

Piel y embarazo

Betty Vásquez Lobo*

Armando José Vásquez Lobo**

Resumen

El embarazo es una condición fisiológica pero con ciertas peculiaridades que convierten a la mujer embarazada en sujeto de riesgo para ciertos padecimientos. El fin de esta revisión es dar las pautas que ayuden a enfrentar racionalmente los diferentes sucesos fisiológicos y patológicos de la piel inherentes a dicho estado dentro de un manejo interdisciplinario. [Vásquez B, Vásquez AJ. Piel y embarazo. MEDUNAB 2002; 5(14):83-94]

Palabras clave: Embarazo, piel, dermatosis

Introducción

Durante el embarazo, muchos sucesos fisiológicos y patológicos pueden visualizarse sobre la superficie cutánea por lo que es crucial que sean reconocidos y manejados de manera apropiada.¹ Para eso se requiere del conocimiento de la apariencia normal de la piel y sus faneras, una observación profunda, así como la familiaridad con los procesos dermatológicos comunes.

La etiología de gran parte de los cambios fisiológicos y patologías inherentes al embarazo no está clara, se presume que sean secundarias a modificaciones de tipo hormonal, metabólico, vascular u otras. La incidencia de dichas alteraciones es muy variable y controvertida, no existen grandes estudios al respecto y a esto se suma el subdiagnóstico y no registro por desconocimiento.²

Se han presentado diferentes enfermedades cutáneas asociadas y la mayoría no ha sido adecuadamente caracterizada. Recientemente se propuso una nueva clasificación que excluye las entidades pobremente

definidas. La presente revisión hace énfasis en las patologías específicas del embarazo claramente identificadas.

Es tarea de un gran equipo de trabajo conformado, entre otros, por el médico general, ginecólogo-obstetra, internista y dermatólogo, el sospechar, diagnosticar y manejar las diferentes manifestaciones fisiológicas y patológicas inherentes al embarazo.

Piel y embarazo

Las alteraciones y erupciones cutáneas durante el embarazo generan un grado significativo de ansiedad en la futura madre, relacionado con: factores estéticos, posibilidad de recurrencia del trastorno en futuros embarazos y efectos potenciales sobre el feto en términos de morbilidad y mortalidad.

Algunos de los sucesos fisiológicos y patológicos sobre la superficie cutánea son reflejo de cambios de importancia

* Ginecoobstetra. Profesora Asociada, Departamento de Ginecología y Obstetricia, Universidad Industrial de Santander; Adjunto, ESE Hospital Universitario Ramón González Valencia, Bucaramanga, Colombia.

**Dermatólogo. Profesor Asociado, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Bucaramanga, Bucaramanga, Colombia.

Correspondencia: Dr. Vásquez, calle 42 # 35-58, Bucaramanga, Colombia. E-mail: arjovalo1@latinmail.com

Recibido 14 de mayo/2002; aceptado 7 de julio/2002

sistémica y otros corresponden netamente a variaciones cutáneas. Podríamos clasificar dichas manifestaciones en tres grupos:³

- Modificaciones cutáneas normales que se observan en casi todos los embarazos de origen fisiológico.
- Patologías que parecen estar asociadas de manera específica con el embarazo.
- Enfermedades cutáneas primarias o sistémicas que se agravan durante la gestación.

Los cambios endocrinos, metabólicos e inmunológicos que ocurren durante el embarazo determinan estas modificaciones sistémicas y a nivel de piel, mucosas y anexos.² Antes de referirnos a ellos haremos un breve repaso de la parte anatómica y semiológica de la piel y sus faneras. La piel está constituida por tres capas: epidermis, dermis, hipodermis o tejido celular subcutáneo (figura 1).

La epidermis cubre toda la superficie expuesta de la piel del cuerpo con excepción del lecho ungueal. Las células epidérmicas tienen como función la producción de queratina que forma el estrato córneo, que tiene a su vez como función evitar la deshidratación, la entrada de toxinas, agentes infecciosos y alérgenos. La epidermis es un tejido avascular formado por cinco capas de diferentes tipos celulares: estrato córneo, estrato lúcido, estrato granuloso, estrato espinoso y estrato basal de donde se originan las cuatro capas anteriores. A diferencia de la superficie cutánea, la superficie mucosa no posee estrato córneo.⁴

El medio del estrato basal, espinoso y granuloso es esencialmente acuoso, a diferencia del estrato córneo formado por 10 a 15 capas de células cornificadas planas ricas en lípidos, densamente unidas formando una barrera eficaz que conserva el ambiente acuoso interno.

Las células epidérmicas se mantienen juntas a través de una sustancia intercelular rica en carbohidratos y estructuras amorfas densas, que actúan como puentes intercelulares llamadas desmosomas. La unión entre la capa celular de la epidermis y la membrana basal de la dermis tal vez es el punto más débil y que con mayor probabilidad se rompe en diferentes trastornos dermatológicos. La principal célula en esta unión es el queratinocito basal, cuya membrana plasmática forma la porción superior de la membrana basal, la cual está llena de engrosamientos electrodensos llamados hemidesmosomas. Debajo de esta capa hay una zona electrolúcida llamada lámina lúcida y debajo de ella y paralela hay otra basal o densa. Anclados a la lámina basal se encuentran las microfibrillas que pasan por debajo de la dermis.⁴

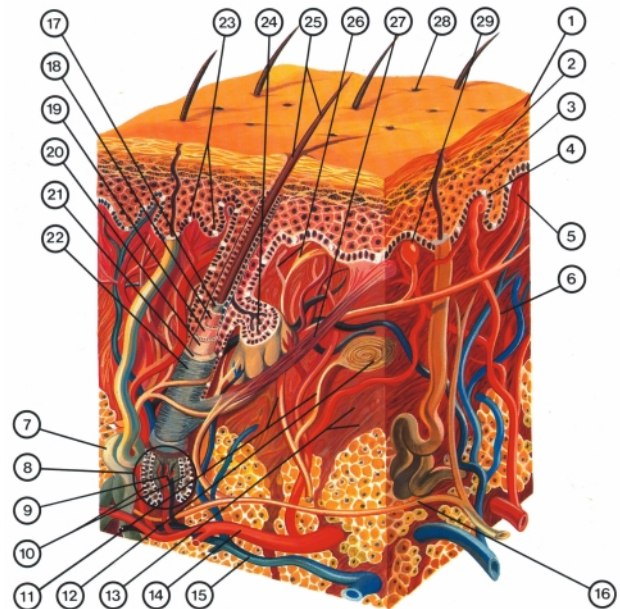


Figura 1. Capas y estructuras de la piel. Tomado de atlas dermatológico Merck.¹⁹

1. Capa córnea
2. Capa granulosa
3. Capa espinosa
4. Capa germinativa (melanocitos)
5. Cuerpos papilares
6. Vaso arterial
7. Glándula sudorípara
8. Folículo piloso (raíz)
9. Papila
10. Matriz
11. Nervios sensoriales
12. Corpúsculos nerviosos de Vater-Pacini
13. Fibras elásticas
14. Arteria
15. Vena
16. Terminación nerviosa motora
17. Cubierta pilosa I
18. Cubierta pilosa II
19. Cubierta pilosa III
20. Cubierta pilosa IV
21. Folículo piloso
22. Tejido conectivo
23. Capa germinativa (queratinocito)
24. Glándula sebácea
25. Pelo
26. Terminaciones nerviosas libre
27. Músculo erector
28. Orificio exterior de la glándula sudorípara
29. Corpúsculo táctil de Wagner-Meissner

La dermis es un plano rico en colágeno, fibra elástica y glucosaminoglucanos formados a partir de los fibroblastos, conformando la matriz en la cual se encuentran los anexos cutáneos que incluyen: glándulas sudoríparas ecrinas y apocrinas, glándulas sebáceas, uñas y pelo, terminales nerviosas para temperatura, dolor y tacto. Posee un plexo vascular rico que aporta nutrientes y contribuye a regular temperatura.⁴

Durante el embarazo, el cambio más notorio a nivel de piel ocurre en la dermis cuyo grosor aumenta por crecimiento tisular y presencia de edema, secundario a aumento de la permeabilidad capilar y retención de agua y sodio mediado por hormonas.

Nomenclatura y definición semiológica de las lesiones

Además de identificar el tipo de lesión es muy importante evidenciar su distribución para el diagnóstico:⁴

Mácula: Son cambios de color sin elevaciones apreciables en piel circundante. Ejemplo: melasma, telangiectasias aracnoideas.

Pápula: Lesión palpable elevada de menos de 1 cm. de diámetro de coloración variable, con edema e infiltrado celular o ploriferación de material celular.

Nódulos: Son pápulas de más de 1 cm. de diámetro.

Pústulas: Lesión elevada papular que contiene desechos necróticos, fibrina y leucocitos polimorfonucleares secundarias a procesos bacterianos o con cultivos estériles.

Vesículas: Son colecciones intraepidérmicas o subepidérmicas de un líquido virtualmente libre de células. Si miden más de 1 cm de diámetro se les llama ampollas.

Habones: Son ronchas o pápulas urticarianas, eritematosas, pruriginosas, circunscritas de edema intraepidérmico y dérmico.

Úlceras: Áreas con ausencia de epidermis o parte de dermis secundarias a trauma, necrosis o vasculitis.

Excoriaciones: Son erosiones en zonas de epidermis causadas por rascado.

Cambios fisiológicos durante el embarazo

El embarazo es un período de importantes modificaciones complejas de la fisiología femenina que pueden ejercer efectos significativos sobre la piel y sus apéndices. Muchos de estos cambios son resultado de alteraciones en el medio hormonal, que ocurren con una regularidad tal que son considerados fisiológicos. Algunas de dichas modificaciones se deben a tres circunstancias:^{1,2}

- Producción de novo de diversas hormonas proteicas y esteroides por la unidad feto-placentaria.

- Actividad incrementada de las glándulas maternas, hipófisis, tiroides y adrenales, posiblemente relacionada con a) Aumento de tamaño del lóbulo intermedio de la glándula hipófisis, con aumento de los niveles de hormona estimulante de los melanocitos (MSH), especialmente hacia el segundo mes de gestación. b) Producción de propio melanocortina en extractos de placenta, sustancia que es una fuente de hormona estimulante de los melanocitos alfa y beta. c) Cambios importantes en la disponibilidad y concentración de algunos esteroides suprarrenales como cortisol, aldosterona, desoxicorticosterona.²
- Alteración o estimulación de la depuración que puede aumentar la disponibilidad plasmática de esteroides sexuales y diversidad de andrógenos.

La magnitud exacta de los efectos sobre la fisiología cutánea y de sus influencias sobre los procesos inmunes de la piel y las respuestas inflamatorias, se desconocen. Se piensa que estas sustancias son responsables ya sea de manera directa o indirecta de muchas de las alteraciones que se observan normalmente durante la gestación. A continuación se relacionan estos cambios fisiológicos.⁵

Cambios pigmentarios. El pigmento melanina es el responsable principal de las grandes diferencias en la pigmentación cutánea en los humanos; sin embargo, existen otras determinantes restantes del color como son los carotenoides ingeridos, la hemoglobina oxigenada y desoxigenada en la vascularidad dérmica.⁴

La melanina se sintetiza en una célula especializada epidérmica llamada melanocito a partir de precursores de tirosina a través de una vía compleja, formando polímeros insolubles (paquetes de pigmentos) que quedan como melanosomas en los corpúsculos de Golgy. Dichos paquetes de pigmento pasan a los queratinocitos por procesos dendríticos interconectantes de los melanocitos.

La estructura y densidad de melanosomas en los queratinocitos determina la intensidad y tipo de color, la primera varía según la raza, pues cada persona tiene un valor intrínseco de producción de pigmento y otro limitado de función.⁴

Se sabe además que la exposición a la luz ultravioleta B (290-320 nm) y los niveles elevados de hormonas MSH, adreocorticotropina (ACTH) y esteroides sexuales estimulan la producción de este pigmento. Cuando el estímulo para aumentar la función disminuye, la melanogénesis vuelve a niveles normales. Dentro de los cambios de la pigmentación encontramos:⁶

Hiperpigmentación. se observa en más del 90% de las embarazadas, es más visible en áreas naturalmente

hiperpigmentadas como areolas, periné, ombligo y en sitios de fricción tales como axilas y parte interna de muslos. Además, podemos observar el oscurecimiento de la línea alba "línea negra". Igualmente, es evidente en fase temprana del embarazo, el oscurecimiento de nevos pigmentados, pecas y cicatrices recientes, especialmente en mujeres de piel morena y con menor intensidad en mujeres de tez blanca. La causa precisa se desconoce pero posiblemente los estrógenos podrían ser el factor desencadenante (figura 2).^{2,3}

Esta modificación de tipo fisiológico no amerita manejo, dado que revierte de manera espontánea pos-parto. Sin embargo, se debe evitar la exposición excesiva a los RUV con el fin de estimular menos la hiperpigmentación.

Melasma ("Máscara del embarazo"). Se presenta con una frecuencia de un 50 a 70% en mujeres embarazadas y de un 5 a 34% en mujeres no embarazadas que reciben anticonceptivos orales. Existe predisposición genética racial, presentándose con mayor frecuencia en mujeres de tez oscura y en su génesis se plantea la influencia hormonal y la importancia de la exposición a la luz solar (figura 3).¹⁻⁴

Desde el punto de vista histológico se clasifica por el sitio de depósito del pigmento melánico en melasma epidérmico, melasma dérmico y melasma mixto. Por lo general el color es marrón uniforme y de distribución circunscrita o diseminada. Se evidencian tres patrones clínicos:

- Patrón centro-facial: el de mayor frecuencia, localizado en pómulos, labio superior, nariz, frente y barbilla.
- Patrón malar: localizado en mejillas y región nasal.
- Patrón mandibular: localizado en ramas mandibulares.

La melanosis epidérmica remite, no ocurre así con la melanosis dérmica que puede persistir en un tercio de mujeres por varios años. Los anticonceptivos orales pueden agravar el cuadro en mujeres susceptibles, si bien los niveles de estos no son lo suficientemente elevados para iniciarlo. Estudios en mujeres no embarazadas que usaban anticonceptivos orales y presentaron melasma no mostraron niveles aumentados de MSH.²



Figura 2. Línea negra o fusca. Tomado de Cordero²⁰



Figura 3. Melasma. Tomado de Cordero²⁰

Dentro del arsenal terapéutico para el manejo del melasma tenemos: hidroquinonas al 2% - 5% en presentaciones en loción y crema; corticoides de baja, moderada y alta potencia; tretinoínas al 0.025% - 0.05%, en presentaciones en cremas y geles; alfa-hidroxiácidos en presentaciones como cremas y geles, y protectores solares con SPF (factor de protección solar) mayor de 15, solos o en combinaciones y a diferentes concentraciones, aplicados los protectores en la mañana y tarde, y los exfoliantes y despigmentantes en la noche.

Cambios del cabello. El crecimiento del pelo es controlado por el metabolismo general y por esteroides androgénicos. El cabello crece en tres ciclos:

- Fase anágena o de crecimiento, en la cual el bulbo piloso forma de manera estable nuevos haces de pelo con queratina. Esta fase dura de 2 a 6 años.
- Fase catágena o de transición, con un bulbo en crecimiento que involuciona en dos semanas.
- Fase telógena o de reposo, caracterizada por el no crecimiento del pelo. Éste permanece en su haz hasta que cae. Su duración promedio es de 3 a 4 meses.³⁻¹³

Durante el embarazo se observa una mayor proporción de pelos anágenos o en crecimiento que de pelos telógenos o en reposo, es presumible por estimulación estrogénica y probablemente androgénica.² Posterior al parto dicha relación se invierte y se observa una caída pronunciada del pelo. Dentro de los cambios del cabello durante la gestación encontramos:

Alopecia ("Efluvio telógeno puerperal"). El término describe la caída relativamente brusca del pelo que comienza aproximadamente de 1 a 4 meses luego del parto. Este proceso a veces se caracteriza por el desprendimiento de una cantidad alarmante de pelo durante el cepillado o lavado. Por fortuna es autolimitado y se le puede asegurar

a la madre que el cabello volverá a crecer normalmente luego de 6 a 12 meses.²⁻⁶

Durante la gestación muchas mujeres notan su cabello más abundante y con más brillo, pues un porcentaje elevado está creciendo en fase anágena más prolongada y un número menor entran en fase catágena y telógena. Durante el postparto hay un cambio rápido a fase catágena y telógena, con adelgazamiento apreciable del pelo ya que un gran número de folículos están vacíos, lo que se relaciona con su posterior pérdida.²

Aproximadamente debe perderse un 50% del pelo para que se aprecie la alopecia y durante el efluvio telógeno es más evidente en la línea pilosa anterior. Dicha pérdida es temporal ya que los folículos revertirán de forma gradual a la fase anágena. Una situación semejante puede ocurrir luego del estrés metabólico inducido por enfermedad grave, cirugía o trauma emocional. Se desconoce el porcentaje de mujeres embarazadas afectadas por la pérdida de cabello puerperal pero éste es frecuente.²

Este cambio de tipo fisiológico no amerita tratamiento alguno pues es reversible; sin embargo, se recomienda lavado normal, evitar trauma local y apoyo emocional hasta que aparezca nuevo crecimiento.

Hirsutismo. Término médico utilizado para describir el crecimiento excesivo de pelos en cuerpo o cara. En general ocurre por folículos piloso hipersensibles a andrógenos o por un nivel alto de ellos. Algunos medicamentos y anabólicos esteroides pueden aumentar la producción de vello; de igual forma, la carga genética es importante en la cantidad y distribución del pelo.³

Durante el embarazo es frecuente observar un hirsutismo leve evidenciado sobre todo en la cara (labios superiores, barbilla) y en areolas. Un grado más severo de esta entidad es inusual y si se acompaña de otros signos de masculinización debe pensarse en otra posible fuente de andrógenos, como son los tumores de la glándula suprarrenal u luteomas del embarazo.²

En general se resuelve pos-parto poco tiempo después y en algunos caso inclusive en el tercer trimestre de la gestación. Por lo común desaparece de manera gradual e imperceptible; si persiste, se puede realizar tratamiento mecánico con depilación.

Cambios en las uñas. Durante el embarazo ocurren diversos cambios ungueales. No se ha determinado aún su relación con la gestación y su importancia; su patogenia se desconoce: incluyen:

- Surcos trasversos ("Líneas Beau"): son producidos por alteraciones temporales de la formación de la placa ungueal, en la matriz del mismo nombre.

- Onicolisis distal: es la separación de la placa ungueal de su lecho ungueal.
- Fragilidad.⁶

Cambios degenerativos del tejido conectivo. Hay varios cambios degenerativos del tejido conectivo. Son:

Estrías de distensión. Se presentan en un 90% de pacientes embarazadas. No se conoce la causa precisa y su ocurrencia es el resultado posiblemente de una combinación de factores como: aumento de peso, aumento de tensión sobre el tejido conectivo, aumento de la actividad corticoadrenal. Se plantea además que existe una relación crítica entre colágeno maduro con enlaces cruzados y formación de colágeno inmaduro elástico, ocurriendo por consiguiente estiramiento y ruptura de las fibras elásticas de la piel.¹⁻³

Su aparición ocurre aproximadamente hacia el sexto o séptimo mes de gestación. Se caracteriza por bandas atroficas delgadas de predominio en abdomen, mamas, muslos, región sacra y axilar, inicialmente rosadas o púrpuras y luego blancas a veces asociadas a prurito. Nunca desaparecen sino que pierden color y son menos notables luego de pérdida de peso, presentando disminución de su apariencia luego del parto (figura 4).

Se recomienda procurar un aumento gradual de peso, hidratación de la piel con cremas que posean vitaminas A y D.

Molusco fibroso gravídico ("Acrocordón"). Durante la gestación se pueden observar varios tumores cutáneos de aparición inicial con aumento de tamaño y número. Son pequeños fibromas blandos y carnosos que suelen aparecer en los últimos meses del embarazo, en especial localizados a los lados del cuello, axila, región infra mamaria y de manera ocasional en región genital. Su tamaño varía de uno a dos milímetros hasta un centímetro; histológicamente están formados por tejido conectivo



Figura 4. Estrías lineales. Tomado de Cordero²⁰

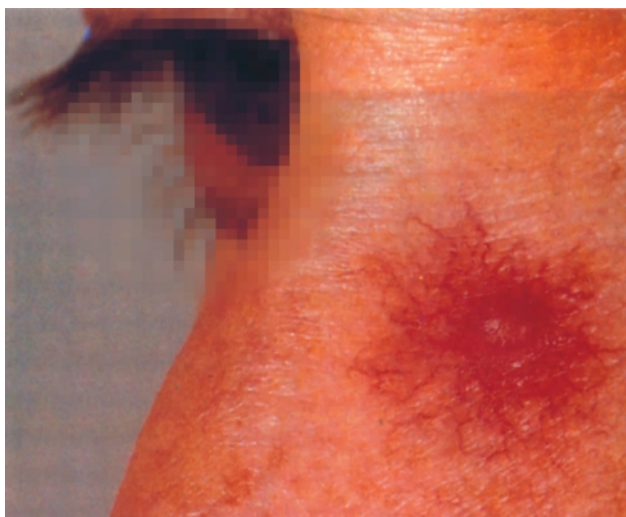


Figura 5. Nevus araneus. Tomado de Vivier²¹

fibrovascular cubierto por epitelio plano estratificado, su etiología es desconocida, no tienen potencial maligno y pueden desaparecer durante el posparto, aunque pueden persistir y crecer en futuros embarazos.^{4,6} Su tratamiento consiste en corte con tijeras de iris y electrofulguración.

Nevus pigmentados. Todas las personas tienen alguna forma de nevus melanocíticos o benignos. Durante el embarazo estos tumores cutáneos pigmentados aumentan de tamaño y se oscurecen, aquellos no identificados se hacen notorios y a veces pueden confundirse con melanoma maligno. El examen histológico revela la presencia de melanocitos aumentados de tamaño y un incremento de los depósitos de melanina. No se cuenta con evidencia de que experimenten transformación maligna con el embarazo.^{4,6}

Cambios vasculares. Algunos de los cambios observados se deben a aumento del volumen vascular cutáneo, disminución de la resistencia vascular periférica y deterioro del mecanismo del retorno venoso.

Uno de los efectos más importantes es permitir disipar el exceso de calor generado por el aumento del metabolismo. La distensión de la vascularidad se observa fácilmente por el examen físico. Dentro de los cambios vasculares tenemos: congestión, inestabilidad vasomotora y proliferación.^{1,2}

Casi, si no todos los cambios vasculares observados con el embarazo son resultado de altas concentraciones sostenidas de estrógenos. Existen cambios en la mucosa de los órganos pélvicos, como congestión de la vascularización vaginal (Signo de Chadwick) y del cuello uterino (Signo de Goodell) que son en sí signos de embarazo.²

La inestabilidad vasomotora puede manifestarse por edema facial o de extremidades, ocurre casi en el 50% de las

mujeres embarazadas y con mayor frecuencia hacia el final de la gestación. Puede acompañarse además de síntomas como la palidez, sudoración, sensación de frío o calor.⁷

En las extremidades inferiores, cuando se exponen al frío, se produce una lesión denominada "cutis marmorato", de aspecto reticulado macular, de eritema y palidez. Durante la segunda mitad de la gestación el dermatografismo y la urticaria son bastante comunes. Dentro de los cambios vasculares tenemos:

Eritema palmar. Se presenta con una frecuencia del 66 al 75% en mujeres embarazadas blancas y en un 33% de las mujeres embarazadas negras. Suele afectar la palma de la mano de manera difusa o localizarse en la eminencia tenar o hipotenar, respetando habitualmente los dedos. Por lo general desaparece pos-parto y no difiere cualitativamente de los observados en hepatopatías o hipertiroidismo.²

Nevus arácnidos. Se presenta con una frecuencia hasta de un 70% en mujeres embarazadas de raza blanca y hasta en un 10% de mujeres embarazadas de raza negra. Se caracteriza por una arteriola central y pequeños vasos que se irradian de ella, y se tornan blancos a la digitopresión. Su distribución corresponde a la zona drenada por la vena cava superior, y se resuelven por completo tres meses pos-parto aunque pueden persistir en un 10% de los casos ameritando tratamiento con electrocoagulación o láser (figura 5).²

Varicosidad. Se observa en casi un 40% de embarazadas y con mayor frecuencia afecta las venas safena, vulvar y hemorroidal. Son producto del aumento de la presión a nivel de venas femorales y pélvicas por el útero gestante, tienen el riesgo de trombosarse aunque es una complicación inusual observándose en un 10% de las afectadas.^{2,6}

Hemangiomas capilares. Habitualmente confinados a cabeza y cuello, afectan aproximadamente un 5% de las mujeres embarazadas y con mayor frecuencia aparecen sobre encías, donde se les conoce como tumores del embarazo, pero también pueden observarse sobre la lengua, párpado y labio superior. Por lo general revierten durante el puerperio aunque no siempre de manera completa, necesitando tratamiento con cirugía, láser o esteroides.²

Granuloma gravídico ("Granuloma piógeno del embarazo"). Se presenta con una frecuencia del 2% y suele aparecer durante el segundo y tercer trimestre del embarazo. Son granulomas piógenos típicos de la cavidad oral y a menudo originados en las papilas gingivales, conformados por hipertrofia, edema, hipertermia y proliferación de capilares de la encía. Histológicamente hay tejido de granulación más infiltrado de neutrófilos linfocitos y células plasmáticas e histiocitos.⁶ Es frecuente la involución espontánea pos-parto; de lo contrario se requeriría intervención quirúrgica.

Gingivitis del embarazo ("Epulis"). Trastorno vascular que puede ser sumamente molesto, causado por un mayor desarrollo de los capilares de la encía; afecta al 100% de las embarazadas, manifestándose como edema e hiperemia de las encías. Puede controlarse mediante buena higiene dental y evitando traumatismos.¹

Cambios en la actividad glandular. Durante la gestación, las glándulas ecrinas, así como las glándulas sebáceas, aumentan su actividad produciendo hiperhidrosis, miliaria y erupción acneiforme. No ocurre así con la secreción de las glándulas apocrinas, presentándose una reducción de la sudoración durante la gestación y por consiguiente alteraciones inflamatorias de ellas, como la enfermedad de Fox Fordyce y la hidradenitis supurativa.²

Dermatopatías del embarazo

Se han descrito una variedad de dermatopatías asociadas al embarazo; sin embargo, la mayor parte de estas no han sido caracterizadas de manera adecuada tanto clínica como fisiológica y patológicamente. En muchos casos es dudosa su propia condición como entidad nosológica e incluso aquellas que han sido razonablemente bien definidas desde el punto de vista clínico plantean discusión en su nomenclatura. Se revisarán y se hará un intento de descripción de las más frecuentes.⁶⁻⁸ Se clasifican de la siguiente manera:

- Erupciones bien definidas: herpes gravídico, pápulas y placas urticarianas pruriginosas del embarazo, impétigo herpetiforme, colestasis recurrente del embarazo.
- Erupciones mal definidas: prurigo gestacional de Besnier, dermatitis papular del embarazo, erupción folicular del embarazo, dermatitis progesterónica–autoinmune.

Recientemente Shornik,⁶ quien ha sido autor de varias revisiones sobre el tema, propone una nueva clasificación que excluye algunas de las entidades que antes se consideraban parte de este grupo, entre ellas el impétigo herpetiforme, el cual se considera actualmente que es una psoriasis pustulosa inducida por hipocalcemia relativa del embarazo.

Otras entidades como dermatitis autoinmune por progesterona, dermatitis papulosa y erupción folicular gestacional se excluyen de la nueva clasificación por ser entidades pobremente definidas, con muy pocos casos reportados.

Herpes gestacional. Es una enfermedad ampollosa recurrente que se relaciona con el embarazo y el puerperio, que puede asociarse a otras patologías como mola hidatidiforme y coriocarcinoma. Es extremadamente pruriginosa y es considerada como una dermatosis de origen inmunológico.⁹

Cada vez se diagnostica con mayor frecuencia. Puede aparecer por primera vez en cualquier momento del embarazo y con mayor frecuencia en etapas avanzadas de la gestación, hacia segundo o tercer trimestre e incluso en primeros días pos-parto, siendo cada vez más grave si se repite en embarazos posteriores.⁶ Es raro en mujeres embarazadas de raza negra.

Un porcentaje pequeño de mujeres con historia de herpes gestacional presenta recidiva al ingerir anticonceptivos, se observan erupciones menores durante la menstruación, incluso semanas o meses después del parto y en general se ha observado mayor severidad en pacientes con evidencia de anticuerpos antimembrana basal y eosinofilia.¹⁻⁶

Clínicamente la enfermedad se anuncia con malestar general, fiebre, escalofrío, náuseas, cefalea y el prurito intenso suele preceder a otros signos (edema y eritema) por días o semanas. A continuación se presentan pápulas o placas eritematosas o urticariformes que se rodean posteriormente de bulas y anillos de vesículas. Finalmente y secundario al rascado surgen las excoriaciones y costras. Al curar las lesiones observamos hiperpigmentación con poca o nula cicatrización a menos que ocurra sobreinfección secundaria.

La dermatosis generalmente se inicia en la región periumbilical (50-87%), luego se extiende a brazos y piernas incluyendo palmas y plantas. La afección de cara y mucosas se presenta sólo en menos del 10% de los casos (figura 6).



Figura 6. Herpes gestacional. Tomado de Cordero²⁰

Se desconoce y no se ha definido con claridad la fisiopatología exacta, y posiblemente existe predisposición hereditaria. Basados en estudios de inmunopatología parece que se trata de una enfermedad autoinmunitaria mediada por Ig G específica para un componente de la membrana basal. Una hipótesis plausible consistiría en una fijación cutánea de anticuerpos antizona de membrana basal circulantes formados contra algún antígeno presente en el embarazo, dicha fijación podría ser un mecanismo primario o una reacción cruzada que determinaría activación del complemento C3 con atracción resultante de células inflamatorias.⁶⁻⁸

Katz y sus colegas² describen el factor sérico como anticuerpo tipo inmunoglobulina termoestable presente en la mayor parte de las pacientes. Dicho factor, herpes gestación (HG), tiene la capacidad de fijar complemento por la vía clásica o alterna.¹⁰

El factor HG reacciona con el antígeno del penfigoide ampolloso que normalmente está ubicado en la zona de la membrana basal a nivel de la lámina lúcida y allí fija complemento C3 produciendo daño a la piel de la madre. Los autores están de acuerdo en que el depósito de inmunoreactivos se acentúan en la membrana plasmática de los queratinocitos basales.¹⁰

El factor HG se desarrolla como respuesta posiblemente a alteración en la expresión de moléculas clase II de HLA. Según estudios de histocompatibilidad, hay cierta predisposición al desarrollo del herpes gestacional pues hasta un 85% de mujeres embarazadas con la patología tienen HLA DR3 y un 43-45% tienen la combinación DR3-DR4. Sólo el 3% de las mujeres embarazadas sin patología posee dichas combinaciones. Sin embargo, existen otras enfermedades autoinmunes que también tienen como principal componente de su patogenia HLA DR3-DR4 como son: enfermedad de Graves, tiroiditis autoinmunitarias, diabetes tipo 1, lupus eritematoso sistémico y esclerodermia.¹¹

Una explicación simple entre HG y antígeno HLA es que se trata de una de aquellas muchas enfermedades que tienden a ocurrir en aquellos individuos con DR3-DR4, por una respuesta inmunitaria inespecífica pero aumentada o por disminución de la capacidad para eliminar complejos de antígenos anticuerpos.¹⁰⁻¹⁶

Aunque se han encontrado anti-HLA en un 85% de los casos de herpes gestacional no parecieron tener intervención directa en la activación del complemento; así mismo, no se conoce el papel exacto que pudiera tener la presencia del tejido placentario en la inducción del herpes gestacional. Las posibles propuestas para ello en estudio incluyen: 1. Reacción cruzada entre antígenos de la placenta (paternos) y de la zona de membrana basal cutánea. 2. Alteración de la regulación inmunitaria,

secundaria a reacción contra otros antígenos de la placenta. 3. Alteración en el metabolismo de anticuerpos o en su regulación inducida por hormonas placentarias. 4. Secreción de un producto placentario único hasta ahora no identificado.¹⁰

Además de las manifestaciones clínicas, existen pruebas de laboratorio que nos permiten hacer el diagnóstico de esta patología:

- Inmunofluorescencia directa (piel): Se observan depósitos en banda lineal de C3 a lo largo de la zona de la membrana basal (sin este hallazgo no se debe hacer diagnóstico de HG); también depósitos de Ig G en dicha zona en un 40% a 50% de casos y, ocasionalmente o en menor grado, depósitos de IgA, IgM, C4, C5 y Factor B.³ Los depósitos de C3 pueden persistir por tiempo mayor a un año luego de resuelta la lesión cutánea y son más fácilmente detectados que los depósitos de Ig A. En la microscopía electrónica se han evidenciado depósitos de C3 en la lamina lúcida de la membrana basal.
- Inmunofluorescencia indirecta: Por técnicas convencionales sólo se identifican 25% de pacientes con HG circulante y por técnica de fijación del complemento se demuestra presencia en el 75% de los casos. Así mismo, se ha demostrado con claridad que el factor HG es sólo un anticuerpo antizona de membrana basal que está presente en títulos muy reducidos, se une a las membranas fetales pero no al sincitiotrofoblasto y se ha identificado en el cordón umbilical de algunos recién nacidos hijos de mujeres con esta patología.³
- Histopatología: El cambio microscópico más temprano es la necrosis de la membrana basal, observándose formación de ampolla en la unión dermoepidérmica, además edema de la papila dérmica más infiltrado de eosinófilos, linfocitos, neutrófilos e infiltrado perivascular de la dermis superficial y parte media.

Al hablar del pronóstico fetal, la incidencia de complicaciones es controvertida, no se sabe con certeza si propicia efectos adversos sobre el feto y aunque existen varios estudios al respecto se considera que aún no hay evidencia suficiente que demuestre riesgo.⁸

Se ha demostrado que hasta un 10% de neonatos presentan lesión en piel semejante a la de la madre comprometida.⁸ Estas van a ser discretas y pasajeras, desaparecen en días o semanas sin tratamiento y al parecer se deben a paso de anticuerpos maternos. Los estudios han mostrado inmunofluorescencia positiva aún en ausencia de lesión cutánea en el período neonatal y la fisiopatología corresponde a la misma que para la madre: HG materno pasa a través de la circulación placentaria y se une a la piel fetal provocando lesión. Shornick Katz y colaboradores demostraron depósitos de C3 en la membrana basal de neonatos y presencia de HG en el suero del cordón.⁶



Figura 7. Pápulas y placas urticarias pruriginosas del embarazo. Tomado de urgencias en dermatología²²

Dentro del diagnóstico diferencial del herpes gestacional se deben tener en cuenta otras dermatosis que producen lesiones bulosas, como el pénfigo vulgar y el impétigo herpetiforme.

Debemos tener claro que existen ciertos criterios diagnósticos que debemos tener en cuenta en el herpes gestacional: 1. Prurito intenso durante el primero y segundo trimestre de gestación. 2. Exacerbación pos-parto de la patología. 3. Recurrencias frecuentes. 4. C3 lineal en membrana basal. 5. HG sérico.¹⁵

Dentro del esquema de tratamiento, los esteroides sistémicos son la piedra angular; sin embargo, en casos menos graves pueden usarse antihistamínicos y esteroides tópicos. El tratamiento va dirigido a aliviar los síntomas y a obtener la mejoría de la enfermedad cutánea materna.^{2,9}

En casos severos pueden utilizarse terapias únicas o combinadas de esteroides sistémicos en dosis de 20 a 40 mg al día con disminución progresiva de la dosis al lograrse mejoría o remisión, pasando a días alternos y de acuerdo con la tolerancia y a la respuesta se recomienda mantener hasta después del parto. Asociado a los esteroides sistémicos se pueden utilizar inmunosupresores como la azatioprina y antiinflamatorios como la DDS (diamino difenil sulfona) a dosis de 1 a 2 mg por kilo de peso.⁶

Pápulas y placas urticarianas pruriginosas del embarazo. Es la dermatosis papular más frecuente del embarazo intensamente pruriginosa y de aparición tardía. Fue descrita por primer vez por Lawley en 1979 y ha recibido diferentes nombres como prurigo del embarazo tardío, erupción toxémica del embarazo o erupción polimorfa del embarazo. Su incidencia es incierta pero se calcula en 1/200 a 1/250, su instalación en el postparto inmediato es rara y, a diferencia del herpes gestacional,

su frecuencia es mayor en primigestantes (75%), aunque puede aparecer en cualquier embarazo, sin que tenga tendencia a recurrir en embarazos ulteriores.^{1,8}

No existe información clara respecto a recidiva y uso de anticonceptivos orales o menstruación, las lesiones invariablemente regresan en el curso de pocos días o semanas (1 a 4 semanas), existiendo clara relación entre distensión de la pared abdominal y el inicio del cuadro clínico, por lo cual se ha encontrado asociado a embarazo múltiple y polihidramnios.³

Clínicamente se presenta como una erupción cutánea intensamente pruriginosa, acompañada de pápulas y placas urticarianas eritematosas inicialmente localizadas en abdomen y región periumbilical (50%), especialmente sobre las estrías de distensión, extendiéndose en pocos días hasta abarcar glúteo, muslos, piernas, brazos y antebrazos, sin comprometer cara (figura 7).⁸

La morfología de las lesiones y su progresión anatómica son en general bastante uniformes, observándose pápulas primarias que evidencian un halo pálido estrecho.

A diferencia del herpes gestacional es excepcional la instalación o recidiva pos-parto o la recurrencia en gestación posterior y no se asocia a síntomas sistémicos.

Su etiología es desconocida, no hay bases inmunológicas para describir su origen;² sin embargo, se reconoce una tendencia familiar y atribuyeron la respuesta materna a un factor circulante paterno. Además de las características clínicas, existen pruebas de laboratorio que nos permiten realizar el diagnóstico:

- Inmunoflorescencia directa (piel): no se evidencia depósito de IgG ni complemento. La ausencia de una banda lineal de C3 en la membrana basal permite diferenciar esta patología del herpes gestacional.⁴
- Inmunoflorescencia indirecta: es negativa. Existen estudios clínicos que han demostrado anticuerpos IgM antimembrana basal circulante.
- Histopatología: los hallazgos no son característicos. Se observa una perivasculitis linfocitaria inespecífica leve con componente eosinófilo superficial y en la parte media de dermis edema de papilas, con espongirosis y paraqueratosis leve a nivel de epidermis.

Dentro del pronóstico de esta patología no existe evidencia de que represente riesgo materno o fetal. Se debe hacer diagnóstico diferencial con otras erupciones como: erupción medicamentosa, dermatitis por contacto o picadura, eritema multiforme y otras dermatosis propias del embarazo.⁵

Es pues necesario tener en cuenta los siguientes criterios clínicos para realizar su diagnóstico: 1. Prurito intenso. 2. Mayor frecuencia en primigestante y tercer trimestre

de gestación. 3. No recurrencia de la lesión. 4. Distribución y morfología de las lesiones.

Su tratamiento es sintomático utilizando corticoides tópicos o sistémicos y antihistamínicos por cortos períodos de tiempo.^{1, 16}

Colestasis recurrente del embarazo. Hepatopatía que habitualmente aparece en fase tardía del embarazo, recurrente, relativamente benigna, de etiología desconocida, manifestada inicialmente por prurito intenso generalizado, seguido o no por ictericia. Su incidencia puede estar alrededor 1/500 a 1/1000,⁴ se considera que sigue a la hepatitis viral como segunda causa de ictericia en la gestación y en muchos grupos es la primera causa de prurito en el embarazo.²

Su presentación ocurre con mayor frecuencia en el tercer trimestre de gestación (72%), con tendencia a aparecer en embarazos posteriores (35 a 45%) y resolución 48 horas posparto.^{1, 2}

Clínicamente, la mayoría de mujeres con colestasis desarrollan prurito en el embarazo avanzado el cual varía de moderado a intenso, inicialmente de predominio nocturno, focal y luego generalizado, principalmente localizado en tronco, palmas y plantas. Casi siempre antecede en una a cuatro semanas a la ocurrencia de la ictericia.

Por lo general no hay síntomas constitucionales, pero algunos casos presentan fatiga, anorexia, vómito, dolor en cuadrante superior derecho, acolia y coluria. Generalmente el hígado y el bazo no están agrandados y no se manifiestan otros signos de colestasis hepática prolongada, con excepción de tendencia a hemorragia puerperal que puede ocurrir si no se sintetiza en forma adecuada protrombina (mala absorción y déficit en sales biliares de vitamina K liposoluble).

Desde el punto de vista etiológico la causa de la colestasis intrahepática se desconoce. Sin embargo, se plantean dos teorías:² En la primera se considera que niveles de estrógenos y progestágenos interfieren en la excreción hepática de ácidos biliares así: los estrógenos disminuyendo el intercambio de líquido a través de la membrana canalicular del hepatocito y los progestágenos inhibiendo la glucoronil transferasa y disminución del aclaramiento hepático de estrógenos; en la segunda posiblemente la entidad ocurre en mujeres embarazadas con susceptibilidad genética. El resultado final de estas dos teorías sería que los ácidos biliares son eliminados de manera incompleta por el hígado y que se acumulen a nivel plasmático.

No se ha comprendido en forma clara la fisiopatología de los síntomas. Normalmente durante el embarazo la función de la vesícula biliar se modifica observándose una disminución de la contracción y un aumento del volumen residual,

secundario a la inhibición de la estimulación del músculo liso mediado por colicistocinina a partir de la progesterona.⁴

Los efectos del embarazo sobre los ácidos biliares en la circulación materna no se han establecido con certeza más allá de la conocida tendencia a la colestasis intrahepática. Es así como la colestasis se relaciona con presencia de altos niveles circulantes de estrógenos, hormona que inhibe el transporte intracanalicular de ácidos biliares (ácido cólico y ácido quenodesoxicólico).^{1, 2}

Los ácidos biliares totales pueden llegar a estar aumentados hasta en una cifra de 10 a 100 veces el título normal en mujeres embarazadas con colestasis, siendo está totalmente intrahepática demostrado por la biopsia y la colecistografía, posiblemente secundaria a alteración de excreción de bilirrubina por los hepatocitos.¹⁷

Además de la clínica, existen exámenes de laboratorio que nos permiten sospechar o confirmar el diagnóstico:^{2, 8}

- Biopsia hepática: rara vez es necesaria, ésta revela colestasis no específica de predominio centrolobulillar en hepatocitos y canaliculos, con respuesta inflamatoria mínima reversible post-parto sin presencia de necrosis.
- Pruebas de función hepática: normales o apenas elevadas. Sólo son útiles en casos graves y por lo general sugieren patrón obstructivo.

Se debe hacer diagnóstico diferencial con otras hepatopatías del embarazo, como son hígado graso, hiperemesis gravídica, etc.

Las observaciones previas indican que las complicaciones del embarazo aumentan, reflejando esto una "mayor morbimortalidad perinatal", existiendo además evidencia de mayor incidencia para prematuridad, bajo peso al nacer, sufrimiento fetal agudo y muerte fetal.³

No existen medidas preventivas, por lo general el paciente tiene buena salud y sensación de bienestar. El tratamiento deberá encaminarse a controlar el prurito:

- Agentes emolientes blandos y antipruriginosos tópicos: tienen poco éxito.
- Antihistamínicos: administrados por vía oral pueden proporcionar algún alivio, algunos no responden (difenhidramina, clorfeniramina).
- Colestiramina: resina de intercambio que se une a ácidos biliares a nivel intestinal. Disminuye circulación enterohepática y concentración sérica de ácidos biliares. Se debe administrar concomitantemente con vitamina K para evitar compromiso de coagulación. Su efectividad en esta patología no está clara.^{1, 2}
- Corticoides sistémicos: disminuyen la mortalidad neonatal al reducir las concentraciones de ácidos biliares y estimular la maduración pulmonar fetal.

- Ácido ursodesoxicólico: alivio rápido del prurito y disminución de enzimas hepáticas séricas modificando los ácidos biliares a una dosis de 15 gms por Kg al día.¹⁸
- Medidas generales: reposo y dieta baja en grasa.
- Desembarazar una vez certificada madurez pulmonar fetal.

Prúriga del embarazo de Besnier. Descrito en 1904 por Besnier, pudiera ser una variante de las placas y pápulas urticariformes del embarazo (PPUP) o una forma nodular de la neurodermatitis. Su nombre refleja semejanza con otras dermatosis, en especial la dermatitis atópica.

Es una dermatosis pruriginosa que puede aparecer en cualquier momento entre el cuarto y noveno mes de gestación, con incidencia máxima registrada en las semanas 20-34, es relativamente frecuente (0.5-2%).³

Clinicamente, esta patología está constituida por pápulas agrupadas en placas muy pruriginosas, la mayoría escoriadas y con costras hemáticas, que aparecen en las áreas de extensión de los miembros, distribuidas de forma distal con posterior diseminación a abdomen, pecho y espalda. La erupción tiende a desaparecer luego del parto, aunque puede persistir una hiperpigmentación pos-inflamatoria durante un período variable. Es infrecuente que recurra en embarazos posteriores (figura 8).¹¹

Desde el punto de vista etiológico y de su patogénesis, existe poca información; sin embargo, la predisposición de sujetos atópicos a desarrollar prurito como consecuencia de rascado es bien conocida. Alrededor del 18% de embarazos se complican con prurito y dado que un porcentaje alto de la población es atópica, se considera un fenómeno independiente pero que coincidiría aproximadamente en el 2% de embarazos. Por consiguiente, es necesario investigar si el prurito del embarazo es el resultado de un pruritus gravidarum en una mujer con diátesis atópica.⁶

Además de los criterios clínicos, existen exámenes de laboratorio que pueden complementar el diagnóstico:

- Histopatología: es inespecífica, se observa infiltrado perivascular superficial de linfocitos, espongirosis, paraqueratosis.
- Inmunofluorescencia: negativa.
- Laboratorio: química sanguínea normal.

No se ha informado de complicaciones materno-fetales. Para su tratamiento tenemos antihistamínicos orales., antipruriginosos tópicos (calamina, alcanfor, mentol) y corticoides tópicos; los corticoides sistémicos se utilizan en casos severos.



Figura 8. Prúriga del embarazo de Besnier. Tomado de Cordero²⁰

Enfermedades dermatológicas influenciadas por el embarazo

Varias dermatosis crónicas podrían agravarse e incluso complicar el embarazo. Dichos trastornos pueden preceder al embarazo o manifestarse por primera vez durante él. Las siguientes son algunas de las enfermedades cutáneas que se agravan con el embarazo:

- *Infecciones:* vaginitis candidiasica, tricomoniasis, condilomas acuminados, foliculitis por *Ptyrosporum*, herpes simple, varicela-zoster, lepra, virus de la inmunodeficiencia humana.
- *Enfermedades con alteraciones inmunitarias:* lupus eritematoso sistémico, esclerodermia sistémica, polimiositis-dermatomiositis, pénfigo.
- *Enfermedades metabólicas:* porfiria cutánea tardía, acrodermatitis enteropática.
- *Alteraciones del tejido conectivo:* síndrome de Ehlers-Danlos, pseudoxantoma elástico.
- *Otras:* micosis fungoide, neurofibromatosis, melanoma maligno.

Durante el embarazo las infecciones cutáneas pueden ser más frecuentes o severas. Dentro de las enfermedades con alteraciones inmunitarias observamos que si el lupus eritematoso sistémico se encuentra en remisión al menos tres meses antes de la concepción y la paciente no tiene compromiso cardíaco o renal, el embarazo es bien tolerado; en cambio, si el embarazo ocurre en la fase activa de la enfermedad, el 50% se agrava y el pronóstico fetal estará en relación directa con la severidad materna.

Se ha observado en un 50% a 60% de embarazadas que tienen patología de base como polimiositis o dermatomiositis, que ésta empeora y hay un aumento en la frecuencia de aborto, mortinato y muerte neonatal temprana.

En pacientes que desarrollan melanoma maligno durante el embarazo se ha observado un peor pronóstico que en aquellas cuyo tumor a comenzado sin estar embarazada; sin embargo, no hay efecto sobre el feto ya que la transmisión fetoplacentaria es extremadamente rara. El manejo terapéutico es similar al de la mujer no embarazada y se recomienda evitar embarazos dos años pos-extirpación.⁷

Existen ciertas infecciones genitales de importancia perinatal en las cuales puede diseminarse más fácilmente la patología durante el embarazo, como ocurre con la blenorragia con un mayor riesgo para amnionitis, ruptura prematura de membranas y parto prematuro o pueden haber entidades como los condilomas acuminados que pueden crecer rápidamente durante la gestación e incluso obstruir el canal del parto.

Otras patologías como el herpes simple durante el embarazo aumentan el riesgo de transmisión al neonato en un 50% si se trata de una primoinfección o un 5% si es recurrente, requiriéndose parto por cesárea si hay al momento evidencia de infección clínica activa.

Un número de enfermedades de la piel transmitida genéticamente (genodermatosis) han sido bien caracterizadas bioquímica o morfológicamente. Los criterios diagnósticos utilizados en el adulto pueden ser empleados en las células fetales para detectar descendencia potencialmente afectadas. Sin embargo, la mayor parte de enfermedades son de tal rareza que es extraño encontrar algún caso en la práctica obstétrica.¹

Las técnicas de amniocentesis y fetoscopia pueden aportar fibroblastos, muestra de sangre fetal y muestras para biopsia de piel que permiten diagnosticar o descartar la enfermedad por lo cual el feto está en riesgo. Obviamente se deben considerar los beneficios y opciones potenciales de tratamiento contra los riesgos.¹

Summary

Skin and pregnancy. Pregnancy is a physiological condition with some particular characteristics that increase risk for special disease. The objective of this review is to give bases for rational interdisciplinary management to different physiological and pathological skin changes from pregnancy.

Key words: Pregnancy, skin, dermatosis.

Referencias

1. Buttino L, Myers SA, Murray J. Principes of practice of medical therapy in pregnancy. Boston, Appleton, 3 ed, vol 2, 1998:361-77.
2. Cunningham S, MacDONald P. Enfermedades dermatológicas y embarazo. En: Obstetricia de Williams. México, Manual Moderno, 20 ed, 1999:1183-9.
3. Cambios en la piel durante el embarazo. En <http://www.saludclick.com/webapp/commerce/co/reprort.html>.
4. Lawley TJ. Cutaneous alterations of diseases in pregnancy. In: Fitzpatrick T, Eisen A, Wolff K, et al (eds). Dermatology in general medicine. New York, McGraw-Hill, 5 ed, vol 3, 1999:2303-9.
5. Mamás, el embarazo, dermatopatías. En: <http://www.terra.es/mujer/articulo/htm/muj156.html>
6. Llanos A. Dermatitis del embarazo. Rev Asoc Colomb Dermatol 2000; 8(2):163-72.
7. Grin C. The relationship of pregnancy, hormones, and squarrito. Melanom Semin Cutan Med Surg 1998; 17:167-207.
8. Iskra R. Principales dermatopatías en el embarazo. En: Complicaciones médicas en el embarazo. México, McGraw-Hill Interamericana, 1998:196-203.
9. Enfermedades ampollas autoinmunes. <http://www.uv.es/vicalegr/clindex/clampollas/clampollas.html>
10. Nelson J. Pregnancy immunology and autoimmune diseases. J Reprod Med. 1998; 43:336-9.
11. Garcia. E. Immunology of the cutaneous disorder of pregnancy. J Dermatol 1999; 38:721-9.
12. Nelson JL. Microchimerism and autoimmune diseases. New Engl J Med 1998;338:1224-5.
13. Vaughn-Jones SA, Black MM. Pregnancy dermatoses. J Am Acad Dermatol 1999, 40(2): 223-41.
14. Anomalías del embarazo. En: Manual Merck. Madrid, MSD ediciones, 2001:1-16.
15. Arason I. Popules and plaques of pregnancy: Observations in 57 Patients. J Am Acad Dermatol 1998; 39:933-9.
16. Shornick J. Dermatitis of pregnancy. Sem Cutan Med Surg 1998;17:172-81.
17. Rubio J. Obstetricia y ginecología. En: <http://docencia.med.uchile.cl/pos/obstetricia/textos.html>
18. Nicastrì PL. A Randomized placebo-controlled trial of ursodeoxycholic acid and S-adenosyl methionine in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. Br J Obstetric Gynecol 1998; 105:1205-7.
19. Atlas dermatológico. Leer la piel. Merck, 1979.
20. Cordero AA, Cobreros MS, Allevato MA, Donatti L. Manifestaciones cutáneas de las enfermedades sistémicas. Atlas color y texto. Bogotá, Panamericana, 1997:
21. Vivier A. Atlas de dermatología clínica. Madrid, Mosby, 2 ed, tomo III, 1993:14.7-24.
22. Tavera M. Dermatitis del embarazo. En: Atuesta JM, Chalela JG, Pérez M, Rodríguez G (eds). Urgencias en dermatología. Bogotá, Géminis, 2000:33-41.