos alternativos:

1) Alendronato: reduce el riesgo de fracturas en un 50%. Es una alternativa al THS. Sus efectos secundarios son: intolerancia gastrointestinal. Por tener una vida media larga, se desconoce si presenta efectos a largo plazo.

2) Calcitonina. Se utiliza la vía intranasal, se o im. Los datos sobre su eficacia son más controvertidos.

3) Raloxifeno.

Las recomendaciones generales en la menopausia son:

– Adecuada ingesta de calcio y vitamina D.

– Realizar ejercicio de manera regular.

– Abandonar el consumo de tabaco y modificar el de alcohol.

5.6. Oncología ginecológica

5.6.1. Cáncer de mama^(64,55)

El cáncer de mama (CM) es uno de los tumores más comunes en las mujeres del mundo occidental y el causante de una mayor mortalidad. La incidencia de CM se incrementa con la edad hasta la menopausia y posteriormente continúa elevándose pero a una velocidad inferior. En la última década se ha empezado a observar una disminución de la morbimortalidad del CM debido, sin duda, a unos conocimientos más profundos de esta enfermedad que han permitido un diagnóstico y un tratamiento más precoces.

Factores etiopatogénicos

Las causas del CM siguen siendo desconocidas. La mayoría de mujeres que lo padecen no tienen ningún factor de riesgo conocido. Podemos decir que existen tres grupos de factores incidentes sobre el riesgo relativo de desarrollar CM: factores hormonales, factores ambientales y de herencia. Entre los factores de riesgo hormonal destacamos el papel de los estrógenos. Así pues, una prolongada exposición a los estrógenos o situaciones que puedan contribuir a ella, como por ejemplo menarquia precoz, menopausia tardía, nuliparidad, obesidad en la postmenopausia, etc, incrementan el riesgo de padecer CM a través de unos mecanismos de actuación que todavía se desconocen. Entre los factores ambientales se incluyen aspectos dietéticos, como un consumo elevado de grasas, fibra, etc., una ingesta elevada de alcohol, exposición a radiaciones ionizantes, etc. Puede ser que muchos de estos factores ambientales determinen el desarrollo de un CM debido a su influencia en el perfil hormonal. En cuanto al factor herencia, se ha observado que el riesgo relativo de desarrollar CM teniendo un pariente de primer grado con CM (madre, padre o hermana) es de 1,7. Este riesgo puede aumentar si dicho familiar ha padecido el CM en la premenopausia y si además ha sido bilateral. Solamente el 10% de los CM diagnosticados son hereditarios y suelen desarrollarse en mujeres jóvenes.

Diagnóstico

Importancia capital tiene el diagnóstico precoz de la enfermedad con el fin de reducir su mortalidad. La Sociedad Americana del Cáncer ha establecido, en el año 2001, las siguientes recomendaciones para la consecución de un diagnóstico precoz: 1) autoexploración mensual

a partir de los 20 años, 2) examen clínico trianual entre los 20 y 30 años y 3) examen clínico anual a partir de los 40 aconsejándose además, la realización de una mamografía.

Ante la sospecha de CM, el principal método de aproximación al diagnóstico sigue siendo la mamografía de alta calidad. La ecografía constituye un método diagnóstico complementario. La resonancia magnética aplicada al estudio de la mama puede ser útil en situaciones en que la mamografía o la ecografía no definen correctamente las lesiones. El diagnóstico debe ser confirmado mediante citología y/o biopsia.

Tratamiento de la enfermedad localizada

Carcinoma in situ (CIS). En el CIS ductal se realiza mastectomía o tumorectomía seguida de radioterapia. En el CIS lobular, mastectomía que puede ser bilateral en pacientes de alto riesgo.

CM precoz (estadios I y II). No existen diferencias significativas en cuanto a supervivencia entre la mastectomía total con disección de ganglios axilares (mastectomía radical modificada) y la cirugía limitada (tumorectomía, cuadrantectomía) seguida de radioterapia. El tratamiento sistémico adyuvante consiste en la quimioterapia y en la hormonoterapia con tamoxifeno a dosis de 20 mg al día durante 5 años. Los esquemas empleados en quimioterapia son: CMF (Ciclofosfamida, metotrexate, 5-fluorouracilo), AC (Adriamicina y ciclofosfamida), EC (Epirubicina y ciclofosfamida), CAF o FAC (Ciclofosfamida, adriamicina, 5-fluorouracilo).

CM localmente avanzado (estadio III). No existen pautas fijas. El primer paso en el tratamiento es la quimioterapia combinada seguida de mastectomía total con disección de ganglios linfáticos axilares. Puede realizarse también, quimioterapia preoperatoria con objeto de facilitar el tratamiento quirúrgico.

Tratamiento del CM diseminado (estadio IV)

Las principales finalidades del tratamiento son la paliación de los síntomas con un mejoría de la calidad de vida y aumento de la supervivencia, si es posible. La selección de la terapia sistémica dependerá de los diferentes receptores hormonales expresados por los tumores: ER (receptor de estrógenos), PgR (receptor de progesterona) y HER-2/neu. Estos receptores hormonales son factores predictivos de respuesta al tratamiento.

- Terapia hormonal. En pacientes cuya vida no está inmediatamente amenazada por el avance del cáncer. Se administra tamoxifeno (20 mg/día) hasta que se produce la recidiva tumoral. También se emplean los inhibidores de la aromataza: anastrozol (1 mg/día) y letrozol (2,5 mg/día) con una muy buena respuesta en mujeres postmenopáusicas^(56,57). Como segunda o tercera opción se emplea el acetato de megestrol (40 mg cuatro veces al día). Agentes de cuarta línea son la fluoximisterona (10 mg cuatro veces al día) o el dietilestilbestrol (5 mg tres veces al día).
- Quimioterapia. En pacientes con enfermedad que amenace la vida o con fracaso al tratamiento hormonal. Los agentes únicos más efectivos son la doxorubicina y los taxanos (paclitaxel y docetaxel). En la terapia combinada se utiliza CMF con prednisona, AC y FAC.
- Trastuzumab. Se trata de un anticuerpo monoclonal útil en pacientes cuyos tumores sobreexpresan el HER-2/neu. Como efectos adversos presenta síndrome pseudogripal, astenia y toxicidad cardíaca. Es sinérgico con otros agentes citotóxicos aunque su cardiotoxicidad aumenta significativamente asociado a antraciclinas⁽⁵⁸⁾.
- Bifosfonatos. Son útiles tanto en la hipercalcemia tumoral como en la disminución de “complicaciones óseas” tales como fracturas o dolor. Los agentes más utilizados son el clodronato y el pamidronato, ambos por vía endovenosa⁽⁵⁹⁾.

5.6.2. Cáncer de endometrio^(65,60)

Después del CM el cáncer de endometrio (CE) o de cuerpo uterino es el más frecuente de los tumores ginecológicos. Ocuparía el primer lugar si excluimos al CM por no ser un tumor ginecológico estricto ya que pueden padecerlo los varones. El CE es una neoplasia de baja tasa de mortalidad que se diagnostica mayoritariamente en mujeres postmenopáusicas.

Factores etiopatogénicos

La patogenia de este tumor está en relación con la exposición a estrógenos sin la oposición de los progestágenos. El riesgo de CE derivado de la exposición a estrógenos exógenos se incrementa de 4 a 8 veces. El tamoxifeno, estrógeno débil, se ha asociado a un incremento de CE. Entre otros factores de riesgo podemos citar: la obesidad, la nuliparidad, las reglas irregulares y las condiciones médicas como la hipertensión o la diabetes mellitus.

Diagnóstico

El sangrado vaginal anormal es el síntoma más común. Ante la sospecha de CE debe realizarse una biopsia endometrial o un legrado por aspiración. Tras la confirmación diagnóstica se procede a la estadificación⁽⁶¹⁾ y al tratamiento.

Tratamiento

El tratamiento fundamental es la cirugía: histerectomía abdominal total con salpingooforectomía bilateral siempre que sea posible. No obstante, la cirugía debe adecuarse al estadio del tumor y puede combinarse con radioterapia.

En las pacientes con metástasis diseminadas, o que han sido previamente irradiadas, se puede tratar la enfermedad local recurrente con hormonas y quimioterápicos. En la terapia hormonal los fármacos más utilizados son: medroxiprogesterona en forma “depot”, acetato de megestrol y tamoxifeno. En pacientes refractarias al tratamiento hormonal se obtienen buenos resultados con regímenes quimioterápicos que contienen platino y adriamicina y taxanos.

5.6.3. Cáncer de cuello uterino⁽⁶³⁾

Es el tercer tumor ginecológico en frecuencia tras los tumores de endometrio y de ovario. La mortalidad por cáncer cervical (CC) ha descendido un 50% desde los años 50, principalmente como resultado de la detección precoz y de su tratamiento.

Factores etiopatogénicos

El CC se ha relacionado con relaciones sexuales frecuentes y de inicio temprano. La incidencia es también mayor en mujeres con partos a edad joven, múltiples parejas e historia de enfermedades venéreas. Existe evidencia de que hay una relación entre el virus del papiloma humano (VPH) y este tipo de neoplasia. Asimismo, la infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) también se asocia frecuentemente al CC.

Diagnóstico

Los síntomas del CC precoz incluyen secreción vaginal, sangrado y manchado postcoital. El CC en estadio más avanzado se presenta con secreción vaginal maloliente, pérdida de peso o uropatía obstructiva.

El diagnóstico precoz se centra en la citología periódica, según la técnica de Papanicolau.

Tratamiento

El tratamiento fundamental es la cirugía con o sin radioterapia. No obstante, la terapéutica debe ser individualizada según la extensión de la enfermedad y las características de las pacientes. Recientemente se han obtenido beneficios con el uso concurrente de quimioterapia y radioterapia. En la enfermedad locorregional avanzada, el uso concurrente de cisplatino y radioterapia ha demostrado una reducción del 30% al 50% en el riesgo de recurrencia⁽⁶²⁾.

5.6.4. Cáncer de ovario⁽⁶³⁾

El cáncer de ovario (CO) es la quinta neoplasia más frecuente entre las mujeres y es el más letal de todos los cánceres ginecológicos.

Factores etiopatológicos

El 90% de los casos de CO son esporádicos y se desconoce qué factores genéticos pueden contribuir a su aparición. Se sabe que en un 5% de los casos esta neoplasia tiene un patrón hereditario o familiar lo que presupone una transmisión de genes predisponentes. Esta enfermedad es algo más frecuente en mujeres nulpáras. Factores protectores son el embarazo y los anovulatorios. Otros factores implicados podrían ser físicos, químicos o dietéticos.

Diagnóstico

El CO precoz es típicamente asintomático. Los síntomas son a menudo inespecíficos e incluyen reglas irregulares, sangrado vaginal anormal y molestias abdominales. Ante la sospecha se realiza una ecografía transvaginal y se determina el marcador sanguíneo CA-125. De ser los hallazgos positivos se procede a una tomografía computerizada y a una laparotomía. El tratamiento es eminentemente quirúrgico. Normalmente se realizan dos laparotomías. La primera, en los estadios iniciales, tiene la intención de estadificar la neoplasia además de tratarla. Si la enfermedad está más avanzada con esta cirugía se intenta extirpar toda la enfermedad visible o bien eliminar la mayor cantidad posible (cirugía citoreductora). La segunda laparotomía no tiene indicaciones tan definidas. No obstante, la cirugía por sí sola resulta insuficiente y debe realizarse quimioterapia adyuvante.

Tratamiento

Estadios iniciales de alto riesgo. Una actitud aceptada actualmente es la administración de 3-4 ciclos de car-

boplatino-paclitaxel como terapia complementaria postquirúrgica.

CO avanzado (primera línea). El 70-80% de las pacientes se diagnostican en fases avanzadas de la enfermedad. La quimioterapia junto a la cirugía citoreductora es el fundamento del tratamiento de estas pacientes. Hoy por hoy, el tratamiento estándar es la combinación de carboplatino y paclitaxel. Nuevos fármacos como gemcitabina, topotecán o adriamicina liposomal asociados con platino-paclitaxel han mostrado elevadas tasas de respuestas aunque está por demostrar el impacto en la supervivencia global de estas enfermas.

CO resistente o recidivante. El tratamiento tiene un efecto paliativo ya que la resistencia al tratamiento de primera línea o la recidiva se considera enfermedad incurable. La elección terapéutica está condicionada a la respuesta del tratamiento previo y al tiempo transcurrido entre la quimioterapia de primera línea y la recidiva (intervalo libre de progresión, ILP). Agentes como paclitaxel, topotecan, adriamicina liposomal, altretamina, etopósido, gemcitabina, docetaxel, epirrubicina, oxaliplatino y vinorelbina han demostrado actividad con una tasa de respuesta de alrededor del 20%.

5.6.5. Neoplasias benignas de ovario y de mama⁽⁶⁴⁾

Los quistes ováricos pueden originarse a partir de cuerpos lúteos, de los folículos ováricos y del epitelio germinal superficial. Producen cambios en la morfología del ovario, con deformidades o aumento de volumen. Los quistes del cuerpo lúteo aparecen durante el periodo reproductivo. En pacientes menstruales pueden reconocerse con el examen rutinario si bien la mayor parte suele involucionar en uno o dos meses. Se administran anticonceptivos orales durante dos a tres ciclos menstruales aunque recientemente se discute esta terapia. El quiste folicular es frecuente en el periodo neonatal, infantil y reproductivo. Pueden llegar a hacerse hiperestrogénicos dando lugar al síndrome del ovario poliquístico. Debido a la alta tasa de reversibilidad, tanto del quiste folicular como del cuerpo lúteo, no requieren un tratamiento quirúrgico. Solamente se indica resección quirúrgica si su medida es superior a 5 cm y perduran más de 3 meses. El tumor de células germinales es el más común en niñas y mujeres jóvenes. Ocasiona dolor abdominal por rotura, hemorragia o torsión del ovario. Entre ellos, el quiste dermoide (teratoma quístico ma-

duro), con mayor incidencia entre los 20 y 40 años. Su tratamiento es la cistectomía ovárica con preservación de tejido ovárico.

La enfermedad benigna más común de la mama es la alteración fibroquística. Su etiopatogenia es compleja aunque puede resumirse en un deterioro del equilibrio estrógenos-progesterona. El dolor (mastodinia) es su síntoma más común. Las lesiones mamarias pueden ser fibrosas, proliferativas o quísticas. Se ha mostrado una correlación entre el consumo de cafeína y tabaco y la alteración fibroquística. El tratamiento es fundamentalmente médico. Un diurético a pequeñas dosis y en el periodo menstrual evita el edema fisiológico de este periodo y alivia el dolor. Otros fármacos utilizados son la progesterona oral en dosis de 5 a 10 mg administrada en la segunda mitad del ciclo menstrual y danazol en ciclos de tres a 6 meses, 100 a 400 mg al día, consiguiendo eliminar el dolor en la mayoría de mujeres.

El fibroadenoma es un tumor benigno muy prevalente entre los 20 y 30 años. Su incidencia disminuye con el aumento de la edad. Es a menudo indoloro y se descubre con el examen mamario. Otros procedimientos diagnósticos son la mamografía y la citología por punción. El tratamiento es quirúrgico y se practica cuando existe dolor, se evidencia crecimiento o crea un estado de angustia para la paciente.

6 ANTICONCEPCIÓN

Los métodos anticonceptivos pueden ser de seis tipos:

- Hormonales.
- Intrauterinos.
- De barrera.
- Químicos.
- Fisiológicos.
- Esterilización.

Ninguno de ellos es efectivo al 100%, y el riesgo de embarazo depende del mecanismo de acción, del cumplimiento o del buen uso de cada uno de ellos.

Anticoncepción hormonal

Es un método anticonceptivo reversible. Su eficacia es muy elevada si el cumplimiento es correcto. Se han descrito interacciones con fármacos que pueden modificar su efectividad⁽²⁰⁾ (Tabla 6).

El mecanismo de acción se fundamenta en 4 puntos:

- 1) Supresión de la hormona estimulante del folículo (FSH).
- 2) Supresión de la hormona luteinizante (LH).
- 3) Alteración del moco cervical dificultando el paso de los espermatozoides.
- 4) Alteración del endometrio dificultando la implantación.

Dentro de los anticonceptivos hormonales orales se distinguen varios tipos (Tabla 7):

a) Monofásicos

La concentración de estrógeno y progestágeno es constante a lo largo de los 21 días que se administran durante el ciclo. Los 7 días restantes (del 22 al 28) no se administra nada o placebo.

b) Trifásicos

La concentración de estrógeno se mantiene constante en los 21 días de tratamiento y la dosis de progestágeno varía semanalmente para disminuir la cantidad mensual de hormonas y acercarse al máximo al patrón fisiológico de secreción hormonal. Los 7 días restantes (del 22 al 28) no se administra nada o placebo.

c) Progestágenos solos

Se administra la misma concentración de progestágeno durante 3 semanas dentro de un ciclo de 28 días. La efectividad es inferior a la de los anticonceptivos combinados pero son de elección en las mujeres que lactan y en aquellas en que los estrógenos están contraindicados.

Otros métodos anticonceptivos hormonales son:

- acetato de medroxiprogesterona 150 mg por vía intramuscular profunda cada 3 meses. Su eficacia es superior al 99%. Los tratamientos a largo plazo se han asociado a una pérdida de la masa corporal ósea. Por ello se aconseja a estas mujeres que realicen ejercicio físico regularmente y que la ingesta de calcio sea la adecuada.
- implantes subdérmicos de levonorgestrel con una liberación constante del progestágeno durante 5 años. La concentración plasmática de levonorgestrel es relativamente baja por lo que los efectos secundarios son prácticamente inexistentes.

Tabla 6. Principales interacciones con los anticonceptivos orales.

a) Interfieren con la eficacia anticonceptiva
a) Reducen la eficacia anticonceptiva Anticonvulsivantes (fenitoína, fenobarbital, carbamazepina, primidona, etosuximida) Antibióticos (rifampicina, ampicilina, griseofulvina, tetraciclina)
b) Aumentan la concentración plasmática de esteroides Ácido ascórbico
b) Fármacos cuyo metabolismo se ve afectado por los anticonceptivos orales
a) Fármacos cuya concentración plasmática aumenta I. Benzodiazepinas II. Teofilina y cafeína III. Ciclosporina IV. Prednisolona
b) Fármacos cuya concentración plasmática está disminuida I. Aspirina II. Morfina III. Paracetamol IV. Temazepam

Tabla 7. Composición de los anticonceptivos hormonales orales.

	Estrógeno	Progestágeno
Monofásicos	Etinilestradiol 50 mcg	Levonorgestrel 0,25 mg
	Etinilestradiol 30 mcg	Levonorgestrel 0,15 mg Desogestrel 0,15 mg Gestodeno 0,075 mg
	Etinilestradiol 20 mcg	Desogestrel 0,15 mg Gestodeno 0,075 mg
	Etinilestradiol 15 mcg	Gestodeno 0,060 mg
Trifásicos	Etinilestradiol 30 mcg	Levonorgestrel 0,05 mg-0,075* mg-0,125

* En esta fase el contenido de etinilestradiol es de 40 mcg

Efectos secundarios de los anticonceptivos hormonales:

a) Cardiovasculares. Al uso de los anticonceptivos orales se ha asociado un cambio en la coagulación sanguínea debido a un incremento en la producción de los factores VII y X y fibrinógeno. Este efecto parece estar relacionado con dosis de etinilestradiol superiores a 50 mcg. Por otra parte, el componente progestágeno disminuye

las lipoproteínas de alta densidad (HDL) y aumenta las de baja densidad (LDL), lo cual aumenta el riesgo de accidente cerebrovascular y de infarto. Estos efectos secundarios se ven potenciados de manera importante en mujeres fumadoras. Los progestágenos de nueva generación (gestodeno y desogestrel) presenta ciertas ventajas sobre otros como una menor androgenicidad, menor interferencia del metabolismo de la glucosa, aumento de la HDL y disminución de las LDL.

- b) Neoplásicos. Se han descrito tumores hepáticos benignos en 1 de cada 10.000 usuarias. No se ha podido demostrar una asociación entre el uso de anticonceptivos orales y cáncer de mama. Por otra parte, la incidencia de cáncer de ovario y de endometrio está significativamente disminuido entre las usuarias de anticonceptivos orales.
- c) Biliares. La afectación biliar se incrementa especialmente en el primer año de uso.
- d) Amenorrea. Al discontinuar el tratamiento, la mayoría de mujeres vuelven a ovular en 1-3 meses.

Anticonceptivos intrauterinos

Los dispositivos intrauterinos (DIU) se insertan en la cavidad endometrial y actúan por varios mecanismos de acción:

- Inhibición de la implantación.
- Alteración de la motilidad de las trompas.
- Cambios en el endometrio.
- Si contienen cobre, éste actúa como espermicida.

Su eficacia es de alrededor del 97%. Estarían indicados en determinadas situaciones clínicas: flebitis, tromboembolismo venoso, enfermedad coronaria, historia de cáncer de mama, hipertensión, fumadoras de más de 35 años.

La inserción de un DIU provoca generalmente un incremento de las pérdidas hemáticas y de la duración de la menstruación y también de la incidencia de dismenorrea.

En el caso que se produzca un embarazo el riesgo de aborto o de embarazo ectópico es alto.

Anticonceptivos de barrera

El objetivo es impedir que los espermatozoides alcancen la cavidad endometrial para la fecundación del óvulo. Entre estos métodos se encuentran los preservativos masculinos y femeninos y el diafragma.

Anticonceptivos químicos

El objetivo es impedir que los espermatozoides alcancen la cavidad endometrial para la fecundación del óvulo. Las cremas espermicidas contienen nonoxinol 9, octoxinol 9 o cloruro de benzalconio, surfactantes que destruyen la membrana celular de los espermatozoides. Su índice de fallo se sitúa alrededor del 20%. Suelen utilizarse conjuntamente con los preservativos masculinos, femeninos o con el diafragma.

Anticoncepción fisiológica

Obliga a un perfecto conocimiento de la fisiología de la menstruación, la concepción y especialmente del tiempo en el que se produce la ovulación. Este momento se puede determinar con el método del calendario, la medición de la temperatura basal o el aspecto del moco cervical.

Se trata de evitar las relaciones en el periodo de máxima fecundidad. Admitiendo que la ovulación de produce 14 días antes de la menstruación, se deberán evitar las relaciones desde 4 días antes hasta 3 días después de la ovulación.

La lactancia no es un método seguro como anticonceptivo ya que puede existir ovulación aún dando el pecho. En este caso se debe recurrir a otros métodos anticonceptivos. En caso de optar por los hormonales son de elección los progestágenos solos por no afectar la producción ni la composición de la leche.

Esterilización

Incluye la vasectomía y la ligadura de trompas.

La vasectomía es una opción simple y segura para la esterilización masculina. Consiste en una interrupción del conducto deferente, que transporta los espermatozoides hasta el resto de componentes que forman el semen. Existe la posibilidad de revertir la vasectomía, pero el éxito va en razón inversa al tiempo que ha transcurrido desde que se ha realizado.

La ligadura de trompas es una forma permanente de contracepción. Su eficacia supera el 99% y si existe algún fallo se debe a la preexistencia de un embarazo antes de la ligadura.

Anticoncepción postcoital⁽⁶⁵⁾

El mecanismo de acción de la anticoncepción postcoital es una inhibición de la ovulación, una interferencia en la fertilización o en el transporte del embrión al útero o por inhibición de la implantación en el endometrio.

Existen diferentes métodos de anticoncepción postcoital (Tabla 8).

7 INFERTILIDAD

Se define la infertilidad como la incapacidad de concebir después de 12 meses de relaciones regulares y no protegidas durante el periodo de ovulación. La esterilidad o infertilidad completa se define como la imposibilidad de concebir.

Tabla 8. Métodos de anticoncepción postcoital.

Pauta	Tiempo de administración de la primera dosis tras la relación
Estrógeno + Progestágeno (etinilestradiol 100 mcg + 0,5 mg levonorgestrel, dos dosis administradas en un intervalo de 12 horas)	72 horas
Levonorgestrel (0,75 mg dos dosis administradas en un intervalo de 12 horas)	48 horas (máximo 72 horas)
Altas dosis de estrógenos (5 mg de etinilestradiol al día durante 5 días)	72 horas
Mifepristona (600 mg en dosis única)	72 horas
Danazol (400-800 mg, dos dosis separadas 12 horas ó 400 mg tres dosis a intervalos de 12 horas)	72 horas
DIU de cobre	Hasta 5 días tras el primer día de ovulación estimado

La Tabla 9 muestra la etiología de la infertilidad.

Fármacos para la inducción de la ovulación

Citrato de clomifeno

Es un modulador de los receptores estrogénicos y es el fármaco de primera elección para la inducción de la ovulación. Su mecanismo de acción es por unión a los receptores estrogénicos de manera que se inhibe el feedback negativo sobre el hipotálamo, favoreciendo la liberación de FSH y LH con el consecuente crecimiento folicular y posterior maduración del oocito.

El 80% de las mujeres que son tratadas con clomifeno, cuyo problema es la ovulación irregular o la anovulación, consiguen ovular y de ellas, el 50% quedan embarazadas dentro de los 6 meses de tratamiento.

El tratamiento se inicia el 5º día del ciclo con 50 mg/día durante 5 días, pero se puede incrementar en los siguientes ciclos hasta un máximo de 150 mg/día. La duración del tratamiento no debe ser superior a 6 meses, ya que no se ha demostrado un aumento en la tasa de embarazos con tratamientos más prolongados.

Los efectos secundarios más frecuentes (11%) son los sofocos, similares a los que aparecen en la menopausia. Con menor frecuencia aparecen náuseas, aumento de la sensibilidad en las mamas y cefaleas.

Bromocriptina

Estaría indicado cuando la anovulación se debe a la presencia de un prolactinoma. Actúa sobre los receptores dopaminérgicos postsinápticos inhibiendo la liberación de prolactina. Los principales efectos secundarios son náuseas, vómitos, mareos, estreñimiento. Estos efectos se pueden minimizar aumentando progresivamente las dosis de bromocriptina. La menstruación reaparece rápidamente y el riesgo de embarazo múltiple no está incrementado.

Gonadotrofinas

Estarían indicadas en la anovulación en las mujeres que no han respondido al tratamiento con clomifeno o en la hiperestimulación ovárica controlada para inducir el desarrollo de folículos múltiples en programas de reproducción asistida.

La gonadotropina menopáusica humana (HMG) es un extracto urinario de FSH y LH (relación 1:1) obtenido de mujeres menopáusicas. Existen varias relaciones comercializadas incluyendo la preparación de FSH casi pura. En general de HMG se administra al inicio de la fase folicular a dosis de 75-150 UI/día por vía intramuscular. Cuando el folículo alcance un tamaño de 16 mm y la concentración de estrógeno sea la adecuada, se administra gonadotropina coriónica humana

Tabla 9. Etiología de la infertilidad.

Infertilidad femenina	
	Alteraciones en la ovulación
	Anovulación primaria o secundaria
	Hiperprolactinemia
	Ovario poliquístico
	Alteraciones en tiroides
	Fallo ovárico
	Factores tubáricos o peritoneales
	Endometriosis
	Enfermedad inflamatoria pélvica
	Tumor
	Secuelas de enfermedades de transmisión sexual
	Defectos congénitos
	Factores uterinos
	Fibroma uterino
	Infección
	Malformación congénita
	Factores cervicales
	Moco cervical hostil
	Cervicitis crónica
	Anticuerpos antiespermáticos
	Secuelas quirúrgicas
	Factores inmunológicos
Infertilidad masculina	
	Producción inadecuada de espermatozoides
	Anormalidades anatómicas
	Factores relacionados con la eyaculación

(hCG) y a continuación se procede a la inseminación natural o artificial.

El principal efecto secundario es el síndrome de hiperestimulación ovárica, que puede tener consecuencias fatales. Se caracteriza por un gran aumento del tamaño de los ovarios, hipovolemia, hemoconcentración, aumento de peso, ascitis y acumulación de líquidos en pleura.

Análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas

Se administran para regular el ciclo antes de una estimulación ovárica. Los fármacos implicados son la triptorelina, leuprorelina y nafarelina administrados por vía subcutánea o intranasal, para suprimir la actividad ovárica espontánea antes de inducir la ovulación con HMG. Con esta técnica se estimula la maduración de folículos para luego proceder, en algunos casos, a la extracción para llevar a cabo una fertilización *in vitro* y

transferencia de embriones. Existe un riesgo aumentado de embarazo múltiple. El principal riesgo de estas técnicas es el síndrome de hiperestimulación ovárica anteriormente citado.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hatzopoulos FK, Sgraves R, Hardman JL. Obstetrics. En: Mary Anne Koda-Kimble, Lloyd Yee Young, editores. Applied Therapeutics: The Clinical Use of Drugs 7ª. ed. 2001. p. 44-1 a 44-43.
2. Pacifici GM, Nottoli R. Placental transfer of drugs administered to the mother. Clin Pharmacokinet 1995; 28 (3):235-69.
3. Van der Aa EM, Copius Peereboom-Stegeman JHJ, Noorhoek J, et al. Mechanisms of drug transfer across the human placenta. Pharm World Sci 1998; 20 (4):139-48.

4. Audus KL. Controlling drug delivery across the placenta. *Eur J Pharm Sci* 1999; 8 (3):161-5.
5. Ward RM. Pharmacological treatment of the fetus. Clinical pharmacokinetic considerations. *Clin Pharmacokinet* 1995; 28 (5):343-50.
6. Garland M. Pharmacology of drug transfer across the placenta. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1998; 25:21-42.
7. Sannerstedt R, Lundborg P, Danielsson BR, et al. Drugs during pregnancy-an issue of risk classification and information to prescribers. *Drug Saf* 1996; 14 (2):69-72.
8. Lawrence R. Breastfeeding. A guide for the medical profession. 4a ed. St Louis: Mosby Company; 1994.
9. Ruff AJ. Breastmilk, breastfeeding and transmission of viruses to the neonate. *Semin Perinatol* 1994; 18:510-6.
10. American Academy of Pediatrics. The transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Pediatrics* 2001; 108 (3):776-789.
11. Anderson PO. Drug use during breast-feeding. *Clin Pharm* 1991; 10:594-624.
12. Ito S. Drug therapy for breast-feeding women. *N Engl J Med* 2000; 343: 118-26.
13. Atkinson HC, Begg EJ, Darlow BA. Drugs in human milk. Clinical pharmacokinetic considerations. *Clin Pharmacokinet* 1988; 14:217-40.
14. Botella Llusía-Clavero Núñez. Embarazo ectópico. En: Botella Llusía-Clavero Núñez, editores. Tratado de Ginecología: Patología Obstétrica. 11ª ed. Barcelona: Editorial científico-médica; 1981; p. 394-412.
15. Ectopic Pregnancy (citado de 7 de diciembre 2001). Disponible en: <http://www.familyinternet.com/fisites/pregcom /03080010.htm>
16. Ectopic Pregnancy (citado de 1 diciembre 2001). Disponible en: <http://medic.med.uth.tmc.edu/path/00001215.htm>
17. Marc B. Garnick. Cáncer testicular y otros tumores trofoblásticos. En: Isselbacher, Braunwald, Wilson, Martin, Fauci, Kasper, editores. Harrison. Principios de Medicina Interna. Vol. II. 13ª ed. Madrid. Mc Graw Hill; 1994; p. 2142-2151.
18. Solé LA, J. Bellmunt J, Albanell J. Neoplasia gestacional trofoblástica. En: Ordoñez A, Feliu J, Zamora P, Espinosa E, de Castro J, editores. Oncología Clínica: Patología especial. Tomo II. 2ª ed. Madrid. Mc Graw Hill. 1999; p. 353-360.
19. Lawrence S. Friedman/Kurt J. Isselbacher. Anorexia, náuseas, vómitos e indigestión. En: Isselbacher, Braunwald, Wilson, Martin, Fauci, Kasper, editores. Harrison. Principios de Medicina Interna. Vol. I. 13ª ed. Madrid: Mc Graw Hill. 1994; p. 247-252.
20. Botella Llusía-Clavero Núñez. Las gestosis o toxemias del embarazo. En: Botella Llusía-Clavero Núñez, editores. Tratado de Ginecología: Patología Obstétrica. 11ª ed. Barcelona. Editorial científico-médica; 1981. p. 5-16.
21. Hyperemesis Gravidum (Excessive Vomiting) (citado de 27 de noviembre de 2001). Disponible en: <http://www.familyinternet.com/fisites/pregcom/o3080020.htm>
22. Thomas F. Fernis. Enfermedades médicas durante el embarazo. En: Isselbacher, Braunwald, Wilson, Martin, Fauci, Kasper, editores. Harrison. Principios de Medicina Interna. Vol. I. 13ª ed. Madrid. Mc Graw Hill. 1994; p. 20-26.
23. Gestacional Diabetes (citado de 24 de noviembre 2001). Disponible en: <http://www.familyinternet.com/fisites/pregcom/03080070.htm>.
24. Thomas F. Fernis. Enfermedades médicas durante el embarazo. En: Isselbacher, Braunwald, Wilson, Martin, Fauci, Kasper, editores. Harrison. Principios de Medicina Interna. Vol. I. 13ª ed. Madrid. Mc Graw Hill. 1994; p. 20-26.
25. Botella Llusía-Clavero Núñez. Embriopatías (4): Parto pretérmino y posttérmino. En: Botella Llusía-Clavero Núñez, editores. Tratado de Ginecología: Patología Obstétrica. 11ª ed. Barcelona. Editorial científico-médica. 1981; p. 285-310.
26. Hacker NF, Moore JG. Essentials of obstetrics and gynecology. 3ª ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 1998.
27. Rivlin ME, Martin RW. Manual of clinical problems in obstetrics and gynecology. 4ª ed. Boston: Little, Brown and Company; 1994.
28. Ledward RS, Hawkins DF, Stern L. Drug treatment in obstetrics. 2ª ed. London: Chapman and Hall Medical; 1991.
29. Mestman JH. Hyperthyroidism in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1997; 40:45-64.
30. Garland SM, O'Reilly MA. The risks and benefits of antimicrobial therapy in pregnancy. *Drug Saf* 1995; 13 (3):188-205.
31. Malone FD, D'Alton ME. Drugs in pregnancy: anticonvulsivants. *Semin Perinatol* 1997; 21:114-23.
32. Alexander LL, Cohen L, Szuba MP, et al. Pharma-

- cologic management of psychiatric illness during pregnancy: dilemmas and guidelines. *Am J Psychiatry* 1996; 153:592-606.
33. Toglia MR, Nolan TE. Venous thromboembolism during pregnancy: a current review of diagnosis and management. *Obstet Gynecol Surv* 1997; 52: 60-72.
34. Salleras Sanmartí LL. Vacunaciones preventivas. Barcelona: Ed Masson. 1998.
35. Arrazola MP, de Juanes JR. Vacunas y embarazo. En: Campins Martí M, Moraga Llop FA eds. Vacunas 2001. Barcelona: Prous Science. 2001; 221-8.
36. Fisk MN, Moise KJ. Fetal therapy. Cambridge: University Press; 1997.
37. Hadi HA, Strickland D. In utero treatment of fetal goitrous hypothyroidism caused by maternal Graves' disease. *Am J Perinatol* 1995; 12 (6):455-8.
38. Ward RM. Drug therapy of the fetus. *J Clin Pharmacol* 1993; 33: 780-9.
39. Ward RM. Maternal drug therapy for fetal disorders. *Sem Perinatol* 1992; 16(1): 12-20.
40. Camosy P. Fetal medicine: treating the unborn patient. *Am Fam Physician* 1995; 52(5):1385-92.
41. Panadero FJ. Dismenorrea. Síndrome de tensión premenstrual. P.A.M. 1995; 19:85-91.
42. Stevinson C, Ernst E. Complementary/alternative therapies for premenstrual syndrome: a systematic review of randomized controlled trials. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185:227-35.
43. Panadero FJ. Endometriosis. P.A.M. 1996; 20:416-421.
44. Clínicas de Ginecología y Obstetricia. Temas actuales. Endometriosis. Mc Graw-Hill Interamericana, México, Vol 2, 1997.
45. Clínicas de Ginecología y Obstetricia. Medicina basal en pruebas: Aplicaciones clínicas. Mc Graw-Hill interamericana, México, Vol 2, 1998; 357-362.
46. Gilbert DN, Moellering RV, Sande MA. The Sanford guide to antimicrobial therapy. 30ª ed. Antimicrobial therapy, Inc., Hyde Park, 2000.
47. Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE. Principles and Practice of infectious diseases. 5ª ed. Churchill Livingstone, 2000.
48. Mensa J, Gatell JM, Jiménez de Anta MT, et al. Guía de terapéutica antimicrobiana. 10ª ed. Editorial Masson, 2000.
49. Beutner K, Ferenczy A. Therapeutic approaches to genital warts. *Am J Med* 1997; 102: 28-37.
50. Perry CM, Lamb HM. Topical imiquimod: A review of its use in genital warts. *Drugs* 1999; 58:375-90.
51. Incontinencia urinaria femenina. Documentos de Consenso S.E.G.O (Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia). Madrid. 1997; 159-185.
52. Lightner DJ, Itano NM. Treatment options for women with stress urinary incontinence. *Mayo Clinic Proc.* 1999; 74:1149-56.
53. Salcedo I, Herrero M, Carretero MB, et al. Menopausia y climaterio. P.A.M. 1999; 23:380-388.
54. Casciato DA, Lowitz BB, editores. *Oncología Clínica*, 4ª ed. Madrid. Marban. 2001.
55. Enfermedades oncológicas (II). Programa de educación médica continuada (ENIC) en medicina asistencial. *Medicine* 2001; 8(57):3041-3068.
56. Fonseca R, Hartmann LC, Peterson IA, et al. Ductal carcinoma in situ of the breast. *Ann Intern Med* 1997; 127(11):1013-1022.
57. Buzdar AU, Jonat W, Howell A, et al. Anastrozole a potent and selective aromatase inhibitor versus megestrol acetate in postmenopausal women with advanced cancer results of an overview of two phase trials. *J Clin Oncol* 1996; 14:2000-2011.
58. Baselga J, Tripathy D, Mendelsohn, et al. Phase II study of weekly intravenous recombinant humanized anti-HER2/2 monoclonal antibody in patients with HER2/neu overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1996; 14:1843-1849.
59. Elomaa I. Use of biphosphonates in skeletal metastasis. *Acta Oncol* 2000; 39(4):445-454.
60. Pazdur R, Coia LR, Hoskins WJ, et al. *Cancer. Management: A multidisciplinary approach*, 2ª ed. New York: PRR. 1998.
61. Sobin LH, Wittekins Ch. TNM. Clasificación de los tumores malignos. International Union Against Cancer. Barcelona 1999.
62. Eifel JP, Rose PG. Chemotherapy and radiation therapy for cervical cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 19:199-205.
63. Mellado B. Quimioterapia en cáncer epitelial de ovario. IX Curso Intensivo de Formación Continuada. Ginecología oncológica. Noviembre 2001. Lloret de Mar (Girona).
64. Scott JR, Di Saia PJ, Hammond ChB, et al. Danforth. *Tratado de Obstetricia y Ginecología*. 8ª ed. Méjico. McGraw-Hall Interamericana. 2000.
65. Glasier A. Emergency Postcoital Contraception. *N Engl J Med* 1997; 337 (15):1058-64.