

REVISTA DECANA DE LA ESPECIALIDAD

TOKO-GINECOLOGÍA

PRÁCTICA

Mayo-Junio 2026

Año MMXXVI

808

ARTÍCULO ORIGINAL

Finalización del embarazo en gestantes con feto grande para la edad gestacional

Gómez A, Encinas B, Merino JM, García F, Pérez T

Evaluación inicial de un gel anal a base de Coriouis versicolor para el tratamiento de lesiones intraepiteliales anales de bajo grado prospectivo

Centeno Mediavilla C, Armengol i Cubillos T, García Craywinckel M, Hernández Losada J, Dinarés Fernandez C

Eficacia de un gel vaginal a base de Coriolus versicolor en la reepitelización cervical, el sangrado y el aclaramiento del VPH de alto riesgo tras un tratamiento quirúrgico: resultados preliminares

Álvarez Gil C, Jamal-Ismail Ortiz S, Bejarano Benítez M

REVISIÓN DE CONJUNTO

Manejo del embarazo gemelar monocorial

Mirca Tartau A, Díaz Rodríguez S, Ocaña Martínez V, Caballero de Diego A, Huertas Fernández M.A

Trastornos hepáticos agudos en el tercer trimestre del embarazo: AFLP, HELLP y hepatitis infecciosa. Actualización sobre anatomía patológica, diagnóstico y manejo

Huertas Fernández MA

TRIBUNA HUMANÍSTICA

María Luisa De Orleans: una esterilidad atribuida, un envenenamiento imaginado

Bajo Arenas JM

OPINIÓN

El impacto de la menopausia en la sexualidad femenina

Castaño R





Revista de Formación
Continuada. Fundada en 1936
por el Sr. F. García Sicilia y el
Dr. F. Luque Beltrán.
Es propiedad de los
profesores Bajo Arenas
y Cruz y Hermida.

editorial
SELENE

REVISTA DECANA DE LA ESPECIALIDAD

TOKO-GINECOLOGÍA PRÁCTICA

DIRIGIDA A:
Especialistas en Ginecología y Obstetricia

INDEXADA EN:
IME, EMBASE/Excerpta Medica, Bibliomed,
Embase Alerts, Sedbase

CORRESPONDENCIA CIENTÍFICA:
Calle Jerez, 21
28231 Las Rozas
Madrid

Correo electrónico:
mpazle@tokoginecologiapractica.com

Periodicidad:
6 números al año

Disponible en Internet:
www.tokoginepractica.com

EDICIÓN PUBLICIDAD
91 639 59 65

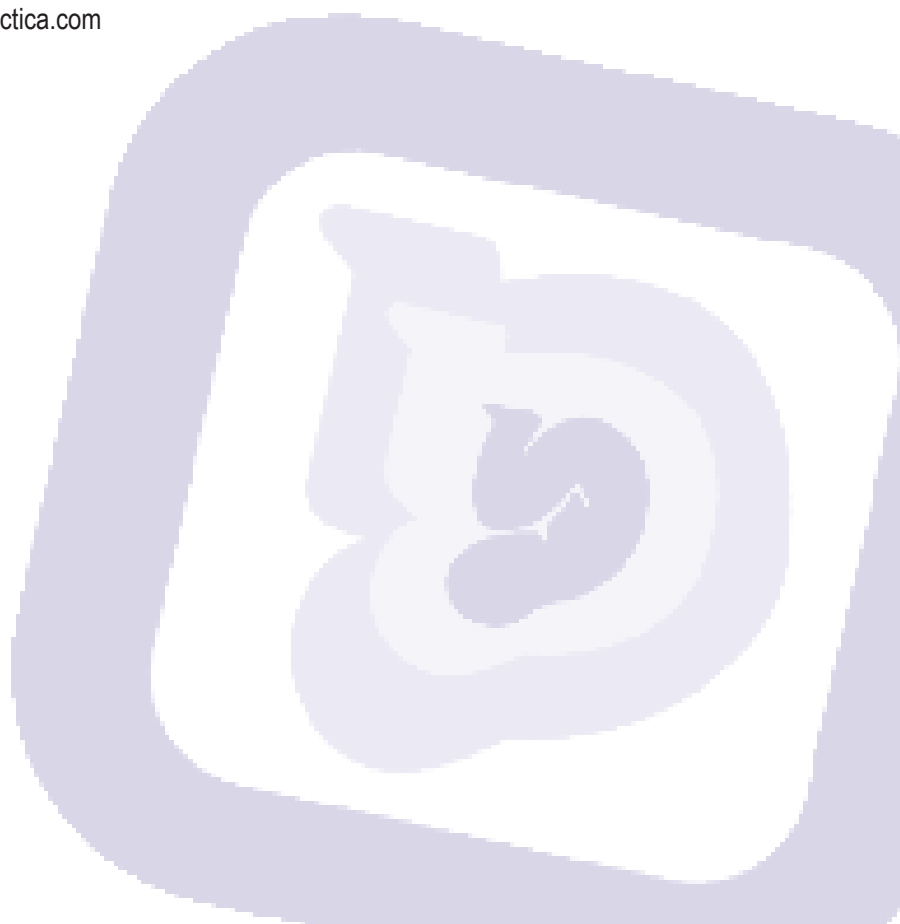
SUSCRIPCIONES
91 639 59 65

SUSCRIPCIÓN GRATUITA
Nuevas suscripciones enviar email a:
mpazle@tokoginecologiapractica.com

PUBLICACIÓN AUTORIZADA
como soporte válido:
Ref. SVR núm 117-R-CM

ISSNO: 0040-8867

DEPÓSITO LEGAL: M. 3.873-1958





REVISTA DECANA DE LA ESPECIALIDAD

TOKO-GINECOLOGÍA PRÁCTICA

DIRECTOR

Bajo Arenas, J.M

DIRECTOR CIENTÍFICO

Huertas Fernández, M.A

EDITORES

Palacios Gil-Antuñano, S
Mendoza Ladrón de Guevara, N
Marcos Fernández, M
Escribano Tórtola, JJ

SECRETARIOS DE REDACCIÓN

Orozco Fernandez, R
Gonzalez Rodriguez, S

COMITE CIENTÍFICO

Acién Álvarez, P.
Álvarez de los Heros, J.I.
Álvaro Navidad, P
Barri Ragué, P. N.
Barrio Fernández, P. del
Bonilla Musoles, F.
Bruna Catalan, I.
Calleja Abu-Amshah, J.
Carrasco Rico, S.
Cortés Bordoy, J.
Cristóbal García, I.
Cruz-Hermida González, L.
Díaz Recasens, J.
Espuña Pons, M.
Ferrer Barriendos, J.
Fuente Pérez, P. de la
Fuente Ciruela, P. de la
Fuente Valero, J. de la
Galindo Izquierdo, A
García Benasach, F

González González, A.
Hernández Aguado, J.J.
López García, G.
Losa Domínguez, F.
Martínez Pérez, O.
Martínez-Astorquiza, T.
Miguel Sesmero, J. R. de
Noguero Meseguer, R.
Pérez-Medina, T.
Pingarron Santofimia, MC
Plaza Arranz, J
Ramírez Medina, E
Sánchez Borrego, R.
San Frutos Llorente, L.
Troyanno Luque, J.
Usandizaga Calpasoro, M.
Usandizaga Elio, R.
Vidart Aragón, J. A.
Zapardiel Gutiérrez, I





SUMARIO

AÑO MMXXVI ♦ MAYO-JUNIO 2026 ♦ NÚMERO 808

ARTÍCULO ORIGINAL

Finalización del embarazo en gestantes con feto grande para la edad gestacional

Gómez A, Encinas B, Merino JM, García F, Pérez T 110

Evaluación inicial de un gel anal a base de Corioulus versicolor para el tratamiento de lesiones intraepiteliales anales de bajo grado prospectivo

Centeno Mediavilla C, Armengol i Cubillos T, García Craywinckel M, Hernández Losada J, Dinarés Fernández C 119

Eficacia de un gel vaginal a base de Coriolus versicolor en la reepitelización cervical, el sangrado y el aclaramiento del VPH de alto riesgo tras un tratamiento quirúrgico: resultados preliminares

Álvarez Gil C, Jamal-Ismail Ortiz S, Bejarano Benítez M 122

REVISIÓN DE CONJUNTO

Manejo del embarazo gemelar monocorial

Mirca Tartau A, Díaz Rodríguez S, Ocaña Martínez V, Caballero de Diego A, Huertas Fernández MA 126

Trastornos hepáticos agudos en el tercer trimestre del embarazo: AFLP, HELLP y hepatitis infecciosa. Actualización sobre anatomía patológica, diagnóstico y manejo

Huertas Fernández MA 148

TRIBUNA HUMANÍSTICA

María Luisa De Orleans: una esterilidad atribuida, un envenenamiento imaginado

Bajo Arenas JM 164

OPINIÓN

El impacto de la menopausia en la sexualidad femenina

Castaño R 168



CONTENTS

MMXXVI YEARS ♦ MAY-JUNE 2026 ♦ NUMBER 808

ARTÍCULO ORIGINAL

Termination of pregnancy in pregnant women with a large fetus for gestational age

Gómez A, Encinas B, Merino JM, García F, Pérez T 110

Initial evaluation of a Coriolus versicolor-based anal gel for the treatment of low-grade anal intraepithelial lesions

Centeno Mediavilla C, Armengol i Cubillos T, García Craywinckel M, Hernández Losada J, Dinarés Fernández C 119

Efficacy of a Coriolus versicolor-based vaginal gel in cervical re-epithelialization, bleeding, and clearance of high-risk HPV after surgical treatment: preliminary results

Álvarez Gil C, Jamal-Ismail Ortiz S, Bejarano Benítez M 122

REVISIÓN DE CONJUNTO

Management of monochorionic twin pregnancy

Mirca Tartau A, Díaz Rodríguez S, Ocaña Martínez V, Caballero de Diego A, Huertas Fernández MA 126

Acute liver disorders in the third trimester of pregnancy: AFLP, HELLP, and infectious hepatitis. Update on pathology, diagnosis, and management

Huertas Fernández MA 148

TRIBUNA HUMANÍSTICA

MARIA LUISA OF ORLEANS: AN ATTRIBUTED STERILITY, AN IMAGINED POISONING

Bajo Arenas JM 164

OPINIÓN

El impacto de la menopausia en la sexualidad femenina

Castaño R 168

Artículo Original

Finalización del embarazo en gestantes con feto grande para la edad gestacional

Termination of pregnancy in pregnant women with a large fetus for gestational age

Gómez A (1), Encinas B (1,2), Merino JM (1), García F (1,2), Pérez T (1,2)

1. Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda. Madrid.

2. Departamento de Obstetricia y Ginecología. Universidad Autónoma de Madrid.

RESUMEN

Objetivos: Evaluar los resultados obstétricos y perinatales tras la implementación de un protocolo de finalización del embarazo en gestantes con sospecha ecográfica de feto grande para la edad gestacional.

Material y métodos: Estudio observacional retrospectivo en 384 gestantes con sospecha de feto grande para la edad gestacional (peso fetal estimado ≥ 4000 g o $\geq$ p97) que finalizaron el embarazo por este motivo entre 2021 y 2024.

Resultados: El 75% de los embarazos finalizó mediante inducción del parto. La edad gestacional en el parto fue de 39 semanas y 4 días (± 6 días). Se observaron complicaciones maternas relevantes (tasa de cesárea 36,7%, hemorragia puerperal 12,8%). Muchas sospechas de FGEG no se confirmaron al nacimiento. Los resultados neonatales fueron globalmente favorables, aunque con tasas no despreciables de ingreso neonatal

(15,9%) y reanimación avanzada (8,9%). La distocia de hombros ocurrió en el 7,4% de los partos vaginales.

Conclusiones: La implementación del protocolo aumentó el intervencionismo sin clara reducción de la morbilidad materna o neonatal. La limitada precisión de la ecografía para estimar el peso fetal condiciona decisiones clínicas y puede incrementar cesáreas innecesarias. Se recomienda reforzar la prevención primaria, individualizar la indicación y priorizar la toma de decisiones informada.

Palabras clave: Peso fetal estimado. Grande para la edad gestacional. Inducción del parto. Cesárea. Macrosomía. Distocia de hombros.

ABSTRACT

Objectives: To evaluate obstetric and perinatal outcomes following the implementation of a protocol for delivery in pregnancies with suspected large-for-gestational-age fetuses based on ultrasound.

Materials and Methods: A retrospective observational study including 384 pregnant women with suspected large-for-gestational-age fetuses (estimated fetal weight ≥ 4000 g or $\geq$ 97th percentile) who underwent delivery for this indication between 2021 and 2024.

Results: Seventy-five percent of pregnancies were managed with labor induction. Mean gestational age at delivery was 39 weeks and 4 days (± 6 days). Relevant

CORRESPONDENCIA:

Ana Gómez Manrique

Servicio de Obstetricia y Ginecología
H. U. Puerta de Hierro Majadahonda
C/ Manuel de Falla, 1
28222 Majadahonda
e-mail: agomezman@sego.es

maternal complications were observed (cesarean section rate 36.7%, postpartum hemorrhage 12.8%). Many suspected cases were not confirmed at birth. Neonatal outcomes were overall favorable, although there were notable rates of neonatal admission (15.9%) and advanced resuscitation (8.9%). Shoulder dystocia occurred in 7.4% of vaginal deliveries.

Conclusions: Protocol implementation increased intervention rates without a clear reduction in maternal or neonatal morbidity and mortality. The limited accuracy of ultrasound in estimating fetal weight influences clinical decision-making and may increase unnecessary cesarean sections. Strengthening primary prevention, individualizing indications, and prioritizing informed decision-making are recommended.

Key words: Estimated fetal weight. Large for gestational age. Induction of labor. Cesarean delivery. Macrosomia. Shoulder dystocia.

INTRODUCCIÓN

Los embarazos con feto grande para la edad gestacional (FGEG) se asocian con un incremento de la morbimortalidad materna y perinatal. Se define como FGEG aquel feto con peso estimado superior al percentil 90-97 o dos desviaciones estándar por encima de la media para la edad gestacional. El término macrosomía se reserva a recién nacidos con peso superior a 4.000-4.500 g, independientemente de la edad gestacional (1).

En España, según datos del Instituto Nacional de Estadística (INE), la prevalencia de recién nacidos con peso superior a 4.000 g fue del 5,2% en 2024 (2). La macrosomía se ha relacionado con obesidad materna, diabetes, ganancia ponderal excesiva durante la gestación, gestación cronológicamente prolongada, macrosomía en gestación previa, síndromes genéticos como el síndrome de Beckwith Wiedemann, etnia, multiparidad y el sexo fetal masculino. El riesgo de macrosomía puede multiplicarse entre 5 y 11 veces cuando coexisten diabetes, obesidad y ganancia ponderal excesiva (3).

Los extremos de peso al nacimiento, principalmente los fetos pequeños para la edad gestacional suponen mayor riesgo de mortalidad perinatal (4,5), por lo que es importante su identificación en el embarazo. Las gestaciones con FGEG presentan riesgo de complicaciones maternas, como cesárea urgente, hemorragia posparto y lesiones obstétricas del esfínter anal, cuya frecuencia puede duplicarse o triplicarse cuando el peso neonatal supera los 4.000 g. El riesgo de complicaciones

neonatales aumenta de forma más marcada: la distocia de hombros puede ser 9–15 veces más frecuente, la parálisis braquial obstétrica 11–19 veces y las fracturas neonatales 6–8 veces más frecuentes, especialmente cuando el peso al nacer supera los 4.500 g (6).

Ante estos riesgos, la finalización programada del embarazo se ha planteado como estrategia preventiva. La mayor parte de guías de asistencia práctica recomiendan finalizar el embarazo mediante cesárea electiva en gestantes diabéticas con peso fetal estimado (PFE) por encima de 4.500 g y en gestantes no diabéticas, por encima de 5.000 g (7,8). Asimismo, algunos estudios han mostrado que la inducción del parto antes de la semana 39 podría reducir complicaciones neonatales como la distocia de hombros o fracturas, sin aumentar la tasa de cesáreas (9-13). No obstante, la toma de decisiones debe considerar la limitada precisión de la ecografía para estimar el peso fetal, la edad gestacional más adecuada para la inducción, el número necesario de procedimientos para prevenir un evento adverso y las posibles consecuencias maternas y neonatales del intervencionismo.

En 2020, nuestro servicio implementó una guía de asistencia práctica para prevenir complicaciones maternas, fetales y neonatales derivadas del parto en gestaciones con sospecha de FGEG, que contemplaba la finalización del embarazo mediante cesárea electiva en caso de pacientes diabéticas con PFE por encima de 4.500 g o no diabéticas con PFE por encima de 5.000 g y la inducción del parto a partir de la semana 39 de gestación si el PFE era mayor a 4.000 g o percentil 97 (14).

El objetivo de este estudio fue describir los resultados obstétricos y perinatales tras la implementación de esta estrategia en nuestro centro.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional retrospectivo que incluyó gestantes con indicación de finalizar el embarazo por la sospecha ecográfica de FGEG entre 2021 y 2024 en nuestro hospital.

Se estimó el peso fetal en la ecografía del tercer trimestre de gestación utilizando la fórmula de Hadlock (15). Se consideró FGEG un PFE ≥ 4.000 g o percentil ≥ 97 personalizado según características maternas (paridad, origen étnico, talla y peso), edad gestacional y sexo fetal, utilizando la herramienta FetalTest (16). En muchos de los casos, se realizaron dos controles ecográficos, separados temporalmente, que confirmaron la sospecha de FGEG.

Se incluyeron 384 gestantes que cumplieron criterios y finalizaron la gestación en el periodo de estudio. El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación del centro.

RESULTADOS

La edad materna fue de $34,6 \pm 5,1$ años. El índice de masa corporal al inicio del embarazo fue $25,2 \pm 5,2$ kg/m² y la ganancia ponderal de $14 \pm 5,9$ Kg. La mayor parte de las pacientes eran caucásicas (76%), seguidas de hispanoamericanas (17,7%). El 48,2% eran nulíparas y el 17,7% presentaban una o más cesáreas previas. Entre las pacientes con antecedente obstétrico disponible, el 27,2% había tenido un hijo macrosómico. La prevalencia de diabetes fue del 20,8% (Tabla 1).

Gestantes que finalizaron el embarazo por la sospecha ecográfica de FGEG n=384		
	Media (DE)	n (%)
Edad materna, años	34,6 (5,1)	
Talla, cm	164,2 (6,6)	
Peso al inicio del embarazo, kg	68,1 (14,6)	
Índice de masa corporal (IMC)	25,2 (5,2)	
Ganancia ponderal, kg	14 (5,9)	
Raza		
Caucásica		292 (76%)
Hispano-americana		68 (17,7%)
Magrebí		18 (4,7%)
Asiática		3 (0,8%)
Desconocida		3 (0,8%)
Paridad		
Nulípara		185 (48,2%)
Multípara		140 (36,5%)
Una o más cesáreas previas		68 (17,7%)
Hijo previo macrosómico		53 (27,2%; n=195)
Diabetes		80 (20,8%)

Tabla 1. Características clínicas de las gestantes que finalizaron el embarazo por la sospecha ecográfica de feto grande para la edad gestacional. FGEG: feto grande para la edad gestacional; n: número; DE: desviación estándar; %: porcentaje; IMC: índice de masa corporal.

El parto ocurrió a una edad gestacional media de 277 ± 6 días (39 semanas y 4 días). El inicio del parto fue mediante inducción en el 75% de los casos, espontáneo en el 10,9% y se realizó una cesárea electiva sin trabajo de parto en el 14,1% de los casos. El 47,9% de las gestaciones finalizaron en parto eutócico. No obstante, la tasa global

de cesárea fue 36,7%, con un predominio de cesáreas urgentes (22,7%). El parto instrumental se precisó en el 15,4% de los casos, siendo las espátulas el instrumento más utilizado. En los partos vaginales, se realizó episiotomía en el 25,5% de los casos y se observaron desgarros perineales en el 67,5%, siendo la mayoría de primer y segundo grado; se registraron desgarros de tercer grado en el 3,3% y no se observaron desgarros de cuarto grado. El periné permaneció íntegro en el 17,3% de los casos. La hemorragia puerperal se presentó en el 12,8% de las pacientes. La estancia hospitalaria media fue de $3,45 \pm 1,22$ días (Tabla 2).

Resultados obstétricos de la finalización del embarazo por la sospecha ecográfica de FGEG n=384	
	Media (DE) n (%)
Edad gestacional en el parto (días)	277 (6)
Comienzo del parto	
Espontáneo	42 (10,9%)
Inducción	288 (75%)
Cesárea electiva	54 (14,1%)
Tipo de parto	
Parto eutócico	184 (47,9%)
Parto instrumental	59 (15,4%)
Fórceps	19 (4,9%)
Espátulas	29 (7,6%)
Ventosa	11 (2,9%)
Cesárea	141 (36,7%)
Electiva	54 (14,1%)
Urgente	87 (22,7%)
Episiotomía	62 (25,5%; n=243)
Desgarro perineal	164 (67,5%; n=243)
1° grado	82 (33,7%)
2° grado	74 (30,5%)
3° grado	8 (3,3%)
4° grado	0
Periné íntegro	42 (17,3%; n=243)
Hemorragia puerperal	49 (12,8%)
Estancia hospitalaria (días)	3,45 (1,22)

Tabla 2. Resultados obstétricos de la finalización del embarazo por la sospecha ecográfica de FGEG. FGEG: feto grande para la edad gestacional; n: número; DE: desviación estándar; %: porcentaje.

El peso medio de los recién nacidos fue de 3.874 ± 343 g, siendo ≥ 4.000 g en el 35,4% (136/384) y el 56% varones. De todos los recién nacidos con peso ≥ 4.000 g durante el periodo estudiado, se detectaron prenatalmente el 30,6% (153/500). El test de Apgar a los 5 minutos fue inferior a 7 en un único caso (0,3%). El pH medio de

la sangre de cordón umbilical fue de $7,25 \pm 0,07$, con valores inferiores a 7,10 en el 2,3% de los recién nacidos. Un 8,9% precisó reanimación neonatal avanzada (REA $\geq$ III) y el 15,9% ingresó en la Unidad Neonatal. No se registraron muertes perinatales. Entre las complicaciones neonatales, se observó distocia de hombros en el 7,4% de los partos vaginales, parálisis braquial en el 1% y fractura clavicular en el 1,8% de los recién nacidos (Tabla 3).

Resultados neonatales de la finalización del embarazo por la sospecha ecográfica de FGEG n=384		
	Media (DE)	n (%)
Peso del recién nacido (gramos)	3.874 (343)	
Peso del recién nacido $\geq$ 4.000 g		136 (35,4%)
Sexo		
Varón		215 (56%)
Mujer		169 (44%)
Test de Apgar a los 5 minutos < 7		1 (0,3%)
REA $\geq$ III		34 (8,9%)
pH en sangre de cordón umbilical	7,25 (0,07)	
pH < 7,10		9 (2,3%)
Ingreso en Unidad Neonatal		61 (15,9%)
Muerte perinatal		0
Distocia de hombros		18 (7,4%; n=243)
Parálisis braquial		4 (1%)
Fractura clavicular		7 (1,8%)

Tabla 3. Resultados neonatales de la finalización del embarazo por la sospecha ecográfica de FGEG. FGEG: feto grande para la edad gestacional; n: número; DE: desviación estándar; %: porcentaje.

DISCUSIÓN

La implementación del protocolo de finalización del embarazo con sospecha ecográfica de FGEG se asoció a una alta tasa de inducción del parto y cesáreas. En muchos casos, no se confirmó la sospecha de FGEG, siendo el peso del recién nacido menor de lo estimado en la ecografía del embarazo y, por tanto, innecesaria la intervención. Asimismo, en el periodo estudiado nacieron niños macrosómicos no detectados prenatalmente. Es necesario conocer la precisión de la ecografía en la estimación del peso fetal antes de establecer protocolos de cribado, seguimiento y manejo en estas gestaciones. Un reciente estudio demostró que el PFE por encima del percentil 90 en el control ecográfico obstétrico tenía una sensibilidad del 40,9% para detectar a neonatos de más de

4.000 g y una especificidad del 95,1% (17). En un hospital cercano con una estrategia similar a la nuestra para el control ecográfico de las alteraciones del crecimiento fetal, se observó una tasa de detección del 31,3% para el peso neonatal $\geq$ 4.000 g y una especificidad del 94,4%. En la ecografía posterior realizada por sospecha de FGEG, la sensibilidad aumentó al 48,8%, mientras que la especificidad disminuyó al 70,7% (18). Estos datos están muy alejados de los considerados idóneos en una prueba de cribado. De igual forma, la tasa de detección puede verse influenciada por las referencias de percentiles empleadas, así como por la edad gestacional en la que se realice la ecografía y la proporción de población de riesgo como las gestantes diabéticas (19-22). El cribado ecográfico de FGEG tampoco es un predictor sólido del riesgo de distocia de hombros u otra morbilidad neonatal. Según datos publicados, el PFE $>$ 4.000 g o $>$ p90 solo pudo predecir el 22% de los casos de distocia de hombros. Este hecho no es inesperado, ya que la mayoría de los casos de distocia de hombros involucran a recién nacidos con peso normal (22).

Nuestra cohorte de embarazadas con sospecha ecográfica de FGEG presentó sobrepeso, excesivo incremento ponderal y una prevalencia relevante de diabetes, factores ampliamente asociados a la macrosomía en el neonato y prevenibles.

La finalización de la gestación fue mediante inducción de parto en el 75% de los casos. Sin embargo, en algunas gestantes (10,9%) el parto comenzó de forma espontánea. Posiblemente la disminución de la morbilidad materna y neonatal que se pretendía conseguir adelantando el parto no fue la esperada por la tardanza del comienzo del parto (39+4 semanas). En este sentido, los estudios aleatorizados y metanálisis que compararon la inducción del parto y el manejo expectante en gestantes con FGEG mostraron reducciones significativas de la distocia de hombros porque la inducción del parto se programó a una edad gestacional más temprana y el peso neonatal fue mucho menor en los casos de inducción (10-13). Sin embargo, la inducción temprana (37+0 – 38+6 semanas) se asoció a hiperbilirrubinemia en los recién nacidos y necesidad de fototerapia (10,13). En el 14,1% de las pacientes de nuestro estudio, la finalización del embarazo fue mediante cesárea electiva. En los grandes ensayos y metanálisis la tasa de cesárea electiva fue mucho menor, por excluir a pacientes con indicación de cesárea electiva o tras elección de las pacientes después de ser informadas de las implicaciones del FGEG en el parto (9-13). En nuestro protocolo se incluyeron a todas las pacientes con sospecha ecográfica de FGEG en las que se indicó la finalización del embarazo, entre las que

hubo un 17,7% con antecedente de cesárea previa. Una gran parte de estas gestantes tras recibir la información necesaria desestimaron la inducción del parto y optaron por la cesárea electiva. Otro de los criterios de exclusión de la mayor parte de los estudios que compararon la inducción del parto con el manejo expectante en gestantes con FGEG fue la diabetes materna (9,10,12,13). En nuestro estudio el 20,8% de las gestantes fueron diabéticas. Estos aspectos impiden la comparación de los resultados de ensayos y metanálisis con los de nuestra población y limitan su aplicabilidad en la práctica asistencial habitual actual.

La tasa de cesárea global fue elevada (36,7%), especialmente debido a cesáreas urgentes por fracaso de inducción, desproporción céfalo-pelviana o no progresión del parto. La tasa de cesárea en nuestro hospital durante el periodo estudiado (2021-2024) fue de 17,3%. Un estudio reciente de un hospital de nuestro entorno en el que se propuso la inducción del parto en caso de PFE por encima de 4.000 g, demostró una tasa de cesárea del 48,9% (18). En estudios publicados se confirma que un diagnóstico falso positivo de FGEG se asocia con un aumento significativo de cesáreas durante el parto y concluyen que la sospecha ecográfica de FGEG puede reducir el umbral clínico para el diagnóstico de parto anormal (23-25). Otras complicaciones maternas como el desgarro del esfínter anal de 3º grado (3,3% de los partos vaginales), la necesidad de episiotomía (25,5% de los partos vaginales) y la hemorragia puerperal (12,8%) reflejan que la finalización del parto por sospecha de FGEG en nuestro grupo no protegió a estas pacientes de las complicaciones asociadas y pudo contribuir a aumentar el intervencionismo.

La media de estancia hospitalaria (3,45 días) fue similar a la observada en el grupo de inducción del ensayo Big Baby (inducción del parto versus atención estándar para prevenir la distocia de hombros en fetos sospechosos de ser grandes para la edad gestacional en el Reino Unido), que fue de 3,42 días, significativamente mayor que la del grupo de manejo estándar que fue de 3,02 días, a expensas de una mayor estancia previa al parto en el grupo de inducción (12).

Los resultados neonatales fueron favorables con indicadores de bienestar inmediato aceptables, tasas muy bajas de depresión neonatal y valores de pH de cordón dentro de la normalidad. Entre las complicaciones asociadas al elevado peso fetal, la distocia de hombros fue relevante (7,4% de los partos vaginales), aunque las lesiones neonatales asociadas (parálisis braquial o fracturas) fueron infrecuentes y mayoritariamente leves, lo que refuerza la importancia de los protocolos de actuación, entrenamiento y experiencia del equipo obstétrico para

prevenir lesiones permanentes y reducir la morbilidad neonatal. Sin embargo, se registró una proporción no despreciable de intervenciones neonatales, con necesidad de reanimación neonatal avanzada en el 8,9% de los casos e ingreso en unidad neonatal en el 15,9%. En el ensayo Big Baby, la proporción de ingresos fue del 10,7% (12). Estas altas tasas implican un aumento del consumo de recursos asistenciales. El estudio de coste-efectividad basado en el ensayo Big Baby concluyó que la inducción del parto aumentó los costes de atención neonatal frente al manejo estándar o la cesárea programada. La atención estándar fue el manejo más costo-efectivo. La cesárea programada podría ahorrar costos en comparación con la inducción, aunque no se evaluaron los efectos a largo plazo, como el aumento del riesgo de cesáreas repetidas (26).

Entre las principales fortalezas de este estudio destaca el tamaño muestral, que incluye una cohorte amplia de gestantes con finalización del embarazo por sospecha ecográfica de FGEG, lo que permite una descripción detallada de los resultados maternos y neonatales en un contexto clínico frecuente y relevante. Asimismo, el estudio se basa en práctica clínica real de un centro terciario, lo que aporta validez externa y refleja la toma de decisiones obstétricas habitual ante esta indicación.

No obstante, este estudio presenta varias limitaciones. En primer lugar, su diseño observacional y retrospectivo limita la capacidad para establecer relaciones causales y puede estar sujeto a sesgos de selección y de información. En particular, la indicación de inducción o cesárea pudo estar influida por factores clínicos no completamente recogidos en la base de datos, como la percepción subjetiva del riesgo por parte del profesional. En segundo lugar, el estudio carece de un grupo control o cohorte histórica que impide evaluar el impacto real de la implementación del protocolo. Asimismo, no se dispone de información detallada sobre la precisión diagnóstica de la estimación ecográfica del peso fetal, lo que podría haber condicionado tanto la indicación obstétrica como los resultados.

Se recomienda precaución antes de introducir protocolos de actuación en caso de sospecha ecográfica de FGEG, ya que podría aumentar el intervencionismo, con posibles daños iatrogénicos, sin reducir la morbilidad materna o neonatal. Esta conclusión se basa en la imprecisión del diagnóstico ecográfico de FGEG, en la mayor probabilidad de cesárea de los casos falsos positivos demostrada en múltiples estudios y en la escasa evidencia de que la inducción del parto pueda disminuir la morbilidad materna y perinatal como sostienen los grandes ensayos clínicos y metanálisis publicados hasta la fecha con población seleccionada, no representativa de la población general. La decisión de finalizar el embarazo debe ser informada y

consensuada con la paciente, teniendo en cuenta el grado de sospecha de FGEG, la imprecisión de la ecografía y las condiciones particulares de la paciente.

BIBLIOGRAFÍA

- Chandrasekaran N. Induction of labor for a suspected large-for-gestational-age/macrosomic fetus. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2021;77:110-118.
- Instituto Nacional de Estadística (INE). Nacimientos por edad de la madre y peso del nacido (Tabla 31941) [Internet]. Madrid: INE. Disponible en: <https://www.ine.es/jaxiT3/Tabla.htm?t=31941&L=0> [consultado 12/01/2026].
- Bowers K, Laughon SK, Kiely M, Brite J, Chen Z, Zhang C. Gestational diabetes, pre-pregnancy obesity and pregnancy weight gain in relation to excess fetal growth: variations by race/ethnicity. *Diabetologia*. 2013;56(6):1263-1271.
- Ray JG, Urquia ML. Risk of stillbirth at extremes of birth weight between 20 to 41 weeks gestation. *J Perinatol*. 2012;32(11):829-836.
- Vasak B, Koenen SV, Koster MP, et al. Human fetal growth is constrained below optimal for perinatal survival. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015;45(2):162-167.
- Beta J, Khan N, Khalil A, Fiolna M, Ramadan G, Akolekar R. Maternal and neonatal complications of fetal macrosomia: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2019;54(3):308-318.
- Macrosomia: ACOG Practice Bulletin Summary, Number 216. *Obstet Gynecol* 2020;135(1):246e80.
- RCOG Shoulder Dystocia (Green-top Guideline No. 42). 2012. Published 28-03-2012. Disponible en: <https://www.rcog.org.uk/> [consultado 13/12/2025].
- Magro-Malosso ER, Saccone G, Chen M, Navathe R, Di Tommaso M, Berghella V. Induction of labour for suspected macrosomia at term in non-diabetic women: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BJOG*. 2017;124(3):414-421.
- Boulvain M, Thornton JG. Induction of labour at or near term for suspected fetal macrosomia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023;3(3):CD000938.
- Badr DA, Carlin A, Kadji C, Kang X, Cannie MM, Jani JC. Timing of induction of labor in suspected macrosomia: retrospective cohort study, systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2024;64(4):443-452.
- Gardosi J, Ewington LJ, Booth K, et al. Induction of labour versus standard care to prevent shoulder dystocia in fetuses suspected to be large for gestational age in the UK (the Big Baby trial): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2025;405(10491):1743-1756.
- Elbahloul MA, Mansour A, Moawad WM, Elbataa A. Induction of labor for suspected fetal macrosomia: An updated meta-analysis of randomized clinical trials and trial sequential analysis. *Int J Gynaecol Obstet*. Published online November 14, 2025.
- Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda 2020. Guía de Asistencia Práctica. Gestación con feto grande para edad gestacional-macrosoma [consultado 13/12/2025].
- Hadlock FP, Harrist RB, Sharman RS, Deter RL, Park SK. Estimation of fetal weight with the use of head, body, and femur measurements-a prospective study. *Am J Obstet Gynecol*. 1985;151(3):333-337.
- FetalTest. Programa para la elaboración de una curva personalizada del peso fetal [Internet]. Disponible en: <http://fetaltest.com/cgi-bin/ecopesofetal.cgi> [consultado 12/01/2026].
- Ewington LJ, Hugh O, Butler E, Quenby S, Gardosi J. Accuracy of antenatal ultrasound in predicting large-for-gestational-age babies: population-based cohort study. *Am J Obstet Gynecol*. 2025;232(2):210.e1-210.e10.
- Mejía I, Barbero Casado P, Sánchez-Arevalo C, et al. Active management of suspected fetal macrosomia: the right approach?. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2025;38(1):2522393.
- Mathewlynn S, Impey L, Ioannou C. Detection of small- and large-for-gestational age using different combinations of prenatal and postnatal charts. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2022;60(3):373-380.
- Khan N, Ciobanu A, Karampitsakos T, Akolekar R, Nicolaides KH. Prediction of large-for-gestational-age neonate by routine third-trimester ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2019;54(3):326-333.
- Duncan JR, Odibo L, Hoover EA, Odibo AO. Prediction of Large-for-Gestational-Age Neonates by Different Growth Standards. *J Ultrasound Med*. 2021;40(5):963-970.

22. Moraitis AA, Shreeve N, Sovio U, et al. Universal third-trimester ultrasonic screening using fetal macrosomia in the prediction of adverse perinatal outcome: A systematic review and meta-analysis of diagnostic test accuracy. *PLoS Med.* 2020;17(10):e1003190.
23. Blackwell SC, Refuerzo J, Chadha R, Carreno CA. Overestimation of fetal weight by ultrasound: does it influence the likelihood of cesarean delivery for labor arrest? *Am J Obstet Gynecol.* 2009 Mar;200(3):340.e1-3.
24. Little SE, Edlow AG, Thomas AM, Smith NA. Estimated fetal weight by ultrasound: a modifiable risk factor for cesarean delivery? *Am J Obstet Gynecol.* 2012 Oct;207(4):309.e1-6.
25. Papaccio M, Fichera A, Nava A, Zatti S, Gerosa V, Ferrari F, Sartori E, Prefumo F, Fratelli N. Obstetric consequences of a false-positive diagnosis of large-for-gestational-age fetus. *Int J Gynaecol Obstet.* 2022 Sep;158(3):626-633.
26. Naghdi S, Petrou S, Underwood M, et al. Is It Cost-Effective to Induce Labour Early to Prevent Shoulder Dystocia? Evidence From the Big Baby Trial. *BJOG.* 2025;132(9):1250-1258.

VULVOVAGINITIS SINTOMÁTICA



Lactobacillus rhamnosus
TOM 22.8
CEPA EXCLUSIVA



CANDILACTOM®
El probiótico
de RÁPIDA ACCIÓN
y LARGA DURACIÓN¹

Muy cómodo para la paciente

🕒 ¡1 cápsula al día durante **10 días** al mes!



RÁPIDA ACCIÓN¹

Disminución de los síntomas



10
Días



LARGA DURACIÓN¹

Mantenimiento de la eubiosis



30
Días



MENOYOUNG SUMMIT

Lo que cambiará tu consulta de menopausia



JUEVES 16 DE JULIO
19:30

ONLINE
ASISTIR



PROGRAMA

- 19:30 – 19:35** ● **Bienvenida:**
Departamento médico Novo Nordisk
- 19:35 – 19:45** ● **Menopausia y obesidad:** una relación bidireccional con impacto cardiometabólico
Dra. Marina Romero Domínguez
- 19:45 – 19:55** ● **Más allá del peso:** tratamiento farmacológico y evidencia en la etapa de la menopausia
Dr. Manuel Sanchez Prieto
- 19:55 – 20:05** ● **De la evidencia a la práctica:** guías, experiencia clínica y retos
Dra. Marina Romero Domínguez
- 20:05 – 20:15** ● **El futuro del tratamiento de la obesidad:** ¿qué viene?
Dr. Manuel Sanchez Prieto
- 20:15 – 20:30** ● **Conclusiones y Preguntas**
Dra. Marina Romero Domínguez / Dr. Manuel Sanchez Prieto



Marina Romero Domínguez
Coordinadora MenoYoung AEEM
Unidad de Menopausia Quirónsalud Málaga



Manuel Sánchez Prieto
Coordinador MenoYoung AEEM
Unidad de Menopausia Dexeus Sant Cugat

Este material está destinado exclusivamente a profesionales sanitarios, por lo que no se permite su difusión directa o indirecta a través de redes sociales u otros medios a público general.

Artículo Original

Evaluación inicial de un gel anal a base de Coriouis versicolor para el tratamiento de lesiones intraepiteliales anales de bajo grado

Initial evaluation of a Coriolus versicolor-based anal gel for the treatment of low-grade anal intraepithelial lesions

Centeno Mediavilla C, Armengol i Cubillos T, García Craywinckel M, Hernandez Losada J, Dinarés Fernandez C

Hospital Vall d'Hebrón, Universitat Autònoma de Barcelona.

RESULTADOS PELIMINARES. COMUNICACIÓN EUROGIN

Estudio observacional prospectivo, exploratorio y no comparativo, cuyo objetivo fue evaluar la seguridad, tolerabilidad y posible eficacia de un gel anal a base de Coriolus versicolor en el tratamiento de lesiones anales de bajo grado en mujeres con factores de riesgo de cáncer anal.

Las guías de consenso actuales recomiendan el cribado de cáncer anal en poblaciones de riesgo, incluyendo mujeres mayores de 45 años con infección por VIH, displasia vulvar, cáncer vulvar o trasplante de órganos sólidos. El manejo estándar incluye exploración digital, citología anal y/o detección de VPH, seguida de anoscopia de alta resolución en caso de resultados anormales. Mientras que las lesiones de alto grado requieren tratamiento, las de bajo grado suelen manejarse mediante seguimiento periódico, basado en citología y anoscopia, procedimientos que pueden resultar incómodos para las pacientes.¹⁷ En este

contexto, la disponibilidad de alternativas terapéuticas no invasivas, seguras y bien toleradas, capaces de favorecer la regresión de las lesiones y el aclaramiento viral, representa un avance clínico relevante.

MATERIAL Y METODO

El estudio incluyó mujeres mayores de 35 años con factores de riesgo, infección por VPH-AR y diagnóstico confirmado de lesión anal de bajo grado. El tratamiento consistió en la aplicación de un gel anal a base de Coriolus versicolor (una cánula diaria durante el primer mes y posteriormente en días alternos hasta completar seis meses). Como objetivo principal se evaluó la seguridad y tolerabilidad, y como objetivos secundarios el aclaramiento del VPH y la normalización citológica. La reparación de la lesión se definió como citología normal con anoscopia concordante, y el aclaramiento viral como la eliminación total o parcial de los genotipos basales mediante PCR.

RESULTADOS

Se reclutaron inicialmente 30 pacientes positivas para el VPH-AR, de las cuales 27 fueron evaluables a los seis meses. La edad media fue de 54 años, y el 77% de las participantes estaban coinfectadas con VIH. Además, el 76% presentaba infecciones múltiples por VPH y el 47% infección por genotipos 16 o 18. En cuanto a la seguridad, el tratamiento mostró un perfil favorable y buena tolerabilidad. Tres pacientes (10%) reportaron efectos adversos moderados (principalmente escozor o prurito), dos de ellas

CORRESPONDENCIA:

Cristina Centeno Mediavilla
Hospital Vall d'Hebrón
Universitat Autònoma de Barcelona

con factores predisponentes. A los seis meses, el 32% de las pacientes presentó reparación de la lesión y aclaramiento viral, en el 59% la citología permaneció ASCUS/LSIL y el 9% progresó a lesión de alto grado. Asimismo, se observó aclaramiento total o parcial del VPH-AR en el 52% de los casos.

En conclusión, el gel anal a base de *Coriolus versicolor* mostró un perfil de seguridad favorable y un potencial

efecto beneficioso en la reparación de lesiones anales y el aclaramiento del VPH-AR en una cohorte de pacientes de alto riesgo. Estos resultados refuerzan el interés de este abordaje como estrategia no invasiva en el manejo de lesiones anales asociadas al VPH. No obstante, se requieren estudios adicionales con grupos control para confirmar su eficacia como herramienta complementaria en el manejo de estas pacientes.

PAPILOCARE[®]

Ahora, plántale cara al VPH

Eficacia comprobada en ensayos clínicos aleatorizados y controlados en mujeres con lesiones[◇] cervicales causadas por VPH de alto riesgo^{1,2,3}



ACLARAMIENTO DE VPH-AR

ENSAYO CLÍNICO
PALOMA + PALOMA 2
NCT 04002154 NCT 04199078

A 6 MESES⁴

VPH-AR
85%
Grupo Papilocare[®]
vs
47%
Grupo Control
p<0,0001

ENSAYO CLÍNICO
PALOMA 2
NCT 04199078

A 12 MESES^{2,3}
(6 MESES DE SEGUIMIENTO DESPUÉS DEL TRATAMIENTO)

VPH-AR
77%
Grupo Papilocare[®]
vs
50%
Grupo Control
p=0,05

NUEVOS DATOS

ENSAYO CLÍNICO
PAPILOCAN
NCT 04210336

VPH-AR
80%
Grupo Papilocare[®]
vs
45%
Grupo Control Activo
p<0,05

Posología óptima:

3 MESES + 3 MESES

1 cánula / día durante 3 meses
+ 1 cánula / días alternos durante 3 meses



La duración recomendada del tratamiento es de 6 meses



Producto sanitario

Escanea el código QR para acceder a las publicaciones científicas de Papilocare[®] y revisiones internacionales.



Ya Disponible en
65 países

Más de **1 millón** de mujeres
tratadas con **Papilocare[®]**

◇ Lesiones de bajo grado ASCUS/ LSIL

1. Serrano L. et al. Efficacy of a Coriolus versicolor-based vaginal gel in women with human Papillomavirus-dependent cervical lesions: The PALOMA Study. J Low Genit Tract Dis 2021;25:130-136. doi:10.1097/LGT.0000000000000596 2. Centeno C et al. Int J Gynecol Cancer. 2026;36(1):104048. doi: 10.1016/j.ijgc.2025.104048 3. Quesada A. et al. Int J Gynecol Cancer. 2026;36(1):103201. doi:10.1016/j.ijgc.2025.103201 4. Serrano L. et al. Efficacy of a multi-ingredient Coriolus versicolor-based vaginal gel in HR-HPV clearance: Final pooled results from the PALOMA 1 and PALOMA 2 Clinical Trials. [Poster #13336] European Research Organization on Genital Infection and Neoplasia (EUROGIN). Viena 2026

Procure
Health
Naturally woman

Artículo Original

Eficacia de un gel vaginal a base de Coriolus versicolor en la reepitelización cervical, el sangrado y el aclaramiento del VPH de alto riesgo tras un tratamiento quirúrgico: resultados preliminares

Efficacy of a Coriolus versicolor-based vaginal gel in cervical re-epithelialization, bleeding, and clearance of high-risk HPV after surgical treatment: preliminary results

Álvarez Gil C (1), Jamal-Ismail Ortiz S (2), Bejarano Benítez M (1)

1 Hospital Universitario de Jerez de la Frontera

2 Hospital Universitario de Ceuta

El tratamiento escisional de la neoplasia intraepitelial cervical (CIN) se asocia a complicaciones como sangrado y retraso en la cicatrización, así como a la persistencia del VPH-AR, especialmente en pacientes con márgenes afectos, lo que requiere un seguimiento estrecho y supone un reto clínico, particularmente en mujeres ≥ 50 años.^{5,6}

En este contexto, se evaluó la efectividad de un gel vaginal a base de Coriolus versicolor en la reepitelización cervical, el sangrado postoperatorio y el aclaramiento del VPH-AR tras tratamiento escisional en condiciones de práctica clínica real.

METODO

Se llevó a cabo un estudio observacional, prospectivo, unicéntrico y controlado en mujeres ≥ 18 años con indica-

ción de tratamiento escisional, asignadas según práctica clínica a tratamiento con el gel o a control sin tratamiento. El gel se administró en el periodo perioperatorio y posteriormente una vez al día durante 3 meses.

El seguimiento incluyó evaluación de la reepitelización cervical mediante colposcopia a los 21 días, utilizando una escala Likert de 4 puntos, así como valoración del sangrado postoperatorio con una escala similar. La detección de VPH-AR se realizó al inicio y a los 6 meses, definiéndose el aclaramiento viral como negativización o desaparición de más de un genotipo basal.

RESULTADOS

Se incluyeron 66 mujeres (35 tratadas y 31 controles), con características basales homogéneas entre grupos. La reepitelización adecuada (puntuaciones 3–4) se observó en el 88,6% del grupo tratado frente al 74,2% del grupo control ($p=0,20$), mientras que la presencia de sangrado mínimo o ausente fue mayor en el grupo tratado (80,0% vs 58,1%; $p=0,065$). En el subgrupo de pacientes con márgenes afectos (15 tratadas y 8 controles), el aclaramiento de VPH-AR a los 3 meses fue significativamente superior en el grupo tratado (80,0% vs 25,0%; $p=0,0228$). Asimismo, en mujeres ≥ 50 años dentro de este subgrupo, se observaron tasas de eliminación del 75,0% en el grupo tratado frente al 0% en el grupo control ($p=0,0476$).

CORRESPONDENCIA:

Carmen Álvarez Gil
Hospital Universitario de
Jerez de la Frontera

Estos resultados preliminares sugieren que el gel vaginal basado en *Coriolus versicolor* podría favorecer la recuperación postoperatoria, mejorando la reepitelización

y reduciendo el sangrado, además de aumentar significativamente el aclaramiento del VPH-AR en pacientes con márgenes afectados, incluidas aquellas de mayor edad.

La plenitud
de ser *mujer.*

NUEVO

Antibiótico vaginal

2
días
de tratamiento¹



Intizol[®] vaginal

1000 mg óvulos METRONIDAZOL

Tratamiento
de la vaginosis
bacteriana¹

2 Días de
tratamiento¹

Medicamento no financiado por el SNS.
Medicamento sujeto a prescripción médica.
PVP IVA 15.28€



Ficha técnica de Intizol[®] vaginal
Escanee el código QR para acceder
a la ficha técnica completa del medicamento

1. Ficha técnica INTIZOL[®] VAGINAL 1000 mg ÓVULOS.
Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/89284/FT_89284.html

SEID  LAB

La plenitud
de ser *mujer.*

NUEVO

**Probiótico
vaginal
Medicamento**



INTIBIOTICS[®] vaginal

Lactobacillus plantarum P 17630

Normaliza
la microbiota
alterada¹

6 Días de
tratamiento¹



**Ficha técnica de
Intibiotics[®] vaginal**
Escanee el código QR
para acceder a la ficha técnica
completa del medicamento

Medicamento no financiado por el SNS
Medicamento no sujeto a prescripción médica
PVP IVA 19,78€

1. Ficha técnica INTIBIOTICS vaginal 100.000.000 UFC cápsulas vaginales duras.
https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/89433/FT_89433.html

SEID  **LAB**

Revisión de conjunto

Manejo del embarazo gemelar monocorial

Management of monochorionic twin pregnancy

Mirca Tartau A, Díaz Rodríguez S, Ocaña Martínez V, Caballero de Diego A, Huertas Fernández M.A

Departamento de Obstetricia y Ginecología del Hospital Universitario de Getafe

1. PROPÓSITO Y ALCANCE

Esta revisión proporciona recomendaciones basadas en la evidencia para el manejo clínico de los embarazos gemelares monocoriales (MC). Se describe la evidencia más actualizada sobre la atención clínica, la vigilancia fetal y la detección y tratamiento de las complicaciones asociadas al embarazo gemelar MC. Es importante destacar que esta revisión se centra en el manejo de los embarazos múltiples MC.

Debido a los riesgos específicos de las gestaciones MC, los padres suelen tener preocupaciones en relación al embarazo. Por ello, es necesario brindar de manera sensible una información precisa y basada en la evidencia y respaldada por un equipo multidisciplinario. Al mismo tiempo, se debe transmitir a los padres la importancia de una vigilancia prenatal adecuada y estrecha [1, 2, 9, 10].

2. INTRODUCCIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

Un embarazo MC es un embarazo múltiple, más comúnmente un embarazo gemelar (en un 99% de los casos), en el que los fetos dependen de una sola placenta compartida y donde existen anastomosis entre

circulaciones fetales. En los últimos años se ha producido un aumento del número de embarazos múltiples por el uso de técnicas de reproducción asistida (TRA) ante la decisión de las mujeres de posponer el embarazo hasta una edad materna más avanzada. Esto ocurre sobre todo en países de ingresos altos y medios. Las TRA aumentan la tasa de gestaciones múltiples, tanto bicoriales (BC) como MC; sin embargo, el uso de blastocistos en el día 5 parece estar asociado con una tasa significativamente mayor de embarazos gemelares MC en comparación con las transferencias de blastocistos en el día 3 (OR ajustado 2,04, IC del 95 % 1,29–4,48) [3–5]. Aunque la tasa de embarazos múltiples es mayor en personas de etnia nigeriana, la tasa de monocorionicidad no aumenta significativamente en este grupo.

Toda gestación múltiple se asocia a mayor riesgo de parto prematuro, restricción del crecimiento fetal, preeclampsia, hemorragia posparto y complicaciones posnatales [1, 2, 6, 7]. Estas complicaciones no se abordan en esta guía ya que no son específicas de las gestaciones MC. La muerte intrauterina de uno de los gemelos, aunque no es exclusiva del embarazo gemelar MC, es más común y tiene consecuencias importantes para el otro gemelo. Las gestaciones monocoriales-monoamnióticas (MCMA) (1% de los embarazos MC) se asocian a mayor riesgo de pérdida fetal no perinatal, sobre todo antes de las 24 semanas de gestación.

Los desafíos de los embarazos MC surgen de la placenta única compartida y de las anastomosis vasculares que conectan las circulaciones fetales de ambos gemelos. Las complicaciones específicas asociadas a las anastomosis vasculares entre gemelos se enumeran en la Tabla 1.

CORRESPONDENCIA:

Mirca Tartau A

*Departamento de Obstetricia y Ginecología
del Hospital Universitario de Getafe*

Tabla 1. Complicaciones asociadas a las anastomosis vasculares placentarias interfetales

Síndrome de transfusión feto-fetal (STFF)	I. Discordancia significativa entre volúmenes de LA. Se visualiza oligohidramnios en el saco donante y polihidramnios en el saco receptor. La vejiga del donante es visible en la ecografía y el Doppler de la AU es normal. II. La vejiga no se visualiza mediante ecografía. Oligohidramnios severo en el gemelo donante. El Doppler de la AU se encuentra mínimamente alterado. III. Estudios Doppler muy alterados tanto en el feto donante como en el receptor. IV. Presencia de ascitis, derrame pericárdico, derrame pleural, edema en el cuero cabelludo o hídrops fetal en cualquiera de los dos gemelos (generalmente en el receptor). V. Muerte fetal de uno o ambos gemelos.
15-20% de gestaciones gemelares MC, principalmente en MCBA <i>Clasificación de Quintero</i>	
Síndrome de anemia-policitemia gemelar (TAPS)	Signos de anemia fetal en el donante y policitemia en el receptor sin que existan oligohidramnios o polihidramnios significativos. El donante tiene un pico sistólico de la velocidad de la arteria cerebral media aumentado y el receptor, disminuido.
2% de MCBA y 13% de MC después de ablación láser	
Restricción selectiva del crecimiento (el PFE de uno de los gemelos es menor al percentil 3 o hay dos de los siguientes parámetros: discordancia > 25%, el feto más pequeño tiene un PFE o una CA menor al percentil 10 o Doppler alterado de la AU del feto más pequeño)	I. Discordancia de crecimiento, pero flujo telediastólico presente en ambas AU fetales. II. Discordancia de crecimiento con flujo telediastólico ausente o reverso en la AU de uno o ambos fetos. III. Discordancia de crecimiento con flujo telediastólico ausente cíclico en la AU (flujo telediastólico positivo seguido de flujo telediastólico ausente e invertido en varios ciclos del Doppler de la AU)
20% de gestaciones gemelares MC	
Secuencia de perfusión arterial invertida de gemelos (secuencia TRAP)	Un gemelo acardio (sin tejido cardíaco y a menudo sin tejido cerebral) es perfundido por el gemelo "bomba" a través de una gran anastomosis arterio-arterial.
1% de gestaciones gemelares MC	

MCBA: monocorial biamniótico. PFE: peso fetal estimado. CA: circunferencia abdominal. AU: arteria umbilical

En los embarazos MC existen anastomosis vasculares que discurren dentro de los dos cordones umbilicales fetales y sobre la superficie de la placenta. Hay tres tipos: arterio-arterial, arterio-venosa y veno-venosa. En muchos casos, las anastomosis son bidireccionales (rara vez conduce a un desequilibrio hemodinámico entre las circulaciones fetales), pero aún así conectan las circulaciones fetales, aumentando el riesgo de muerte fetal [12-14].

En el síndrome de transfusión feto-fetal (TTTS: twin to twin transfusion syndrome) existen anastomosis arterio-venosas unidireccionales. Esto puede predisponer y causar un desequilibrio hemodinámico en la circulación fetal, lo que afecta negativamente a la función cardíaca fetal, a la perfusión fetoplacentaria y a la función

endocrina fetal [6, 11, 15, 16]. Afecta principalmente a gestaciones gemelares monocoriales-biamnióticas (MCBA) [17, 20].

La secuencia de anemia policitemia gemelar (TAPS: twin anaemia polycythaemia sequence) es poco común (2%) en embarazos MC sin complicaciones. Sin embargo, si ocurre se asocia con un alto riesgo de mortalidad perinatal, sobre todo para el feto donante [21]. Puede ocurrir en hasta el 13% de los casos después del tratamiento con ablación láser fetoscópica (sobre todo si no se utiliza la técnica Solomon) [22]. Si se sospecha TAPS, se debe excluir la discordancia de los volúmenes de líquido amniótico ya que si estuviera presente podría tratarse de una recurrencia del TTTS (debido al fracaso del tratamiento). La patogenia del TAPS consiste en

anastomosis arterio-venosas de menos de 1 mm que permiten la transfusión relativamente lenta de sangre del feto donante al feto receptor. Esto puede estar asociado posnatalmente con niveles de hemoglobina altamente discordantes (80 g/L o más) entre fetos [22–25].

La restricción selectiva del crecimiento en gemelos MC se asocia con un riesgo perinatal mayor. Precisa una mayor vigilancia prenatal con ecografías y estudio Doppler cada 2 semanas en un centro de medicina fetal [2]. Su incidencia suele ser mayor que en los embarazos BC, debido a que suele ser una patología concomitante al TTTS [27].

3. EVIDENCIA CIENTÍFICA

Este documento proporciona orientación clínica basada en evidencia reciente sobre el manejo de las complicaciones en gemelos MC. Puede encontrarse más información sobre la evaluación de la evidencia y la calificación de las recomendaciones en el Anexo 1.

4. DIAGNÓSTICO DEL EMBARAZO GEMELAR MONOCORIAL

A toda mujer con una gestación gemelar se le debe realizar una ecografía entre las 11+2 semanas y las 14+1 semanas de gestación (longitud craneocaudal fetal de 45–84 mm) para evaluar la viabilidad fetal, datar la gestación e identificar la corionicidad. También servirá para excluir malformaciones congénitas importantes. [B]

En las gestaciones gemelares MC, la edad gestacional se puede determinar en la ecografía del primer trimestre utilizando la longitud craneocaudal del feto más grande para evitar el riesgo de estimarla a partir de un feto con restricción temprana del crecimiento [1, 2, 27].

En el seguimiento ecográfico, se debe identificar a cada uno de los fetos y esto debe documentarse claramente en la historia clínica para asegurar la coherencia durante todo el embarazo. El feto A debe ser aquel con el saco amniótico más cercano al cuello uterino materno. Los siguientes fetos deben identificarse según su posición uterina [30, 33]. [Nivel de evidencia 2+] En los gemelos MC, se deben identificar de forma temprana posibles malformaciones como la existencia de un gemelo acardio que se asocia con una secuencia TRAP.

4.1. Diagnóstico de la corionicidad

La corionicidad debe determinarse basándonos en la cantidad de placentas, la apariencia de la membrana intergemelar al adherirse a la placenta y el grosor de la membrana. La determinación del sexo fetal también

puede ayudar con la asignación de la corionicidad.

Se debe registrar en la historia clínica la imagen ecográfica de la unión de la membrana amniótica a la placenta. Los embarazos gemelares MC tienen una única placenta y una membrana intergemelar delgada que se inserta en la placenta en un plano perpendicular (signo T). Por el contrario, los embarazos gemelares BC tienen dos placentas que forman un "signo lambda", ya que hay tejido placentario en el lugar donde la membrana intergemelar se inserta en la placenta (Anexo 2) [1, 2, 9, 10, 30]. [Nivel de evidencia 2++]

Si aún existen dudas sobre el diagnóstico de corionicidad, la mujer debe ser derivada a un especialista en medicina fetal sin demora, ya que es recomendable determinar la corionicidad antes de las 14+0 semanas de gestación. La ecografía del primer trimestre tiene mayor sensibilidad y especificidad en la identificación de la corionicidad; además, la detección temprana de la monocorionicidad permite una vigilancia estrecha desde fases iniciales del embarazo. [D]

4.2. Precisión de la ecografía de primer trimestre en el diagnóstico de la corionicidad

La evaluación ecográfica de la corionicidad en el primer trimestre es muy precisa, pero no es 100% diagnóstica. En las guías NICE NG137 se determinó que el método con mayor sensibilidad y especificidad era un método compuesto: presencia de "signo lambda o T" y el número de placentas en el primer trimestre. Utilizando estos criterios, la sensibilidad y la especificidad es superior al 95%. [1, 2, 9, 10, 30] [Nivel de evidencia 2+]

Esta evaluación debe seguirse de la constatación del sexo fetal en la ecografía del segundo trimestre [6]. [Nivel de evidencia 4] Es necesario revisar nuevamente la corionicidad asignada en el segundo trimestre. Por ello, es recomendable contar con un registro electrónico de las imágenes ecográficas.

5. CONSECUENCIAS DE LAS GESTACIONES GEMELARES MONOCORIALES

Las gestaciones MC tienen mayor tasa de pérdida fetal (aborto espontáneo, muerte fetal y muerte neonatal) en comparación con las gestaciones BC. Esto debería formar parte del asesoramiento a los padres. [GPP]

Los datos nacionales de Dinamarca basados en un registro poblacional de embarazos gemelares seguidos desde el primer trimestre entre 2008 y 2011 indicaron que, de 3621 embarazos gemelares, el 84,3% fueron embarazos BC y el 15,7%, embarazos MC (de los cuales

el 15% fueron MCBA y el 0,7 % MCMA). Las tasas de pérdida espontánea de ambos fetos antes de la semana 22 fueron 0,9%, 2,4% y 20,8% para gemelos BC, MCBA y MCMA, respectivamente ($p<0,05$). La tasa de muerte intrauterina de un feto después de la semana 22 fue mayor en los gemelos MCBA que en los gemelos BC 1,7% versus 0,6% ($p<0,05$) [34].

Un estudio retrospectivo de 1407 embarazos gemelares en los Países Bajos durante un período de 10 años observó que la tasa de mortalidad perinatal era del 11,6% en los gemelos MC en comparación con el 5,0% en los gemelos BC. Los gemelos MC seguían teniendo mayor riesgo de mortalidad y morbilidad, incluso después de las 32+0 semanas de gestación [35].

Un estudio retrospectivo de todos los embarazos gemelares de una gran cohorte regional de nueve hospitales durante un período de 17 años en el sur de Londres, concluyó que en los gemelos BC, la tasa de pérdida antes de las 24+0 semanas de gestación fue del 2,3%; esta tasa fue mayor en los gemelos MCBA (7,7%; riesgo relativo (RR): 3,258; IC del 95%: 2,706–3,923) y aumentó aún más en los gemelos MCMA (21,8%; RR: 9,289; IC del 95%: 6,377–13,530). En los gemelos BC, la tasa de muerte perinatal después de las 24 semanas fue del 1,0%; esta tasa fue mayor en gemelos MCBA (2,5%; RR: 2,456; IC del 95%: 1,779–3,389) y más en gemelos MCMA (9,3%; RR: 9,130; IC del 95%: 4,584–18,184). En gemelos BC, la tasa de parto prematuro antes de las 37 semanas fue del 48,6%; esta tasa fue mayor en gemelos MCBA (88,5%; RR: 1,824; IC del 95%: 1,760–1,890) y más en gemelos MCMA (100%; RR: 2,060; IC del 95%: 2,000–2,121). En gemelos BC, la tasa de parto prematuro antes de las 32 semanas fue del 7,4%; esta tasa fue mayor en los gemelos con MCBA (14,2%; RR: 1,920; IC del 95%: 1,616–2,281) y más aún en los gemelos con MCMA (26,8%; RR: 3,637; IC del 95%: 2,172–6,089). En los embarazos gemelares BC, la tasa de un neonato pequeño para la edad gestacional fue del 31,2% y en los gemelos MCBA esta tasa fue mayor (37,8%; RR: 1,209; IC del 95%: 1,138–1,284); pero en los gemelos MCMA, la tasa no fue significativamente diferente (33,3%; RR: 1,067; IC del 95%: 0,783–1,455) [36–38]. Estos datos coinciden con otros estudios realizados en el Reino Unido [27] y en diferentes partes del mundo [39]. [Nivel de evidencia 2+]

Además, los estudios han documentado que la morbilidad neurológica puede ser hasta siete veces mayor en los bebés prematuros MC en comparación con los bebés BC debido a complicaciones asociadas como la TTTS, TAPS, TRAP, restricción selectiva del crecimiento y muerte intrauterina de un solo gemelo [40–44]. [Nivel de evidencia 2+]

6. DIAGNÓSTICO Y SCREENING DE COMPLICACIONES DE GESTACIONES GEMELARES MONOCORIALES

6.1. Detección de anomalías cromosómicas en gestaciones gemelares monocoriales

Los gemelos MC no tienen mayor riesgo de anomalías cromosómicas que los gemelos BC, pero la prevalencia de aneuploidía aumenta levemente en los embarazos múltiples debido a una asociación indirecta con una mayor edad materna [1, 2]. [Nivel de evidencia 3]

Se debe ofrecer la detección de aneuploidías mediante mediciones de la translucencia nuchal junto con marcadores séricos del primer trimestre (prueba de detección combinada) entre las semanas 11+2 y 14+1 de gestación (longitud craneocaudal 45–84 mm). [C]

Esta prueba de detección tiene una buena sensibilidad para detectar aneuploidías (90%), pero la tasa de falsos positivos (hasta el 10%) es mayor que en los fetos únicos (2,5%) y en los gemelos BC (5%) (1, 45, 46). [Nivel de evidencia 2+] Cuando el cribado se realiza mediante la translucencia nuchal, el cribado sérico del primer trimestre y la edad materna, se calcula un riesgo específico para el embarazo en gestaciones gemelares MC, a diferencia de los gemelos BC, en los que se calcula un riesgo específico para cada feto [1, 2, 45, 46]. [Nivel de evidencia 2+]

Aproximadamente el 10% de las mujeres embarazadas no acuden a su primera cita en el primer trimestre. Si la primera visita es posterior a las 14+0 semanas, se debe ofrecer un cribado en el segundo trimestre utilizando la prueba de cribado cuádruple (con una tasa de detección del 80% y una tasa de falsos positivos del 3%). Esta prueba de cribado en gemelos MC proporciona un riesgo específico para el embarazo [1, 2, 47]. [Nivel de evidencia 3]

El test prenatal no invasivo (TPNI) para la evaluación del riesgo de trisomía fetal 21, 18 y 13 está reemplazando rápidamente a otras pruebas de detección. En el embarazo único, el TPNI tiene una tasa de detección mucho más alta y una tasa de falsos positivos más baja que el cribado combinado de primer trimestre [48–50]. En 2021, se publicó un estudio de cohortes y un metanálisis sobre la tasa de detección (TD) y la tasa de falsos positivos (TFP) del TPNI en embarazos gemelares entre la semana 10 y la semana 14 de gestación. La TD para la trisomía 21 en embarazos gemelares fue del 99% con una TFP del 0,02% [51]. Para la trisomía 18, la TD fue del 92,8% y la TFP, del 0,01%. Para la trisomía 13, la TD y la TFP fueron del 94,7% y del 0,10%, respectivamente [49]. Una publicación posterior de la Fetal Medicine Foundation demostró la viabilidad de introducir el TPNI como prueba rutinaria en embarazos gemelares [45].

Posteriormente, esta prueba se financió como prueba de rutina en embarazos gemelares en Inglaterra [50]. [Nivel de evidencia 1+] El TPNI se ofrece como método de detección de “primera elección” en gestaciones únicas en algunos casos (por ejemplo, edad materna avanzada o antecedentes de aneuploidía en embarazo previo). Por tanto, también se puede ofrecer en embarazos gemelares MC.

6.2. Detección de anomalías estructurales en gestaciones gemelares monocoriales

Las anomalías estructurales, en particular las anomalías cardíacas, son más frecuentes en las gestaciones múltiples [28]. Esto se debe principalmente a la mayor incidencia de anomalías en los gemelos monocigóticos (debido a la naturaleza inusual de la división del cigoto). Los gemelos monocigóticos son MC en el 70% de los casos; de ahí las tasas más altas de anomalías en los gemelos MC [52].

La evidencia publicada sugiere que la tasa de detección de anomalías fetales mediante ecografía en embarazos gemelares es similar a la tasa de detección en embarazos únicos [53–57].

Una revisión sistemática sobre la ecografía del primer trimestre para la detección de anomalías congénitas en embarazos gemelares indica una especificidad de menos del 30% [58]. Por lo tanto, la detección sistemática de anomalías por parte de un ecografista experto entre las 18+0 y las 20+6 semanas de gestación es necesaria (aunque también sea recomendable en la ecografía del primer trimestre) [1, 2, 57].

El diagnóstico temprano facilita el manejo, ya que proporciona tiempo para optimizar la vigilancia fetal según la anomalía, involucrar a otros especialistas (genética, cardiología pediátrica, cirugía pediátrica) y planificar el parto de manera adecuada. La interrupción selectiva de un gemelo en un embarazo MC debe evaluarse y llevarse a cabo en un centro con experiencia y conocimientos en la realización de dichos procedimientos.

6.3. Seguimiento ecográfico óptimo en gestaciones gemelares monocoriales

Las ecografías entre las 16+0 y 26+0 semanas de gestación, a intervalos de 2 semanas, se centran principalmente en la detección de TTTS [1, 2]. Después de las 26+0 semanas, cuando la presentación de TTTS es más infrecuente, el objetivo principal de la vigilancia ecográfica es detectar restricciones del crecimiento. El TAPS puede ocurrir espontáneamente y debe detectarse realizando mediciones de la velocidad sistólica máxima de la arteria cerebral media (VSM-ACM) a partir de las 20+0 semanas de gestación en cada ecografía. Por estos

motivos, en las gestaciones gemelares MC se recomienda la vigilancia ecográfica cada 2 semanas desde las 16+0 semanas hasta el nacimiento. [Nivel de evidencia 2+]

Las ecografías deben incluir la biometría fetal de cada feto, la evaluación del líquido amniótico de cada bolsa amniótica, la evaluación de las vejigas fetales de ambos fetos, el índice de pulsatilidad de la arteria umbilical (AU), la evaluación del flujo diastólico de la AU y la VSM-ACM de cada feto (esta última a partir de la semana 20).

Si en algún momento se identifica una discordancia entre pesos, se debe realizar un estudio Doppler de la AU, de la ACM y del ductus venoso.

6.4. Métodos de screening y diagnóstico de cada complicación

6.4.1. Detección del síndrome de transfusión feto-fetal (TTTS)

Actualmente, no es posible predecir resultados adversos en gestaciones gemelares MC empleando las medidas ecográficas, las características maternas o los biomarcadores [64].

En numerosos estudios, se ha observado que la medición de la TN no sirve para predecir el desarrollo de TTTS [11, 38, 53, 64, 65]. Un estudio retrospectivo de embarazos gemelares demostró que la discordancia de la longitud craneocaudal de más del 20% en gemelos MC se asocia con una tendencia hacia resultados adversos del embarazo y una alta tasa de tratamiento mediante ablación láser fetoscópica [64]. El diagnóstico ecográfico del TTTS se basa en los siguientes criterios (consulte la Tabla 1):

- Discordancia significativa del líquido amniótico. Esta es la clave para el diagnóstico. Debe haber oligohidramnios en un saco (donante) y polihidramnios en el otro saco (receptor) [67–69]. La guía NICE 2019 indicó que se debe realizar un seguimiento más estrecho con ecografía semanal ante el hallazgo de diferencias entre los niveles de líquido amniótico (diferencia en la medición de la columna máxima de 4 cm o más) [2].
- Aspecto discordante de la vejiga: sin orina en la vejiga fetal del donante en casos graves.
- Compromiso hemodinámico y cardíaco tanto en el donante como en el receptor (medido mediante estudio Doppler).

En la mayoría de centros, el tratamiento para el TTTS no comienza hasta las 16+0 semanas de gestación.

Un estudio retrospectivo de 675 embarazos gemelares

MCBA seguidos con ecografía quincenal desde las 16+0 semanas de gestación señaló que esta vigilancia detectó nueve de cada 10 embarazos con TTTS [70].

Por otro lado, se debe destacar la importancia de informar a las mujeres con embarazos gemelares MC sobre signos y síntomas por los que consultar, ya que pueden estar en relación con manifestaciones del TTTS, como son aumentos repentinos y subjetivos del perímetro abdominal, movimientos fetales reducidos y/o disnea materna. [GPP]

6.4.2. Detección del síndrome de anemia-policitemia gemelar (TAPS)

El TAPS se caracteriza por una discordancia significativa en el nivel de hemoglobina entre gemelos sin una discordancia significativa en el líquido amniótico [23, 24, 71]. Prenatalmente, esto se puede diagnosticar por un aumento de la VSM-ACM en el feto donante, sugestivo de anemia fetal, y una disminución de la misma en el feto receptor, sugestivo de policitemia [25].

Las placentas en los embarazos MC complicados con TAPS se caracterizan por la presencia de pocas anastomosis vasculares arteriovenosas minúsculas. Estas microanastomosis permiten una transfusión sanguínea lenta del donante al receptor, lo que conduce progresivamente a una discordancia significativa en los niveles de hemoglobina. La ausencia de discordancias graves en el líquido amniótico puede estar relacionada con la transfusión sanguínea intergemelar muy lenta, lo que permite más tiempo para que se produzcan los mecanismos de compensación hemodinámica [21, 23–25]. [Nivel de evidencia 3] El TAPS puede ocurrir espontáneamente en hasta un 2% [21, 24, 25] de gemelos MC y en hasta un 13% de los casos sometidos a ablación láser fetoscópica como tratamiento del TTTS, especialmente si no se utiliza la técnica SOLOMON de ablación vascular [22, 71].

El diagnóstico posnatal del TAPS se basa en la presencia de anemia en el donante y policitemia en el receptor. Los criterios de diagnóstico hematológico posnatal incluyen una diferencia de hemoglobina entre gemelos de más de 80 g/L con un índice de recuento de reticulocitos asociado de más de 1,7 [24, 25, 73]. [Nivel de evidencia 3]

6.4.3. Detección de la restricción selectiva del crecimiento

La distribución desigual de la vascularización fetoplacentaria y las inserciones marginales o velamentosas del cordón son comunes en las gestaciones gemelares MC. Esto puede dar lugar a una discordancia en el crecimiento fetal. Sin embargo, incluso si ambos fetos tienen un peso fetal estimado (PFE) normal, puede existir una discordancia significativa entre ambos, y esto es lo

que denominamos restricción selectiva del crecimiento [74–80]. [Nivel de evidencia 2+] La restricción selectiva del crecimiento se presenta en, aproximadamente, el 20% de todos los embarazos múltiples MC.

El crecimiento deficiente de ambos gemelos puede deberse a causas multifactoriales como factores maternos que resultan en una disfunción útero-placentaria global. Mientras que el crecimiento discordante de los gemelos puede atribuirse a diferencias en el potencial genético de los gemelos, disfunción placentaria de una placenta o de un territorio placentario dentro de una placenta compartida [74, 79].

Un estudio prospectivo de Irlanda observó que la mortalidad y morbilidad perinatal aumentan con una discordancia en el peso superior al 18% en el caso de gemelos MC sin síndrome de transfusión feto-fetal (cociente de riesgo 2,6; IC del 95 %: 1,6- 4,3; $p < 0,001$) [77]. Sin embargo, otros estudios de gemelos MC y BC han observado que el riesgo no aumenta hasta que la diferencia en el peso al nacer es superior al 25 % [1, 2, 37].

Se recomienda calcular la discordancia entre ambos PFE en gestaciones gemelares MC, a partir de las 16+0 semanas de gestación, cada 2 semanas. Se puede calcular con la siguiente fórmula: $(\text{PFE del gemelo mayor} - \text{PFE del gemelo menor}) / \text{nPFE del gemelo mayor} \times 100$.

La evaluación del Doppler fetal permite la clasificación de la restricción selectiva del crecimiento con el fin de conocer el pronóstico y la potencial morbilidad asociada. La restricción del crecimiento fetal tipo I (Tabla 1) se asocia con un pronóstico relativamente bueno (supervivencia perinatal superior al 90%). El tipo II se asocia con un riesgo alto (hasta un 29%) de muerte intrauterina del gemelo con restricción del crecimiento y/o parto prematuro. El tipo III se asocia con un riesgo del 10%–20% de muerte fetal inesperada del gemelo más pequeño (incluso si las características ecográficas son estables y/o la cardiocografía es normal horas o días antes) y un riesgo del 10%–20% de lesión neurológica en el gemelo de mayor tamaño [79]. [Nivel de evidencia 2+]

7. MANEJO DE LAS COMPLICACIONES ASOCIADAS A LA GESTACIÓN GEMELAR MONOCORIAL

7.1. Manejo del síndrome de transfusión feto-fetal

7.1.1. Clasificación de la severidad del síndrome de transfusión feto-fetal para establecer el pronóstico

El sistema de clasificación de Quintero para el TTTS (Tabla 1) tiene cierto valor pronóstico, pero la evolución de la enfermedad es impredecible y puede conllevar una

mejoría o un rápido deterioro en un corto período [81–83]. [Nivel de evidencia 2+]

En una cohorte prospectiva de 71 mujeres con TTTS hubo una relación entre el estadio de Quintero al momento del diagnóstico y la edad gestacional media al nacer y la supervivencia:

- Estadio I: 32 semanas de gestación, 77% de supervivencia
- Estadio II: 31 semanas de gestación, 70% de supervivencia
- Estadio III: 28 semanas de gestación, 54% de supervivencia
- Estadio IV: 27 semanas de gestación, 44% de supervivencia.

Sin embargo, la progresión de la enfermedad fue a menudo impredecible: el 28% de los embarazos mejoraron, el 35% empeoraron y el 37% permanecieron en el mismo grado durante toda la gestación. Por ejemplo, los embarazos parecían progresar del estadio I al estadio III sin pasar por el estadio II.

Resultados muy similares se obtuvieron de un estudio de cohorte más pequeño en los EE. UU. (n = 18) [83]. Otro estudio encontró que un cambio de estadio tenía mayor importancia pronóstica que el estadio en sí [81].

Además, existe controversia sobre la clasificación de Quintero del TTTS, ya que la enfermedad en estadio I puede no estar necesariamente asociada con el mejor resultado y, de hecho, los gemelos receptores en estadio I pueden tener disfunción cardíaca (hipertrofia ventricular, insuficiencia valvular aurículoventricular, anomalías en la función ventricular) [87, 89]. [Nivel de evidencia 2+]

La evaluación funcional del corazón fetal (especialmente en el receptor) mediante ecocardiografía fetal puede ser útil para definir el riesgo pronóstico del TSSS [86, 87].

7.1.2. Tratamientos para el síndrome de transfusión feto-fetal y sus resultados

Una vez que se sospecha la enfermedad o se ha realizado el diagnóstico mediante ecografía, el embarazo debe manejarse en conjunto con un centro de medicina fetal que cuente con especialistas que tengan experiencia en el tratamiento de este síndrome [90]. [Nivel de evidencia 4]

Cada caso debe manejarse de manera individualizada. Por norma general, este tratamiento se realiza cuando se llega al estadio II de Quintero o superior. En muchos casos, se realiza tratamiento si existe estadio I de Quintero con polihidramnios significativo o acortamiento cervical [9]. [Nivel de evidencia 4] El ensayo EURO-FETUS asignó aleatoriamente a mujeres con TTTS a ablación

láser o amniorreducción [91]. El tamaño de muestra fue de 172 mujeres. La mayoría de las mujeres tenían TTTS en estadio II o III de Quintero. En comparación con el grupo de amniorreducción, el grupo láser tuvo una tasa significativamente mayor de supervivencia de al menos un gemelo a los 28 días y a los 6 meses de edad. Los bebés del grupo láser también tuvieron una menor incidencia de leucomalacia periventricular quística y tuvieron menos complicaciones neurológicas a los 6 meses de edad. La conclusión de los autores fue que la coagulación láser fetoscópica de las anastomosis es un tratamiento de primera línea para el TTTS grave diagnosticado antes de las 26+0 semanas de gestación. [Nivel de evidencia 1+]

Una revisión Cochrane sobre este tema [94] también concluyó que la coagulación láser de las anastomosis vasculares debe seguir considerándose en el tratamiento de todas las etapas del TTTS para mejorar los resultados del desarrollo neurológico en el niño.

Las anastomosis pueden pasar desapercibidas durante la ablación láser fetoscópica y esta es la causa más común de recurrencia y morbilidad [22, 94]. Las recurrencias pueden ocurrir en hasta el 14% de los casos y pueden estar asociados a TAPS [22]. Estos resultados se asocian con un empeoramiento de la morbilidad neonatal. Existe evidencia de ensayos controlados aleatorizados de que la técnica SOLOMON, consistente en coagular todo el ecuador vascular de la placenta creando una separación entre circulaciones de ambos fetos, reduce significativamente la recurrencia de TTTS y el TAPS [22]. [Nivel de evidencia 1+] La amniorreducción puede ser una opción de tratamiento para aquellas situaciones en las que no se dispone de la experiencia y las instalaciones para la coagulación con láser, a la espera de la transferencia a una unidad donde se pueda obtener dicho tratamiento o cuando la afección se diagnostica después de las 26 semanas de embarazo [94, 95]. [Nivel de evidencia 1+]

Se requiere una mayor investigación de intervenciones como la septostomía, la amniorreducción seriada y la ablación placentaria con láser, como posibles tratamientos en los diferentes estadios del TTTS. Algunas mujeres solicitan la interrupción del embarazo cuando se les diagnostica un TTTS, y esto debe analizarse como una opción. Otra opción es ofrecer la interrupción selectiva de uno de los gemelos mediante diatermia bipolar de uno de los cordones umbilicales o mediante ablación por radiofrecuencia [101, 102]. Esto puede ser una opción, por ejemplo, si hay evidencia de daño cerebral en cualquiera de los gemelos [103]. [Nivel de evidencia 2+]

Hay pocos datos que indiquen con qué frecuencia se requiere vigilancia ecográfica después del tratamiento de

TTTS. Sin embargo, la mayoría de expertos recomiendan que se realice un examen ecográfico (con imágenes cerebrales, biometría fetal, evaluación del líquido amniótico y evaluación Doppler) cada semana durante las primeras 2 a 4 semanas y luego cada dos semanas.

En resumen:

- Existe evidencia que avala que el TTTS que aparece antes de la semana 26 se debe tratar mediante ablación láser fetoscópica en lugar de amnioreducción o septostomía. Después de las 26 semanas, el manejo debe ser individualizado.
- Pueden existir recurrencias del TTTS en hasta el 14% de los casos tratados con ablación con láser, asociados o no a TAPS.
- El seguimiento posterior al tratamiento consistirá en nexámenes ecográficos semanales en las primeras 2-4 semanas, incluyendo mediciones de la VSM-ACM para detectar el TAPS.
- En el seguimiento se deben valorar alteraciones cardíacas estructurales o funcionales adquiridas.

7.1.3. Nacimiento en gestaciones gemelares monocoriales complicadas con síndrome de transfusión feto-fetal

El nacimiento de embarazos gemelares MC con TTTS debe ocurrir a las 36 semanas completas de gestación, a menos que se observen complicaciones. [D]

Se deben administrar corticoides maternos profilácticos hasta las 34+6 semanas. El modo de nacimiento se puede individualizar teniendo en cuenta las preferencias de la paciente, pero a menudo se realiza por cesárea [106]. [Nivel de evidencia 2-]

7.2. Manejo de la restricción selectiva del crecimiento

Al igual que en el TTTS, el manejo debe realizarse en un centro de medicina fetal con experiencia en el manejo de esta afección [74, 75, 79]. [Nivel de evidencia 4]

El estudio Doppler permite la definición de tres subtipos (ver Tabla 1). Si aparecen restricciones de crecimiento antes de la viabilidad (24 semanas) asociadas a anomalías en el estudio Doppler de la AU, existe un riesgo significativo de muerte fetal [79, 107]. [Nivel de evidencia 2+]

En tales circunstancias, para proteger al gemelo que ha crecido adecuadamente, se puede considerar la interrupción selectiva del embarazo mediante técnicas vaso-oclusivas, como la noclusión bipolar del cordón umbilical o la ablación por radiofrecuencia [103, 108]. Esto debe evaluarse y realizarse en un centro terciario con experiencia. Es esencial una conversación informada pero sensible con las mujeres.

La evidencia no identifica de manera concluyente un plan de atención en estos casos complejos [61]. Por

lo tanto, la atención suele ser individualizada y se basa en el momento del diagnóstico, el estudio Doppler, el porcentaje de discordancia y los deseos de los padres. [Nivel de evidencia 2+] Existe un consenso internacional de que en estos casos se requiere una revisión periódica con biometría fetal, evaluación de la circulación fetal y monitorización cardiotocográfica [74, 75, 79]. El objetivo es prolongar el embarazo al menos hasta la viabilidad (óptimamente 32-34 semanas), pero evitando la muerte fetal única y las consecuencias para el feto con crecimiento adecuado [79]. [Nivel de evidencia 2-] Paradójicamente, las anastomosis placentarias en gemelos MC pueden ser beneficiosas para el gemelo más pequeño, ya que una transfusión del gemelo de mayor tamaño puede compensar la insuficiencia placentaria. Esto prolonga la supervivencia en el feto con restricción del crecimiento, confiriendo un "periodo de latencia" más prolongado que en las gestaciones únicas con crecimiento intrauterino restringido. Esto debe tenerse en cuenta por los profesionales [12]. [Nivel de evidencia 3].

En la restricción selectiva del crecimiento tipo I, se debe considerar el parto entre la semana 34+0 y 35+6. En los tipos II y III, el parto debe planificarse a las 32 semanas de gestación, a menos que la velocidad de crecimiento fetal sea significativamente anormal o exista un empeoramiento del Doppler fetal [109]. [Nivel de evidencia 2++]

7.3. Manejo del síndrome de anemia-policitemia gemelar

Actualmente, no existe una base de evidencia sólida para orientar el tratamiento óptimo del TAPS, pero se requiere una evaluación detallada y el asesoramiento de expertos sobre cómo monitorizar el embarazo, ya que esta complicación es potencialmente grave.

Existen varias opciones de tratamiento disponibles para el manejo del TAPS. En la literatura no queda claro qué tipo de tratamiento es superior y la elección dependerá de la edad gestacional, la gravedad de TAPS y el deseo de los padres. Las opciones de tratamiento pueden incluir:

- Tratamiento conservador con observación y vigilancia estrechas.
- Parto gemelar programado
- Transfusión intrauterina del gemelo anémico con o sin exanguinotransfusión del feto policitémico.
- Tratamiento mediante cirugía láser fetoscópica.
- En algunas circunstancias, una discusión sobre la interrupción selectiva del embarazo [73, 110].

La cirugía láser fetoscópica es la única terapia que coagula las anastomosis minúsculas responsables de la patología. Esta terapia puede ser más compleja (debido a la ausencia de polihidramnios) que terapia para el TTTS. Se asocia con tasas reducidas de morbilidad a largo plazo,

pero con altas tasas de muerte fetal tras la intervención [22, 73].

El resultado perinatal en el TAPS no está bien descrito (con o sin tratamiento) [110, 111]. Se ha publicado un registro internacional retrospectivo de 370 casos de TAPS espontáneos o posteriores a láser, que describe la experiencia de 17 centros.

De los 370 casos, el 31% se manejó de manera expectante, el 30% con cirugía láser, el 19% con transfusión intrauterina ($\pm$ exanguinotransfusión), el 12% con parto, el 8% con interrupción selectiva y el 1% se sometió a interrupción del embarazo gemelar. La mortalidad perinatal fue relativamente alta y se presentó en el 17% de los manejados con conducta expectante, el 18% en el grupo de láser fetoscópico, el 18% en el grupo de transfusión intrauterina, el 10% en el grupo de parto y el 7% en el grupo de feticidio selectivo. La incidencia de morbilidad neonatal grave fue del 49% en el grupo de parto, del 46% en el grupo de transfusión intrauterina ($\pm$ exanguinotransfusión parcial), del 31% en el grupo de conducta expectante, del 31% en el grupo de cirugía láser y del 25% en el grupo de interrupción selectiva. Las opciones de tratamiento para TAPS variaron mucho dentro y entre los 17 centros de terapia fetal y en cierto sentido reflejan la ausencia de beneficio de un tratamiento sobre otro y la heterogeneidad de la gravedad del TAPS y del manejo del mismo [73].

La morbilidad neonatal en el TAPS parece limitarse principalmente a problemas hematológicos al nacer, pero puede haber morbilidades a largo plazo como la discapacidad física y mental [24, 25, 73]. Se han descrito casos de lesión cerebral grave y de pérdida auditiva neurosensorial en los bebés donantes [73, 111]. [Nivel de evidencia 3]

7.4. Manejo de la muerte de uno de los gemelos

Se cree que el daño que sufre el gemelo superviviente tras la muerte de su co-gemelo es causado por la isquemia consecuencia de la pérdida de parte de su volumen circulante.

Esto puede causar hipotensión transitoria o persistente, lo que conduce al riesgo de daño orgánico isquémico, en particular en áreas del cerebro [42–44, 112]. [Nivel de evidencia 3] Las revisiones sistemáticas [113, 114] han identificado como posibles consecuencias la muerte del gemelo superviviente, parto prematuro y deterioro neurológico, con tasas mayores en gestaciones MC que en gestaciones BC. En particular, en el segundo y tercer trimestre, el riesgo de muerte del feto superviviente aumenta [115]. Este riesgo es al menos dos veces mayor si la muerte intrauterina única se produce antes de los 28+0 semanas [115].

El manejo clínico es complejo y debe ser supervisado por expertos en medicina fetal con el conocimiento y la experiencia para asesorar a los padres sobre las ventajas y desventajas de los diferentes enfoques [113–115]. El parto rápido no suele ser aconsejable, a menos que la edad gestacional esté cerca de las 36 semanas, ya que la lesión cerebral del gemelo superviviente ocurre en el momento del fallecimiento del co-gemelo. Por lo tanto, el nacimiento inmediato solo agrega prematuridad a las posibles secuelas neurológicas que el gemelo superviviente ya puede haber sufrido.

A menudo es adecuado un manejo conservador, con seguimiento con ecografías cerebrales fetales seriadas y una resonancia magnética craneal fetal generalmente 4 semanas después de la muerte del gemelo [114]. Las manifestaciones ecográficas de la morbilidad neurológica intracraneal son variables y pueden tardar hasta 4 semanas en desarrollarse. La resonancia magnética fetal proporciona información más temprana y detallada sobre las lesiones cerebrales (hemorrágicas o isquémicas) en el feto superviviente que la ecografía [42–44, 116, 117]. [Nivel de evidencia 3] En los casos de muerte intrauterina única con hallazgos de morbilidad neurológica en la resonancia magnética o en la ecografía, la interrupción tardía del embarazo sería una opción.

8. MOMENTO Y TIPO DE PARTO EN GESTACIONES GEMELARES MONOCORIALES SIN COMPLICACIONES

En el caso de los embarazos MC sin complicaciones, puede haber un mayor riesgo de muerte fetal a pesar de una vigilancia fetal estrecha [122]. Se ha demostrado una mayor tasa de muerte fetal durante el tercer trimestre en embarazos gemelares MC en comparación con los BC [123].

Dado el riesgo de muerte fetal para el co-gemelo, estos datos deberían orientar las decisiones sobre el momento del parto hacia una finalización a partir de las 36 semanas completas [2, 122, 123]. [Nivel de evidencia 2+] Si se plantea un parto prematuro de gemelos MC, se deben administrar corticoides hasta las 34+6 semanas, y si es antes de las 34+0 semanas se debe administrar tratamiento con sulfato de magnesio. [D] El estudio Twin Birth Study [124], un ensayo controlado aleatorizado, internacional y multicéntrico, concluyó que en gestaciones gemelares MCBA entre las 32+0 y las 38+6 semanas de gestación (cuando el primer gemelo tiene presentación cefálica), la cesárea no disminuyó significativamente la mortalidad ni la morbilidad neonatal, en comparación con el parto vaginal. [Nivel de evidencia 1+] Como en todos los

embarazos, las opiniones de los padres también serán importantes para decidir cuál es la mejor vía del parto. Además de la complejidad del nacimiento de gemelos, existe un pequeño riesgo de eventos transfusionales feto-fetales durante el parto y esta es una de las razones por las que se recomienda la monitorización fetal continua durante el parto [2].

Actualmente, en el contexto del nacimiento de gemelos MC, ya sea con complicaciones o sin ellas, el papel del pinzamiento tardío del cordón umbilical es controvertido debido a los riesgos teóricos de la transfusión feto-fetal.

9. MOMENTO Y TIPO DE PARTO EN GESTACIONES GEMELARES MONOCORIALES CON COMPLICACIONES

El manejo óptimo implica un equilibrio entre el riesgo de eventos adversos intrauterinos y las consecuencias del parto prematuro. Se examinó un estudio retrospectivo de 602 embarazos gemelares MC complicados por TTTS que se sometieron a terapia de ablación láser en París. Los resultados no identificaron un punto de corte óptimo para el parto prematuro programado en casos de TTTS intervenidos con láser. La mortalidad perinatal fue baja después de 32 semanas completas de gestación, pero el estudio concluyó que la historia clínica, los hallazgos, la demanda de los padres y la evaluación por un experto deberían determinar el momento del nacimiento entre las 32+0 y las 36+0 semanas de gestación [125].

Por tanto, el momento y el modo del nacimiento deben individualizarse.

10. GESTACIONES GEMELARES MONOCORIALES MONOAMNIÓTICAS

Tradicionalmente se ha considerado que los gemelos con MCMA corren el riesgo de sufrir enredos del cordón umbilical.

Sin embargo, no se ha demostrado que los enredos del cordón umbilical tengan repercusión en la morbilidad y mortalidad perinatal [8].

Los gemelos MCMA tienen un alto riesgo de muerte fetal y deben ser un parto por cesárea planificado entre 32+0 y 34+0 semanas. [D] Un estudio de cohortes multicéntrico retrospectivo de 193 pares de gemelos MCMA encontró que se produjeron muertes fetales en el 18,1% de los fetos. El riesgo de una complicación neonatal no respiratoria fue significativamente menor que el riesgo de muerte fetal después de las 32+4 semanas de gestación. Por lo que la recomendación de este consorcio fue dar a luz a gemelos MCMA aproximadamente a las 33 semanas de gestación.

Todos estos casos deben ser tratados en centros de medicina fetal con experiencia especializada y las

decisiones sobre el nacimiento deben tomarse de forma individualizada [128].

11. MANEJO DE OTRAS ANOMALÍAS EN GESTACIONES GEMELARES MONOCORIALES

Se observa una mayor tasa de anomalías estructurales en los embarazos gemelares en comparación con los embarazos únicos [28, 52, 53]. Además, las anomalías estructurales en los embarazos MC son el doble de las esperadas que en los BC [52].

Los gemelos MC complicados por la presencia de un gemelo acárdico no siempre requieren tratamiento invasivo. La selección del tratamiento parece depender del tamaño relativo del gemelo "acárdico" con respecto al gemelo "bomba" (cuanto más grande sea el gemelo acárdico, mayor será el riesgo y la necesidad de terapia) y de la presencia de cualquier deterioro cardiovascular en el gemelo "bomba" [138]. [Nivel de evidencia 3]

Si se considera el tratamiento en un embarazo gemelar TRAP, el tratamiento debe realizarse antes de las 16 semanas de gestación y debe realizarse en centros con experiencia en dichas modalidades de tratamiento. Se requiere un seguimiento cuidadoso y vigilancia ecográfica [137].

El feticidio selectivo mediante inyección intravascular de un abortivo no es una opción en los embarazos MC debido a la presencia de anastomosis placentarias. Los riesgos potenciales de los procedimientos complejos de ablación del cordón umbilical deben analizarse, incluido el riesgo de pérdida de ambos gemelos y la morbilidad neurológica.

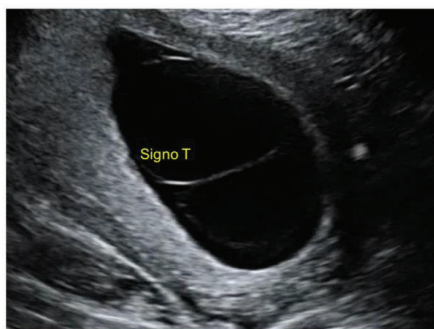
Cuando se identifican anomalías en el primer trimestre o a principios del segundo trimestre en uno de los gemelos MC, se debe discutir los riesgos de la toma de muestras de vellosidades coriónicas en comparación con esperar a una amniocentesis doble a las 15-16 semanas de gestación.

Los gemelos unidos son extremadamente raros y se requiere una evaluación prenatal en un centro terciario de medicina fetal para poder confirmar el diagnóstico y discutir el pronóstico junto con un equipo multidisciplinario. La prevalencia es de 1 en cada 100.000 embarazos. El mecanismo patogénico subyacente sigue siendo incierto. Estos gemelos MCMA son complejos y requieren imágenes ecográficas (y generalmente resonancias magnéticas) detalladas y cuidadosas por parte de expertos y un debate multidisciplinario. En una serie de 14 casos de gemelos unidos diagnosticados prenatalmente en un solo centro de referencia, el 20% de los padres optaron por la interrupción del embarazo, el 10% de los fetos murieron intraútero y la tasa de supervivencia general hasta el alta fue del 25%, la mayoría de los cuales

tienen una morbilidad significativa [139]. La mayoría de los casos se diagnostican prenatalmente y nacen por cesárea programada [140].

12. ANEXOS

Anexo 2 – aspecto ecográfico de la unión de membrana a la placenta



Referencia: A. Khalil, M. Rodgers, et al., Pautas de práctica de la ISUOG: papel de la ecografía en el embarazo gemelar, *Ultrasonido en obstetricia y ginecología* 47 (2016): 247–263.

Derechos de autor 2015 ISUOG. Publicado por John Wiley & Sons Ltd.

BIBLIOGRAFÍA

1. National Institute for Health and Clinical Excellence, Multiple Pregnancy. The Management of Twin and Triplet Pregnancies in the Antenatal Period. NICE Clinical Guideline 129 (Manchester, UK: NICE, 2011).
2. National Institute for Health and Clinical Excellence, “Twin and Triplet Pregnancy. NICE Guideline [NG137],” Published: 04 September 2019, accessed January 19, 2022, <https://www.nice.org.uk/guidance/ng137>.
3. S. Kawachiya, D. Bodri, N. Shimada, K. Kato, Y. Takehara, and O. Kato, “Blastocyst Culture

Clasificación de los niveles de evidencia

1++	Metanálisis de alta calidad, revisiones sistemáticas de ensayos controlados aleatorizados (ECA) o ECA con muy bajo riesgo de sesgo
1+	Metanálisis bien realizados, revisiones sistemáticas de ECA o ECA con bajo riesgo de sesgo
1-	Metanálisis, revisiones sistemáticas de ECA o ECA con alto riesgo de sesgo
2++	Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de casos y controles o de cohortes o estudios de casos y controles o de cohortes de alta calidad con un riesgo muy bajo de sesgo
2+	
	Estudios de casos y controles o de cohortes con bajo riesgo de sesgo
2-	Estudios de casos y controles o de cohortes con un alto riesgo de sesgo
3	Estudios no analíticos
4	Opinión de expertos

Grados de recomendación

A	Al menos un metanálisis, una revisión sistemática o un ECA clasificado como 1++ y directamente aplicable a la población de destino. Una revisión sistemática de ECA o un conjunto de pruebas consistente en estudios clasificados como 1+, directamente aplicables a la población de destino
B	Un conjunto de pruebas que incluya estudios clasificados como 2++ directamente aplicables a la población objetivo. Evidencia extrapolada a estudios clasificados como 1++ o 1+
C	Un conjunto de pruebas que incluya estudios clasificados como 2+ directamente aplicables a la población objetivo. Evidencia extrapolada a estudios clasificados como 2++
D	Nivel de evidencia 3 o 4. Evidencia extrapolada de estudios clasificados como 2+
PPP	Práctica recomendada basada en la experiencia clínica del grupo elaborador de directrices

Is Associated With an Elevated Incidence of Monozygotic Twinning After Single Embryo Transfer,” *Fertility and Sterility* 95 (2011): 2140–2142.

4. T. Nakasuji, H. Saito, R. Araki, et al., “The Incidence of Monozygotic Twinning in Assisted Reproductive Technology: Analysis Based on Results From the 2010 Japanese ART National Registry,” *Journal of Assisted Reproduction and Genetics* 31 (2014): 803–807.
5. M. Dziadosz and M. I. Evans, “Re-Thinking Elective Single Embryo Transfer: Increased Risk of Monochorionic Twinning—A Systematic Review,” *Fetal Diagnosis and Therapy* 42, no. 2 (2017): 81–91.
6. M. D. Kilby, P. N. Baker, H. O. Critchley, and D. J. Field, eds., “Consensus Views Arising From the 50th Study Group: Multiple Pregnancy,”

- in Multiple Pregnancy. In: Multiple Pregnancy (London, UK: RCOG Press, 2006), 283–286.
7. C. Francisco, D. Wright, Z. Benkő, A. Syngelaki, and K. H. Nicolaides, “Competing-Risks Model in Screening for Pre- Eclampsia in Twin Pregnancy by Maternal Characteristics and Medical History,” *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 50, no. 4 (2017): 501–506.
8. Y. Ezra, D. Shveiky, E. Ophir, et al., “Intensive Management and Early Delivery Reduce Antenatal Mortality in Monoamniotic Twin Pregnancies,” *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 84(2005): 432–435.
9. C. Visintin, M. A. Muggleston, D. James, M. D. Kilby, and Guideline Development Group, “Antenatal Care for Twin and Triplet Pregnancies: Summary of NICE Guidance,” *British Medical Journal* 343 (2011): d5714.
10. NHS Evidence, “Multiple Pregnancy: Evidence Update March 2013. A Summary of Selected New Evidence Relevant to NICE Clinical Guideline 129 ‘The Management of Twin and Triplet Pregnancies in the Antenatal Period’ (2011),” Evidence Update 37. Manchester: NICE; 2013.
11. E. Litwinska, A. Syngelaki, B. Cimpoca, L. Frei, and K. H. Nicolaides, “Outcome of Twin Pregnancy With Two Live Fetuses at 11-13 Weeks’ Gestation,” *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 55, no. 1 (2020): 32–38.
12. M. L. Denbow, P. Cox, M. Taylor, D. M. Hammal, and N. M. Fisk, “Placental Angioarchitecture in Monochorionic Twin Pregnancies: Relationship to Fetal Growth, Fetofetal Transfusion Syndrome, and Pregnancy Outcome,” *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 182 (2000): 417–426.
13. S. F. de Villiers, F. Slaghekke, J. M. Middeldorp, F. J. Walther, D. Oepkes, and E. Lopriore, “Arterio-Arterial Vascular Anastomoses in Monochorionic Placentas With and Without Twin–Twin Transfusion Syndrome,” *Placenta* 33 (2012): 652–654.
14. B. Cimpoca, A. Syngelaki, M. A. Chi, E. Savvoulidou, and K. H. Nicolaides, “Twin Pregnancy With Two Live Fetuses at 11-13 Weeks: Effect of One Fetal Death on Pregnancy Outcome,” *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 55, no. 4 (2020): 482–488.
15. M. D. Kilby, C. Platt, M. J. Whittle, J. Oxley, and G. B. Lindop, “Renin Gene Expression in Fetal Kidneys of Pregnancies Complicated by Twin-Twin Transfusion Syndrome,” *Pediatric and Developmental Pathology* 4 (2001): 175–179.
16. D. Mahieu-Caputo, A. Meulemans, J. Martinovic, et al., “Paradoxic Activation of the Renin-Angiotensin System in Twin-Twin Transfusion Syndrome: An Explanation for Cardiovascular Disturbances in the Recipient,” *Pediatric Research* 58, no. 4 (2005): 685–688.
17. A. Umur, M. J. van Gemert, and P. G. Nikkels, “Monoamniotic-Versus Diamniotic-Monochorionic Twin Placentas: Anastomoses and Twin-Twin Transfusion Syndrome,” *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 189 (2003): 1325–1329.
18. Y. L. Chang, S. D. Chang, A. S. Chao, P. C. Hsieh, C. N. Wang, and T. H. Wang, “Clinical Outcome and Placental Territory Ratio of Monochorionic Twin Pregnancies and Selective Intrauterine Growth Restriction With Different Types of Umbilical Artery Doppler,” *Prenatal Diagnosis* 29 (2009): 253–256.
19. D. P. Zhao, S. F. de Villiers, F. Slaghekke, et al., “Prevalence, Size, Number and Localization of Vascular Anastomoses in Monochorionic Placentas,” *Placenta* 34 (2013): 589–593.
20. D. Gallot, J. P. Saulnier, D. Savary, H. Laurichesse-Delmas, and D. Lemery, “Ultrasonographic Signs of Twin- Twin Transfusion Syndrome in a Monoamniotic Twin Pregnancy,” *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 25 (2005): 308–309.
21. L. S. A. Tollenaar, F. Slaghekke, L. Lewi, et al., “Spontaneous Twin Anemia Polycythemia Sequence: Diagnosis, Management, and Outcome in an International Cohort of 249 Cases,” *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 224, no. 2 (2021): 213.e1–213.e11.
22. F. Slaghekke, E. Lopriore, L. Lewi, et al., “Fetoscopic Laser Coagulation of the Vascular Equator Versus Selective Coagulation for Twin-To-Twin Transfusion Syndrome: An Open-Label Randomised Controlled Trial,” *Lancet* 383 (2014): 2144–2151.
23. E. Lopriore, J. Deprest, F. Slaghekke, et al., “Placental Characteristics in Monochorionic Twins With and Without Twin Anemia-Polycythemia Sequence,” *Obstetrics and Gynecology* 112 (2008): 753–758.
24. E. Lopriore, F. Slaghekke, D. Oepkes, J. M. Middeldorp, F. P. Vandenbussche, and F. J. Walther, “Hematological Characteristics in Neonates With Twin anemia– Polycythemia Sequence (TAPS),” *Prenatal Diagnosis* 30 (2010): 251–255.
25. F. Slaghekke, W. J. Kist, D. Oepkes, et al., “Twin Anemia- Polycythemia Sequence: Diagnostic Criteria, Classification, Perinatal Management and

- Outcome,” *Fetal Diagnosis and Therapy* 27(2010): 181–190.
26. A. Khalil, I. Beune, K. Hecher, et al., “Consensus Definition and Essential Reporting Parameters of Selective Fetal Growth Restriction in Twin Pregnancy: A Delphi Procedure,” *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 53, no. 1 (2019): 47–54, Erratum in: *Ultrasound Obstet Gynecol* 2020;56(6):967.
 27. N. J. Sebire, C. D’Ercole, W. Soares, R. Nayar, and K. H. Nicolaides, “Intertwin Disparity in Fetal Size in Monochorionic and Dichorionic Pregnancies,” *Obstetrics and Gynecology* 91 (1998): 82–85.
 28. A. Syngelaki, B. Cimpoca, E. Litwinska, R. Akolekar, and K. H. Nicolaides, “Diagnosis of Fetal Defects in Twin Pregnancies at Routine 11–13-Week Ultrasound Examination,” *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 55, no. 4 (2020): 474–481.
 29. L. Lewi and J. Deprest, “Management of Twin Pregnancies: Where Do We Go From Here?,” *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 41 (2013): 601–604.
 30. S. G. Carroll, P. W. Soothill, S. A. Abdel-Fattah, H. Porter, I. Montague, and P. M. Kyle, “Prediction of Chorionicity in Twin Pregnancies at 10–14 Weeks of Gestation,” *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 109 (2002): 182–186.
 31. M. V. Senat, E. Quarello, J. M. Levailant, A. Buonomano, M. Boulvain, and R. Frydman, “Determining Chorionicity in Twin Gestations: Three-Dimensional (3D) Multiplanar Sonographic Measurement of Intra-Amniotic Membrane Thickness,” *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 28(2006): 665–669.
 32. M. E. D’Alton and D. K. Dudley, “The Ultrasonographic Prediction of Chorionicity in Twin Gestation,” *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 160 (1989): 557–561.
 33. T. Dias, S. Ladd, S. Mahsud-Dornan, A. Bhide, A. T. Papageorgiou, and B. Thilaganathan, “Systematic Labeling of Twin Pregnancies on Ultrasound,” *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 38, no. 2 (2011): 130–133.
 34. M. K. Kristiansen, B. S. Joensen, C. K. Ekelund, O. B. Petersen, P. Sandager, and Danish Fetal Medicine Study Group, “Perinatal Outcome After First-Trimester Risk Assessment in Monochorionic and Dichorionic Twin Pregnancies: A Population-Based Register Study,” *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 122, no. 10 (2015): 1362–1369.
 35. K. E. Hack, J. B. Derks, S. G. Elias, et al., “Increased Perinatal Mortality and Morbidity in Monochorionic Versus Dichorionic Twin Pregnancies: Clinical Implications of a Large Dutch Cohort Study,” *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 115 (2008): 58–67.
 36. Southwest Thames Obstetric Research Collaborative (STORK), “Prospective Risk of Late Stillbirth in Monochorionic Twins: A Regional Cohort Study,” *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 39 (2012): 500–504.
 37. F. D’Antonio, A. Khalil, T. Dias, B. Thilaganathan, and Southwest Thames Obstetric Research Collaborative (STORK), “Crown–Rump Length Discordance and Adverse Perinatal Outcome in Twins: Analysis of the Southwest Thames Obstetric Research Collaborative (STORK) Multiple Pregnancy Cohort,” *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 41 (2013): 621–626.
 38. E. Litwinska, A. Syngelaki, B. Cimpoca, I. Sapantoglou, and K. H. Nicolaides, “Intertwin Discordance in Fetal Size at 11–13 Weeks’ Gestation and Pregnancy Outcome,” *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 55, no. 2 (2020): 189–197.
 39. L. Lewi, J. Jani, I. Blickstein, et al., “The Outcome of Monochorionic Diamniotic Twin Gestations in the Era of Invasive Fetal Therapy: A Prospective Cohort Study,” *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 199, no. 514 (2008): e1–e8.
 40. A. L. Adegbite, S. Castille, S. Ward, and R. Bajoria, “Neuromorbidity in Preterm Twins in Relation to Chorionicity and Discordant Birth Weight,” *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 190 (2004): 156–163.
 41. O. Barigye, L. Pasquini, P. Galea, H. Chambers, L. Chappell, and N. M. Fisk, “High Risk of Unexpected Late Fetal Death in Monochorionic Twins Despite Intensive Ultrasound Surveillance: A Cohort Study,” *PLoS Medicine* 2 (2005): e172.
 42. P. D. Griffiths, S. Sharrack, K. L. Chan, J. Bamfo, F. Williams, and M. D. Kilby, “Fetal Brain Injury in Survivors of Twin Pregnancies Complicated by Demise of One Twin as Assessed by In Utero MR Imaging,” *Prenatal Diagnosis* 35, no. 6 (2015): 583–591.
 43. G. Conte, A. Righini, P. D. Griffiths, et al., “Brain-Injured Survivors of Monochorionic Twin Pregnancies Complicated by Single Intrauterine Death: MR Findings in a Multicenter Study,” *Radiology* 288, no. 2 (2018): 582–590.
 44. S. Shinar, K. Harris, T. Van Mieghem, et al., “Early Imaging mPredictors of Cerebral Ischemic Injury in Monochorionic Pregnancies Complicated by

- Spontaneous Single Intrauterine Death,” *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 59, no. 4 (2021): 497–505, <https://doi.org/10.1002/uog.24844>.
45. S. Galeva, L. Konstantinidou, M. M. Gil, R. Akolekar, and K. H. Nicolaides, “Routine First-Trimester Screening for Fetal Trisomies in Twin Pregnancy: Cell-Free Fetal DNA Test Contingent on Results From Combined Test,” *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 53, no. 2 (2019): 208–213. Mirca Tartau A et al. Manejo del embarazo monocorial
 46. F. Audibert, A. Gagnon, and Genetics Committee of the Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada; Prenatal Diagnosis Committee of the Canadian College of Medical Geneticists, “Prenatal Screening for and Diagnosis of Aneuploidy in Twin Pregnancies,” *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada* 33 (2011): 754–767.
 47. A. Garchet-Beaudron, S. Dreux, N. Leporrier, J. F. Oury, F. Muller, and ABA Study Group; Clinical Study Group, “Second-Trimester Down Syndrome Maternal Serum Marker Screening: A Prospective Study of 11 040 Twin Pregnancies,” *Prenatal Diagnosis* 28 (2008): 1105–1109.
 48. A. Khalil, R. Archer, V. Hutchinson, et al., “Noninvasive Prenatal Screening in Twin Pregnancies With Cell-Free DNA Using the IONA Test: A Prospective Multicenter Study,” *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 225, no. 1 (2021): 79.e1–79.e13.
 49. H. Judah, M. M. Gil, A. Syngelaki, et al., “Cell-Free DNA Testing of Maternal Blood in Screening for Trisomies in Twin Pregnancy: Updated Cohort Study at 10-14 Weeks and Meta-Analysis,” *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 58, no. 2 (2021): 178–189.
 50. “Screening for Down's Syndrome, Edwards' Syndrome and mPatau's Syndrome: NIPT Updated 23 September 2021. NHS Fetal Anomaly Screening Programme (FASP),” Public Health England. Gov.UK, accessed January 20, 2022, <https://www.gov.uk/government/publications/screening-for-downs-syndrome-edwards-syndrome-and-patau-s-syndrome-non-invasive-prenatal-testing-nipt/screening-for-downs-syndrome-edwards-syndrome-and-patau-s-syndrome-nipt>.
 51. M. M. Gil, R. Akolekar, M. S. Quezada, B. Bregant, and K. H. Nicolaides, “Analysis of Cell-Free DNA in Maternal Blood in Screening for Aneuploidies: Meta-Analysis,” *Fetal Diagnosis and Therapy* 35 (2014): 156–173.
 52. J. G. Hall, “Twinning,” *Lancet* 362 (2003): 735–743.
 53. L. Sperling, C. Kiil, L. U. Larsen, et al., “Detection of Chromosomal Abnormalities, Congenital Abnormalities and Transfusion Syndrome in Twins,” *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 29(2007): 517–526.
 54. Y. L. Chang, A. S. Chao, P. J. Cheng, et al., “Presence of a Single Fetal Major Anomaly in a Twin Pregnancy Does Not Increase the Preterm Rate,” *Australian & New Zealand Journal of Obstetrics & Gynaecology* 44, no. 4 (2004): 332–336.
 55. B. L. Anderson, F. S. Sherman, F. Mancini, and H. N. Simhan, “Fetal Echocardiographic Findings Are Not Predictive of Death in Twin-Twin Transfusion Syndrome,” *Journal of Ultrasound in Medicine* 25 (2006): 455–459.
 56. H. Li, T. Meng, T. Shang, et al., “Fetal Echocardiographic Screening in Twins for Congenital Heart Diseases,” *Chinese Medical Journal* 120 (2007): 1391–1394.
 57. “NHS Fetal Anomaly Screening Programme (FASP),” accessed November 5, 2015, <https://www.gov.uk/topic/population-screening-programmes/fetal-anomaly>.
 58. F. D'Antonio, A. Familiari, B. Thilaganathan, et al., “Sensitivity of First-Trimester Ultrasound in the Detection of Congenital Anomalies in Twin Pregnancies: Population Study and Systematic Review,” *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 95, no. 12 (2016): 1359–1367.
 59. L. Lewi, P. Lewi, A. Diemert, et al., “The Role of Ultrasound Examination in the First Trimester and at 16 Weeks' Gestation to Predict Fetal Complications in Monochorionic Diamniotic Twin Pregnancies,” *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 199, no. 493 (2008): e1–e7.
 60. W. B. Giles, “Doppler Ultrasound in Multiple Pregnancies,” *Baillière's Clinical Obstetrics and Gynaecology* 12 (1998): 77–89.
 61. R. Townsend, J. M. N. Duffy, F. Sileo, et al., “Core Outcome Set for Studies Investigating Management of Selective Fetal Growth Restriction in Twins,” *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 55, no. 5 (2020): 652–660.
 62. O. T. Stirrup, A. Khalil, F. D'Antonio, B. Thilaganathan, and Southwest Thames Obstetric Research Collaborative (STORK), “Fetal Growth Reference Ranges in Twin Pregnancy: Analysis of the Southwest Thames Obstetric Research Collaborative (STORK) Multiple Pregnancy Cohort,” *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 45 (2015): 301–307.
 63. A. Khalil, F. D'Antonio, T. Dias, D. Cooper, B.

- Thilaganathan, and Southwest Thames Obstetric Research Collaborative (STORK), "Ultrasound Estimation of Birth Weight in Twin Pregnancy: Comparison of Biometry Algorithms in the STORK Multiple Pregnancy Cohort," *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 44 (2014): 210–220.
64. F. L. Mackie, M. J. Hall, R. K. Morris, and M. D. Kilby, "Early Prognostic Factors of Outcomes in Monochorionic Twin Pregnancy: Systematic Review and Meta- Analysis," *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 219, no. 5 (2018): 436–446.
65. B. Cimpoca, A. Syngelaki, E. Litwinska, A. Muzaferovic, and K. H. Nicolaides, "Increased Nuchal Translucency at 11-13 Weeks' Gestation and Outcome in Twin Pregnancy," *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 55, no. 3 (2020): 318–325.
66. MBRRACE-UK, "Perinatal Confidential Enquiry. Stillbirths and Neonatal Deaths in Twin Pregnancies," 2021, accessed January 20, 2022, https://www.google.co.uk/r?url=https://www.npeu.ox.ac.uk/assets/downloads/mbr race-uk/reports/perinatal-report-2020-twins/MBRRACE-UK_Twin_Pregnancies_Confidential_Enquiry.pdf&ved=2a hUKEwjP9a qh1b31AhVynVwKHSTRAwYQFnoECAoQA g&usg=AOvVaw0CiaUZubZyEzUxY7-lQXEK.
67. R. A. Quintero, W. J. Morales, M. H. Allen, P. W. Bornick, P. K. Johnson, and M. Kruger, "Staging of Twin- Twin Transfusion Syndrome," *Journal of Perinatology* 19 (1999): 550–555.
68. R. A. Quintero, J. E. Dickinson, W. J. Morales, et al., "Stage-Based Treatment of Twin-Twin Transfusion Syndrome," *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 188 (2003): 1333–1340.
69. T. Van Mieghem, E. Eixarch, L. Gucciardo, et al., "Outcome Prediction in Monochorionic Diamniotic Twin Pregnancies With Moderately Discordant Amniotic Fluid," *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 37 (2011): 15–21.
70. I. Couck, S. Ponnet, L. Thewissen, et al., "The Detection, Outcome, and Presentation of Twin-Twin Transfusion Syndrome in Monochorionic Diamniotic Twin Pregnancies Followed With a Protocol of Fortnightly Ultrasound Examination," *Fetal Diagnosis and Therapy* 48, no. 5 (2021): 353–360.
71. R. Robyr, L. Lewi, L. J. Salomon, et al., "Prevalence and Management of Late Fetal Complications Following Successful Selective Laser Coagulation of Chorionic Plate Anastomoses in Twin-To-Twin Transfusion Syndrome," *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 194 (2006): 796–803.
72. A. Khalil, S. Gordijn, W. Ganzevoort, et al., "Consensus Diagnostic Criteria and Monitoring of Twin Anemia- Polycythemia Sequence: Delphi Procedure," *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 56, no. 3 (2020): 388–394. Mirca Tartau A et al. *Manejo del embarazo monocorial*
73. L. S. A. Tollenaar, F. Slaghekke, L. Lewi, et al., "Treatment and Outcome of 370 Cases With Spontaneous or Post- Laser Twin Anemia-Polycythemia Sequence Managed in 17 Fetal Therapy Centers," *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 56, no. 3 (2020): 378–387.
74. E. Gratacós, L. Lewi, E. Carreras, et al., "Incidence and Characteristics of Umbilical Artery Intermittent Absent and/or Reversed End-Diastolic Flow in Complicated and Uncomplicated Monochorionic Twin Pregnancies," *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 23 (2004): 456–460.
75. E. Gratacós, L. Lewi, B. Muñoz, et al., "A Classification System for Selective Intrauterine Growth Restriction in Monochorionic Pregnancies According to Umbilical Artery Doppler Flow in the Smaller Twin," *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 30 (2007): 28–34.
76. L. M. Harper, K. A. Roehl, M. G. Tuuli, A. O. Odibo, and A. G. Cahill, "Sonographic Accuracy of Estimated Fetal Weight in Twins," *Journal of Ultrasound in Medicine* 32 (2013): 625–630.
77. F. M. Breathnach, F. M. McAuliffe, M. Geary, et al., "Definition of Intertwin Birth Weight Discordance," *Obstetrics and Gynecology* 118 (2011): 94–103.
78. F. D'Antonio, A. Khalil, B. Thilaganathan, and Southwest Thames Obstetric Research Collaborative (STORK), "Second-Trimester Discordance and Adverse Perinatal Outcome in Twins: The STORK Multiple Pregnancy Cohort," *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 121 (2014): 422–429.
79. D. V. Valsky, E. Eixarch, J. M. Martinez, F. Crispi, and E. Gratacós, "Selective Intrauterine Growth Restriction in Monochorionic Twins: Pathophysiology, Diagnostic Approach and Management Dilemmas," *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine* 15 (2010): 342–348.
80. F. D'Antonio, A. Khalil, T. Dias, B. Thilaganathan, and Southwest Thames Obstetric Research Collaborative (STORK), "Weight Discordance and Perinatal Mortality in Twins: Analysis of the Southwest Thames Obstetric Research

- Collaborative (STORK) Multiple Pregnancy Cohort,” *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 41 (2013): 643–648.
81. M. J. Taylor, L. Govender, M. Jolly, L. Wee, and N. M. Fisk, “Validation of the Quintero Staging System for Twin-Twin Transfusion Syndrome,” *Obstetrics and Gynecology* 100 (2002): 1257–1265.
 82. J. E. Dickinson and S. F. Evans, “The Progression of Disease Stage in Twin-Twin Transfusion Syndrome,” *Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* 16 (2004): 95–101.
 83. F. I. Luks, S. R. Carr, M. Plevyak, et al., “Limited Prognostic Value of a Staging System for Twin-To-Twin Transfusion Syndrome,” *Fetal Diagnosis and Therapy* 19 (2004): 301–304.
 84. A. Huber, W. Diehl, T. Bregenzer, B. J. Hackelöer, and K. Hecher, “Stage-Related Outcome in Twin-Twin Transfusion Syndrome Treated by Fetoscopic Laser Coagulation,” *Obstetrics and Gynecology* 108 (2006): 333–337.
 85. C. Bamberg, W. Diehl, A. Diemert, S. Sehner, and K. Hecher, “Differentiation Between TTTS Stages I vs II and III vs IV Does Not Affect Probability of Double Survival After Laser Therapy,” *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 58, no. 2 (2021): 201–206.
 86. M. J. Raboisson, J. C. Fouron, J. Lamoureux, et al., “Early Intertwin Differences in Myocardial Performance During the Twin-To-Twin Transfusion Syndrome,” *Circulation* 110 (2004): 3043–3048.
 87. E. Michelfelder, W. Gottliebson, W. Border, et al., “Early Manifestations and Spectrum of Recipient Twin Cardiomyopathy in Twin-Twin Transfusion Syndrome: Relation to Quintero Stage,” *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 30 (2007): 965–971.
 88. A. Huber, W. Diehl, L. Zikulnig, T. Bregenzer, B. J. Hackelöer, and K. Hecher, “Perinatal Outcome in Monochorionic Twin Pregnancies Complicated by Amniotic Fluid Discordance Without Severe Twin-Twin Transfusion Syndrome,” *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 27 (2006): 48–52.
 89. Y. Ville, “Twin-To-Twin Transfusion Syndrome: Time to Forget the Quintero Staging System?,” *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 30 (2007): 924–927.
 90. NHS England Specialised Services Clinical Reference Group for Fetal Medicine, “Clinical Commissioning Policy: Management of Twin to Twin Syndrome by Fetoscopic Laser Ablation,” 2015 NHS England E12/P/b, London: NHS England, accessed November 5, 2015, <https://www.england.nhs.uk/commissioning/wp-content/uploads/sites/12/2015/01/e12-mgmnt-twin-twin.pdf>.
 91. M. V. Senat, J. Deprest, M. Boulvain, A. Paupe, N. Winer, and Y. Ville, “Endoscopic Laser Surgery Versus Serial Amnioreduction for Severe Twin-To-Twin Transfusion Syndrome,” *New England Journal of Medicine* 351 (2004): 136–144.
 92. K. J. Moise, Jr., K. Dorman, G. Lamvu, et al., “A Randomized Trial of Amnioreduction Versus Septostomy in the Treatment of Twin-Twin Transfusion Syndrome,” *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 193 (2005): 701–707.
 93. T. M. Crombleholme, D. Shera, H. Lee, et al., “A Prospective, Randomized, Multicenter Trial of Amnioreduction vs Selective Fetoscopic Laser Photocoagulation for the Treatment of Severe Twin-Twin Transfusion Syndrome,” *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 197, no. 396 (2007): e1–e9.
 94. D. Roberts, J. P. Neilson, M. D. Kilby, and S. Gates, “Interventions for the Treatment of Twin-Twin Transfusion Syndrome,” *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, no. 1 (2014): CD002073.
 95. D. Murgano, A. Khalil, F. Prefumo, et al., “Outcome of Twin-To-Twin Transfusion Syndrome in Monochorionic Monoamniotic Twin Pregnancy: Systematic Review and Meta-Analysis,” *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 55, no. 3 (2020): 310–317.
 96. J. Stirnemann, F. Slaghekke, N. Khalek, et al., “Intrauterine Fetoscopic Laser Surgery Versus Expectant Management in Stage 1 Twin-To-Twin Transfusion Syndrome: An International Randomized Trial,” *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 224, no. 5 (2021): 528.e1–528.e12.
 97. J. M. Middeldorp, E. Lopriore, M. Sueters, et al., “Twin-To-Twin Transfusion Syndrome After 26 Weeks of Gestation: Is There a Role for Fetoscopic Laser Surgery?,” *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 114 (2007): 694–698.
 98. D. Baud, R. Windrim, J. Keunen, et al., “Fetoscopic Laser Therapy for Twin-Twin Transfusion Syndrome Before 17 and After 26 Weeks’ Gestation,” *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 208, no. 197 (2013): e1–e7.
 99. D. Van Schoubroeck, L. Lewi, G. Ryan, et al., “Fetoscopic Surgery in Triplet Pregnancies: A Multicenter Case Series,” *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 191 (2004): 1529–1532.
 100. W. Sepulveda, E. Surerus, H. Vandecruys, and K. H. Nicolaides, “Fetofetal Transfusion Syndrome in

- Triplet Pregnancies: Outcome After Endoscopic Laser Mirca Tartau A et al. *Manejo del embarazo monocorial Surgery*, *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 192 (2005): 161–164.
101. M. J. Taylor, E. Shalev, S. Tanawattanacharoen, et al., “Ultrasound-Guided Umbilical Cord Occlusion Using Bipolar Diathermy for Stage III/IV Twin-Twin Transfusion Syndrome,” *Prenatal Diagnosis* 22 (2002): 70–76.
102. G. Paramasivam, R. Wimalasundera, M. Wiechec, E. Zhang, F. Saeed, and S. Kumar, “Radiofrequency Ablation for Selective Reduction in Complex Monochorionic Pregnancies,” *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 117 (2010): 1294–1298.
103. R. C. Wimalasundera, “Selective Reduction and Termination of Multiple Pregnancies,” *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine* 15 (2010): 327–335.
104. O. Cavicchioni, M. Yamamoto, R. Robyr, Y. Takahashi, and Y. Ville, “Intrauterine Fetal Demise Following Laser Treatment in Twin-To-Twin Transfusion Syndrome,” *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 113 (2006): 590–594.
105. I. Blickstein, B. Arabin, F. A. Chervenak, et al., “The Istanbul International Consensus Statement on the Perinatal Care of Multiple Pregnancy,” *Journal of Perinatal Medicine* 35 (2007): 465–467.
106. National Institute for Health and Care Excellence. NICE Guideline NG 25. Preterm Labour and Birth. (London: NICE, 2015). Updated 2019.
107. E. Gratacós, E. Carreras, J. Becker, et al., “Prevalence of Neurological Damage in Monochorionic Twins With Selective Intrauterine Growth Restriction and Intermittent nAbsent or Reversed End-Diastolic Umbilical Artery Flow,” *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 24 (2004): 159–163.
108. S. Kumar, G. Paramasivam, E. Zhang, et al., “Perinatal- and Procedure-Related Outcomes Following Radiofrequency Ablation in Monochorionic Pregnancy,” *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 210, no. 454 (2014): e1–e6.
109. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, “The Investigation and Management of the Small-For-Gestational-Age Fetus,” 2013 Green-top Guideline No. 31, London, UK, RCOG.
110. L. Genova, F. Slaghekke, F. J. Klumper, et al., “Management of Twin anemia-Polycythemia Sequence Using Intrauterine Blood Transfusion for the Donor and Partial Exchange Transfusion for the Recipient,” *Fetal Diagnosis and Therapy* 34 (2013): 121–126.
111. E. Lopriore, F. Slaghekke, K. J. Kersbergen, et al., “Severe Cerebral Injury in a Recipient With Twin Anemia—Polycythemia Sequence,” *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 41 (2013): 702–706.
112. T. Simões, N. Amaral, R. Lerman, F. Ribeiro, E. Dias, and I. Blickstein, “Prospective Risk of Intrauterine Death of Monochorionic-Diamniotic Twins,” *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 195 (2006): 134–139.
113. S. S. Ong, J. Zamora, K. S. Khan, and M. D. Kilby, “Prognosis for the Co-Twin Following Single-Twin Death: A Systematic Review,” *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 113 (2006): 992–998.
114. S. C. Hillman, R. K. Morris, and M. D. Kilby, “Co-Twin Prognosis After Single Fetal Death: A Systematic Review and Meta-Analysis,” *Obstetrics and Gynecology* 118 (2011): 928–940.
115. F. L. Mackie, A. Rigby, R. K. Morris, and M. D. Kilby, “Prognosis of the Co-Twin Following Spontaneous Single Intrauterine Fetal Death in Twin Pregnancies: A Systematic Review and Meta-Analysis,” *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 126, no. 5 (2019): 569–578.
116. A. Righini, S. Salmona, E. Bianchini, et al., “Prenatal Magnetic Resonance Imaging Evaluation of Ischemic Brain Lesions in the Survivors of Monochorionic Twin Pregnancies: Report of 3 Cases,” *Journal of Computer Assisted Tomography* 28 (2004): 87–92.
117. B. Weisz, C. Hoffmann, S. Ben-Baruch, et al., “Early Detection by Diffusion-Weighted Sequence Magnetic Resonance Imaging of Severe Brain Lesions After Fetoscopic Laser Coagulation for Twin-Twin Transfusion Syndrome,” *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 44(2014): 44–49.
118. M. V. Senat, S. Loizeau, S. Couderc, J. P. Bernard, and Y. Ville, “The Value of Middle Cerebral Artery Peak Systolic Velocity in the Diagnosis of Fetal Anemia After Intrauterine Death of One Monochorionic Twin,” *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 189 (2003): 1320–1324.
119. U. Nicolini, M. P. Pisoni, E. Cela, and A. Roberts, “Fetal Blood Sampling Immediately Before and Within 24 Hours of Death in Monochorionic Twin Pregnancies Complicated by Single Intrauterine Death,” *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 179 (1998): 800–803.
120. M. V. Senat, J. P. Bernard, S. Loizeau, and Y.

- Ville, "Management of Single Fetal Death in Twin-To-Twin Transfusion Syndrome: A Role for Fetal Blood Sampling," *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 20 (2002): 360–363.
121. M. Nakata, M. Sumie, S. Murata, I. Miwa, E. Kusaka, and N. Sugino, "A Case of Monochorionic Twin Pregnancy Complicated With Intrauterine Single Fetal Death With Successful Treatment of Intrauterine Blood Transfusion in the Surviving Fetus," *Fetal Diagnosis and Therapy* 22 (2007): 7–9.
 122. D. Danon, R. Sekar, K. E. Hack, and N. M. Fisk, "Increased Stillbirth in Uncomplicated Monochorionic Twin Pregnancies: A Systematic Review and Meta- Analysis," *Obstetrics and Gynecology* 121 (2013): 1318– 1326.
 123. F. Cheong-See, E. Schuit, D. Arroyo-Manzano, et al., "Prospective Risk of Stillbirth and Neonatal Complications in Twin Pregnancies: Systematic Review and Meta- Analysis," *British Medical Journal* 6, no. 354 (2016): i4353.
 124. J. F. Barrett, M. E. Hannah, E. K. Hutton, et al., "A Randomized Trial of Planned Cesarean or Vaginal Delivery for Twin Pregnancy," *New England Journal of Medicine* 369 (2013): 1295–1305.
 125. J. J. Stirnemann, T. Quibel, M. Essaoui, L. J. Salomon, L. Bussieres, and Y. Ville, "Timing of Delivery Following Selective Laser Photocoagulation for Twin-To-Twin Transfusion Syndrome," *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 207, no. 2 (2012): 127.e1–127.e6.
 126. T. Dias, S. Mahsud-Dornan, A. Bhide, A. T. Papageorghiou, and B. Thilaganathan, "Cord Entanglement and Perinatal Outcome in Monoamniotic Twin Pregnancies," *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 35 (2010): 201–204.
 127. K. E. Hack, J. B. Derks, A. H. Schaap, et al., "Perinatal Outcome of Monoamniotic Twin Pregnancies," *Obstetrics and Gynecology* 113 (2009): 353–360.
 128. T. Van Mieghem, R. De Heus, L. Lewi, et al., "Prenatal Management of Monoamniotic Twin Pregnancies," *Obstetrics and Gynecology* 124 (2014): 498–506.
 129. Working Group, "Inpatient vs Outpatient Management and Timing of Delivery of Uncomplicated Monochorionic Monoamniotic Twin Pregnancy: The MONOMONO Study," *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 53, no. 2 (2019): 175–183.
 130. A. L. Adegbite, S. B. Ward, and R. Bajoria, "Perinatal Outcome of Spontaneously Conceived Triplet Pregnancies in Relation to Chorionicity," *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 193(2005): 1463–1471. Mirca Tartau A et al. Manejo del embarazo monocorial
 131. A. Geipel, C. Berg, A. Katalinic, et al., "Prenatal Diagnosis and Obstetric Outcomes in Triplet Pregnancies in Relation to Chorionicity," *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 112 (2005): 554–558.
 132. A. T. Papageorghiou, K. Avgidou, V. Bakoulas, N. J. Sebire, and K. H. Nicolaides, "Risks of Miscarriage and Early Preterm Birth in Trichorionic Triplet Pregnancies With Embryo Reduction Versus Expectant Management: New Data and Systematic Review," *Human Reproduction* 21 (2006): 1912–1917.
 133. P. Chaveeva, P. Kosinski, C. Birdir, L. Orosz, and K. H. Nicolaides, "Embryo Reduction in Dichorionic Triplets to Dichorionic Twins by Intrafetal Laser," *Fetal Diagnosis and Therapy* 35 (2014): 83–86.
 134. L. Lewi, E. Gratacos, E. Ortibus, et al., "Pregnancy and Infant Outcome of 80 Consecutive Cord Coagulations in Complicated Monochorionic Multiple Pregnancies," *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 194 (2006): 782–789.
 135. G. Pagani, F. D'Antonio, A. Khalil, A. Papageorghiou, A. Bhide, and B. Thilaganathan, "Intrafetal Laser Treatment for Twin Reversed Arterial Perfusion Sequence: Cohort Study and Meta-Analysis," *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 42 (2013): 6–14.
 136. A. Roman, R. Papanna, A. Johnson, et al., "Selective Reduction in Complicated Monochorionic Pregnancies: Radiofrequency Ablation vs. Bipolar Cord Coagulation," *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 36 (2010): 37–41.
 137. K. Gaerty, R. M. Greer, and S. Kumar, "Systematic Review and Metaanalysis of Perinatal Outcomes After Radiofrequency Ablation and Bipolar Cord Occlusion in Monochorionic Pregnancies," *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 213, no. 5 (2015): 637–643.
 138. B. Weisz, R. Peltz, B. Chayen, et al., "Tailored Management of Twin Reversed Arterial Perfusion (TRAP) Sequence," *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 23 (2004): 451–455.
 139. T. C. Mackenzie, T. M. Crombleholme, M. P. Johnson, et al., "The Natural History of Prenatally Diagnosed Conjoined Twins," *Journal of Pediatric Surgery* 37 (2002): 303–309.
 139. U. Agarwal, P. Dahiya, and A. Khosla, "Vaginal Birth of Conjoined Thoracopagus – A Rare Event," *Archives of Gynecology and Obstetrics* 269 (2003): 66–67.

Himafem[®]

Libido



- Promueve la libido
- Regula el equilibrio hormonal
- Mejora el estado de ánimo
- Reduce la fatiga

4

Semanas
Resultados
visibles



ESCANEAR

Acceder a nuestro estudio
realizado en 50 mujeres



Equality Pharma Solutions, S.L.
Calle Castillo de Aulencia 30,
Villafranca del Castillo, 28692.
Tel. +34 615 76 58 62
consultas@himafem.com

Oedien®

COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA EFG

Dienogest 2mg + Etinilestradiol 0,03 mg

El control está en tus manos

ANTICONCEPCIÓN ORAL¹



TRATAMIENTO DEL
ACNÉ MODERADO¹



ACCIÓN SOBRE EL ENDOMETRIO²



REDUCCIÓN DE LA
INTENSIDAD Y DURACIÓN
DEL SANGRADO MENSUAL³



MEJORA DEL CUMPLIMIENTO⁴

21 comprimidos
+ 7 placebo



Envase 28 comprimidos
Oedien 1 blister 28 comprimidos
CN 714419.9 – PVP 4,71€

Envase 3 x 28 comprimidos
Oedien 3 blister 28 comprimidos
CN 714420.5 – PVP 14,14€

FINANCIADO POR LA SS

Accede a la ficha técnica
de Oedien (Último acceso:
Dic 2025)



1. Resumen de las características del producto Oedien 2 mg/0,03 mg comprimidos recubiertos con película EFG.
2. Bartsch V. - Gynaecological uses of dienogest alone and in combination with oestrogens. J Med Drug Rev 2015;5:1-31.
3. Pérez-Campos - Ethinylestradio/Dienogest in Oral Contraception – Drugs 2010; 70 (6): 681-689.
4. Sanchez Borrego R, Martínez Pérez O. Guía Práctica en anticoncepción Oral basada en la evidencia. SEC 2003.

Baileul
LABORATOIRES

Revisión de conjunto

Trastornos hepáticos agudos en el tercer trimestre del embarazo: AFLP, HELLP y hepatitis infecciosa. Actualización sobre anatomía patológica, diagnóstico y manejo

Acute liver disorders in the third trimester of pregnancy: AFLP, HELLP, and infectious hepatitis. Update on pathology, diagnosis, and management

Huertas Fernández MA, Diaz Rodriguez S

Hospital Universitario de Getafe

RESUMEN

Los trastornos hepáticos agudos durante el embarazo representan un grupo heterogéneo de enfermedades que pueden comprometer gravemente la salud materna y fetal. Aunque algunas patologías hepáticas pueden aparecer en cualquier momento de la gestación, determinadas entidades son características del tercer trimestre y requieren un diagnóstico rápido debido a su potencial morbimortalidad.

Entre estas enfermedades destacan:

1. El hígado graso agudo del embarazo (Acute Fatty Liver of Pregnancy, AFLP).
2. El síndrome HELLP (Hemolysis, Elevated Liver enzymes and Low Platelets).
3. Las hepatitis infecciosas agudas.

Estas entidades pueden compartir manifestaciones clínicas y alteraciones analíticas similares, lo que

dificulta el diagnóstico diferencial. Sin embargo, su fisiopatología, evolución clínica y tratamiento son diferentes, por lo que resulta fundamental distinguirlas de forma precoz.

El objetivo de esta revisión es actualizar los conocimientos sobre la patología, los criterios diagnósticos y el manejo clínico de estas tres enfermedades.

INTRODUCCIÓN

Las alteraciones hepáticas durante la gestación afectan aproximadamente al 3–5 % de los embarazos.

Pueden clasificarse en tres grandes grupos:

1. Enfermedades hepáticas específicas del embarazo

Incluyen:

Hígado graso agudo del embarazo (AFLP).
Síndrome HELLP.
Colestasis intrahepática del embarazo.
Hiperémesis gravídica con afectación hepática.

2. Enfermedades hepáticas preexistentes

Son aquellas presentes antes de la concepción, tales como:

Hepatitis crónica.

CORRESPONDENCIA:

Miguel Ángel Huertas

Hospital Universitario de Getafe

miguelangel.huertas@salud.madrid.org

Cirrosis.
Enfermedades autoinmunes hepáticas.
Enfermedades metabólicas.

3. Enfermedades hepáticas coincidentes con el embarazo

Incluyen:
Hepatitis virales agudas.
Infecciones sistémicas con afectación hepática.
Litiasis biliar.
Trombosis vascular hepática.

Las enfermedades hepáticas específicas del embarazo suelen manifestarse durante el tercer trimestre y constituyen una causa importante de ingreso hospitalario.

La dificultad diagnóstica surge porque todas ellas presentan una sintomatología idéntica basada en la presencia, en mayor o menor medida, de náuseas, vómitos, malestar general, dolor abdominal y elevación de enzimas hepáticas.

Por ello, el reconocimiento, diagnóstico y tratamiento temprano es esencial para prevenir complicaciones graves.

En esta revisión nos vamos a centrar en analizar el hígado graso agudo del embarazo (AFLP), el síndrome de HELLP y las hepatitis infecciosas

1.- HIGADO GRASO AGUDO DEL EMBARAZO (AFLP)

El AFLP es una enfermedad poco frecuente, La incidencia estimada oscila entre: 1 caso por cada 7.000-20.000 embarazos.

A pesar de su rareza, continúa siendo una emergencia obstétrica.

La mortalidad materna, históricamente muy elevada, ha disminuido considerablemente gracias al diagnóstico precoz y a la interrupción temprana de la gestación.

Bases fisiopatológicas del AFLP

El AFLP se relaciona con alteraciones en la β -oxidación mitocondrial de los ácidos grasos. Numerosos estudios han demostrado una asociación con deficiencias fetales hereditarias de la enzima 3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena larga (LCHAD).

Cuando el feto presenta esta alteración genética se acumulan metabolitos tóxicos, los cuales atraviesan la placenta. Se produce daño hepatocelular materno dando lugar a esteatosis microvesicular hepática.

La lesión hepática materna resultante puede progresar rápidamente hacia:

Insuficiencia hepática.
Coagulopatía.
Hipoglucemia.
Insuficiencia renal.
Fallo multiorgánico.

Clínica, diagnóstico y diagnóstico diferencial

El hígado graso agudo del embarazo (AFLP) constituye una de las emergencias obstétricas más graves del tercer trimestre. Aunque es infrecuente, su evolución puede ser extremadamente rápida y conducir a Insuficiencia hepática aguda. Coagulopatía grave. Insuficiencia renal.

Encefalopatía hepática y por último ocasionar un fallo multiorgánico.

La mayoría de los casos aparecen entre las semanas 30 y 38 de gestación, aunque ocasionalmente pueden diagnosticarse en el puerperio inmediato.

Los síntomas iniciales suelen ser inespecíficos. Las pacientes pueden presentar:

Cansancio intenso.
Malestar general.
Anorexia.
Náuseas.
Vómitos.

Estos síntomas pueden persistir varios días antes de que aparezcan signos de afectación hepática evidente.

Es frecuente la aparición de **dolor** en epigástrico y en hipocondrio derecho. La intensidad del dolor suele aumentar conforme progresa la enfermedad.

La **ictericia** aparece en una proporción importante de pacientes y constituye uno de los signos que más orientan hacia AFLP frente al HELLP. Generalmente se desarrolla varios días después del inicio de los síntomas digestivos.

Pueden observarse **polidipsia** y **poliuria** debido a alteraciones metabólicas y renales asociadas. Este hallazgo es más característico del AFLP que del síndrome HELLP.

A medida que progresa la enfermedad pueden desarrollarse **Hipoglucemia**, que es una característica distintiva del AFLP. Refleja la incapacidad del hígado para mantener la homeostasis glucídica.

A medida que va evolucionando el cuadro clínico y debido a la acumulación de metabolitos tóxicos puede ocasionar:

- Confusión.
- Convulsiones.
- Coma.
- Somnolencia.
- Desorientación
- Alteraciones cognitivas
- Encefalopatía hepática

Es frecuente que se instaure una **insuficiencia renal aguda** y puede agravarse rápidamente si no se instaure tratamiento intensivo.

La coagulopatía se produce por una disminución de la síntesis hepática de factores de coagulación y del consumo de factores hemostáticos. Puede manifestarse mediante:

- Hemorragias obstétricas.
- Sangrado mucoso.
- Hematomas espontáneos.

Los resultados de laboratorio son fundamentales para el diagnóstico del AFLP:

Suelen observarse:

Elevación moderada de AST y de la ALT e hiperbilirrubinemia.

Las transaminasas suelen ser inferiores a las observadas en hepatitis virales graves.

Son especialmente importantes el desarrollo de hipoglucemia e hiperuricemia. Así como la elevación de amonio. Es frecuente encontrar una creatinina y urea elevadas.

Pueden aparecer: Leucocitosis. Trombocitopenia variable y alteraciones de la coagulación

Criterios diagnósticos de Swansea

Los criterios de Swansea son los más utilizados para apoyar el diagnóstico clínico de AFLP.

El diagnóstico es probable cuando se identifican seis o más criterios en ausencia de otra causa que los explique.

Los criterios incluyen:

- Vómitos.
- Dolor abdominal.
- Polidipsia o poliuria.
- Encefalopatía.
- Bilirrubina elevada.

Hipoglucemia.

Ácido úrico elevado.

Leucocitosis.

Ascitis o hígado brillante en ecografía.

Elevación de transaminasas.

Elevación de amonio.

Insuficiencia renal.

Coagulopatía.

Esteatosis microvesicular en la biopsia hepática.

La ecografía abdominal suele mostrar:

Incremento difuso de ecogenicidad hepática.

Infiltración grasa.

Ascitis.

Sin embargo, una ecografía normal no excluye el diagnóstico.

El uso de la Tomografía computarizada y de la resonancia magnética durante el embarazo es limitada mostrando una disminución de la densidad hepática e infiltración grasa difusa. No obstante, rara vez resulta necesaria para establecer el diagnóstico

Anatomía patológica de la AFLP

El hallazgo característico es la presencia de esteatosis microvesicular difusa

Los hepatocitos contienen pequeñas vacuolas lipídicas intracitoplasmáticas. Que a diferencia de la esteatosis macrovesicular: El núcleo permanece central.

La arquitectura hepática se conserva inicialmente.

Este patrón histológico es muy similar al observado en ciertos defectos hereditarios de la oxidación mitocondrial de ácidos grasos.

Pronóstico de la AFLP

Antes del reconocimiento moderno de la enfermedad, la mortalidad materna superaba el 70 %.

Actualmente, gracias al diagnóstico precoz y a la interrupción inmediata del embarazo cuando está indicada: La supervivencia materna ha mejorado notablemente.

La mortalidad fetal también ha disminuido de forma significativa.

No obstante, continúa siendo una enfermedad potencialmente letal que requiere manejo multidisciplinar en unidades especializadas.

2.-SÍNDROME HELLP

El síndrome HELLP constituye una de las complicaciones más graves de los trastornos hipertensivos del embarazo.

El acrónimo HELLP deriva de: Hemolysis (hemólisis)

Elevated Liver enzymes (elevación de enzimas hepáticas) y LP Low Platelets (trombocitopenia). Fue descrito por primera vez como una entidad clínica diferenciada dentro del espectro de la preeclampsia grave.

Aunque habitualmente se asocia a hipertensión arterial y proteinuria, algunas pacientes pueden presentar inicialmente manifestaciones atípicas, dificultando el diagnóstico.

El síndrome HELLP aparece aproximadamente en el 0,5–0,9 % de todos los embarazos.

Representa una complicación de la preeclampsia grave, de tal forma que entre un 10 y un 20 % de las pacientes con preeclampsia desarrollan HELLP.

Fisiopatología

La fisiopatología exacta del síndrome HELLP no está completamente esclarecida. Sin embargo, existe consenso en que la lesión endotelial generalizada desempeña un papel central.

La secuencia fisiopatológica incluye:

Una disfunción endotelial, esta alteración del endotelio vascular provoca:

- Vasoconstricción sistémica.
- Activación plaquetaria.
- Alteración de la coagulación.
- Formación de microtrombos.
- Microangiopatía trombótica

Los pequeños vasos sanguíneos desarrollan depósitos de fibrina. Como consecuencia los eritrocitos se fragmentan al atravesar los capilares. Aparecen esquistocitos en sangre periférica y se desarrolla anemia hemolítica microangiopática.

Esta hemólisis explica:

- Elevación de LDH.
- Incremento de bilirrubina indirecta.
- Descenso de la haptoglobina.
- Lesión hepática

La obstrucción microvascular hepática va a ocasionar:

- Isquemia sinusoidal.
- Necrosis hepatocelular focal.
- Hemorragias intrahepáticas.

Como resultado se elevan la AST, ALT y la LDH.

En los casos graves puede producirse:

Hematoma subcapsular hepático, que puede dar lugar a rotura hepática espontánea y hemoperitoneo masivo.

La activación continua del sistema de coagulación provoca un consumo acelerado de plaquetas. Provocando una trombocitopenia progresiva.

La cifra plaquetaria constituye uno de los principales indicadores de gravedad.

Anatomía patológica

Los hallazgos histológicos más característicos incluyen en el hígado:

- Necrosis periportal.
- Hemorragia sinusoidal.
- Depósitos de fibrina.
- Congestión vascular.

A diferencia del AFLP, la infiltración grasa microvesicular no suele ser predominante.

A nivel renal pueden observarse:

- Endoteliosis glomerular.
- Alteraciones microvasculares.
- Lesiones secundarias a hipoperfusión.

La placenta suele mostrar:

- Infartos placentarios.
- Trombosis vascular.
- Alteraciones de la perfusión útero-placentaria.

Estos cambios explican muchas de las complicaciones fetales asociadas.

Manifestaciones clínicas

Los síntomas suelen aparecer entre las semanas 27 y 37 de gestación, aunque también pueden desarrollarse en el puerperio inmediato.

Clínica:

El dolor abdominal es el síntoma predominante. Se localiza habitualmente en: Hipocondrio derecho y Epigastrio.

El dolor refleja la distensión de la cápsula hepática secundaria al edema y la congestión.

Las náuseas y vómitos, frecuentemente preceden a las alteraciones analíticas y pueden confundirse con trastornos digestivos banales.

La cefalea puede coexistir con:

Hipertensión arterial.
Preeclampsia grave.
Alteraciones neurológicas.
Malestar general

Desde el punto de vista analítico se caracteriza por:

LDH elevada.
Bilirrubina indirecta elevada.
Elevación de AST y ALT
Haptoglobina disminuida.
Esquistocitos en el frotis.

La LDH suele alcanzar valores muy superiores a los observados en otras enfermedades hepáticas gestacionales.

La **trombocitopenia** constituye uno de los criterios fundamentales del diagnóstico.

Cuanto menor es el recuento plaquetario: mayor es la gravedad, mayor es el riesgo hemorrágico y mayor es la probabilidad de complicaciones maternas.

Complicaciones maternas

Las complicaciones maternas pueden ser potencialmente mortales. Entre las más importantes destacan:

1.- Hematoma hepático subcapsular

Complicación rara pero extremadamente grave. que suele manifestarse con:

Dolor intenso en hipocondrio derecho.
Shock hemorrágico.
Inestabilidad hemodinámica.
Rotura hepática

Representa una emergencia quirúrgica.

La mortalidad materna continúa siendo elevada incluso en centros especializados.

2.-Coagulación intravascular diseminada (CID)

Puede desarrollarse como consecuencia de:

-La activación masiva de la coagulación.
-Consumo de factores hemostáticos.
-Insuficiencia renal aguda

Frecuentemente asociada a:

Hipoperfusión.
Microangiopatía.
CID.
Edema agudo de pulmón

3.- **Las alteraciones placentarias** incrementan el riesgo de:

Restricción del crecimiento fetal.
Desprendimiento prematuro de placenta.
Prematuridad.
Muerte fetal intrauterina.

Diagnóstico diferencial del AFLP y síndrome HELLP

Ambas entidades comparten la presencia de:

Dolor abdominal.
Náuseas.
Vómitos.
Elevación de transaminasas.
Trombocitopenia.

Sin embargo, existen diferencias relevantes.

Característica	AFLP	HELLP
Hipoglucemia	Frecuente	Rara
Ictericia	Frecuente	Menos frecuente
Encefalopatía	Puede aparecer	Inusual
Insuficiencia hepática	Más frecuente	Menos frecuente
Hemólisis microangiopática	Escasa	Característica
LDH muy elevada	Menos habitual	Muy frecuente
Hipertensión arterial	Variable	Habitual
Proteinuria	Variable	Habitual

3.- Hepatitis infecciosas en el embarazo:

La frecuencia de su aparición es muy variable y depende:

Del agente causal, de la región geográfica y del estado vacunal de la población.

Las hepatitis A, B, C y E constituyen las infecciones virales más relevantes durante la gestación.

La hepatitis E merece especial atención porque puede asociarse a insuficiencia hepática fulminante y elevadas tasas de mortalidad materna en mujeres embarazadas.

Las hepatitis infecciosas constituyen una causa importante de alteración hepática durante la gestación y deben incluirse siempre en el diagnóstico diferencial de las embarazadas que presentan:

- Ictericia.
- Elevación de transaminasas.
- Náuseas y vómitos persistentes.
- Dolor abdominal.
- Alteración de la coagulación.

A diferencia del AFLP y del síndrome HELLP, las hepatitis infecciosas no son enfermedades específicas del embarazo, aunque la gestación puede modificar su evolución clínica y pronóstico.

a) Hepatitis A

La hepatitis A se transmite principalmente por vía fecal-oral. La infección aguda suele ser autolimitada y rara vez progresa a insuficiencia hepática grave.

Las pacientes pueden presentar:

Fiebre, malestar general, náuseas y vómitos. Ictericia con coluria.

El diagnóstico se basa en la detección de Anticuerpos IgM anti-VHA. La elevación de las transaminasas suele ser marcada.

El tratamiento se basa fundamentalmente en medidas de soporte: Hidratación, corrección de alteraciones electrolíticas y la vigilancia clínica.

Suele tener un buen pronóstico y no suele ser necesaria ninguna intervención obstétrica específica.

b) Hepatitis B

La hepatitis B representa un problema relevante debido al riesgo de transmisión vertical.

La infección neonatal puede evolucionar hacia un cuadro de hepatitis crónica, cirrosis y carcinoma hepatocelular.

La evaluación incluye la determinación analítica de:

HBsAg.
HBeAg.
Carga viral (ADN-VHB).

El riesgo de transmisión materno-fetal es especialmente elevado cuando la madre presenta HBeAg positivo y alta carga viral.

La estrategia preventiva incluye la administración de Inmunoglobulina específica antihepatitis B. Y la vacunación neonatal inmediata.

La administración precoz tras el nacimiento reduce de forma drástica la transmisión vertical.

Las gestantes con cargas virales elevadas pueden beneficiarse de tratamiento antiviral durante el tercer trimestre para disminuir la transmisión perinatal.

c) Hepatitis C

La prevalencia de la hepatitis C ha aumentado en determinadas poblaciones debido al:

Consumo de drogas por vía intravenosa.
Exposición a sangre contaminada.
Procedimientos médicos previos.

El diagnóstico se realiza mediante la determinación de:
Anticuerpos anti-VHC.
ARN-VHC.

La mayoría de las gestantes permanecen asintomáticas de tal forma que las complicaciones hepáticas graves durante el embarazo son poco frecuentes.

Hay que prevenir la transmisión materno-fetal. El riesgo aumenta cuando: Existe elevada carga viral y la coexistencia con una infección por VIH.

El tratamiento se basa en los antivirales de acción directa, que han revolucionado el tratamiento de la hepatitis C, aunque su utilización durante el embarazo continúa siendo objeto de evaluación y no forma parte del manejo estándar en la mayoría de las guías.

d) Hepatitis E

Se trata de la hepatitis viral más peligrosa durante el embarazo, de aquí que merezca una consideración especial.

En mujeres no embarazadas suele cursar como una

hepatitis aguda autolimitada. Sin embargo, durante la gestación, especialmente en el tercer trimestre, puede adquirir una extraordinaria gravedad.

Diversos estudios han descrito tasas muy elevadas de mortalidad materna debido al desarrollo de una:

Insuficiencia hepática fulminante.
Coagulopatía severa.
Encefalopatía hepática.

La mortalidad es significativamente superior a la observada en la población general.

Los síntomas incluyen:

Ictericia intensa.
Náuseas.
Vómitos.
Dolor abdominal.
Malestar general.

La progresión hacia insuficiencia hepática puede ser rápida.

Entre las **complicaciones maternas** más graves destacan:

Encefalopatía hepática.
CID (coagulación intravascular diseminada).
Hemorragia obstétrica.
Fallo multiorgánico.
Muerte materna.

Entre las complicaciones fetales la infección se asocia con:

Prematuridad.
Restricción del crecimiento fetal.
Muerte fetal intrauterina.
Mortalidad neonatal.

El **diagnóstico** se basa en la determinación analítica de la serología específica y la detección molecular del virus.

No existe un **tratamiento** antiviral específico ampliamente establecido para la infección aguda durante el embarazo.

Por ello, el manejo se centra en medidas de soporte en cuidados intensivos, corrección de la coagulopatía y el tratamiento de las complicaciones.

Diferencias analíticas frente a AFLP y HELLP

Las hepatitis virales suelen presentar elevaciones muy marcadas de las transaminasas, superiores a las observadas en la AFLP y en el Sd. de HELLP

La hemólisis suele estar ausente y la trombocitopenia, cuando existe suele ser menos intensa que en el HELLP
La hipoglucemia es menos frecuente que en el AFLP

Diagnóstico diferencial

Ante una embarazada con ictericia y alteración hepática debe considerarse:

DIAGNÓSTICO	HALLAZGOS DOMINANTES
AFLP	Hipoglucemia, Insuficiencia hepática, coagulopatía
Sd. HELLP	Hemólisis, LDH elevada, trombocitopenia
HEPATITIS VIRAL	Transaminasas muy elevadas, serología positiva
COLESTASIS INTRAHEPÁTICA	Prurito Elevación Ac. biliares
LITIASIS BILIAR	Dolor cólico, Alt. ecográficas

Mensaje clínico esencial

La presencia de ictericia en el tercer trimestre exige una evaluación urgente.

Aunque AFLP, HELLP y hepatitis infecciosas pueden compartir síntomas iniciales, la identificación rápida de la causa subyacente es crucial para optimizar el pronóstico materno y fetal.

Manejo clínico, finalización del embarazo y cuidados intensivos de los trastornos hepáticos en el tercer trimestre de gestación

Las tres entidades analizadas (AFLP, síndrome HELLP y hepatitis infecciosas graves) comparten un aspecto fundamental:

El retraso diagnóstico aumenta significativamente la morbimortalidad maternal y fetal.

Por ello, toda embarazada en el tercer trimestre debe ser evaluada con carácter urgente si presenta:

- Ictericia.
- Dolor en hipocondrio derecho.
- Náuseas y vómitos persistentes.

- Alteración del estado general.
- Elevación de enzimas hepáticas.

La evaluación inicial debe incluir:

Evaluación clínica
Tensión arterial.
Frecuencia cardíaca.
Estado neurológico.
Balance hídrico.
Valoración obstétrica fetal.

Pedir una analítica urgente que debe incluir:

Hemograma completo.
Recuento plaquetario.
AST y ALT.
LDH.
Bilirrubina.
Glucemia.
Creatinina.
Urea.
Ácido úrico.
Estudio de coagulación.
Fibrinógeno.
Serologías virales.

Es necesario realizar:

Ecografía abdominal para valorar hígado y ecografía obstétrica con el fin de valorar el estado fetal

Según la situación clínica pueden añadirse otras técnicas diagnósticas.

En el manejo del síndrome HELLP

Las prioridades iniciales son:
Control de la hipertensión.
Prevención de convulsiones.
Corrección de alteraciones hematológicas.
Vigilancia fetal.

La administración del sulfato de magnesio constituye el tratamiento estándar para:

Prevención de eclampsia.
Protección neurológica materna.
Control tensional

Pueden emplearse:

Labetalol.
Nifedipino.
Hidralazina.

según los protocolos locales.

Cuando existe trombocitopenia grave o hemorragia pueden requerirse:

Concentrados de plaquetas.
Plasma fresco congelado.
Crioprecipitados.
Concentrados de hematíes.
Momento del parto en HELLP

La finalización del embarazo constituye el tratamiento definitivo.

En general:

≥ 34 semanas: Se recomienda finalizar la gestación tras la estabilización materna.

< 34 semanas: Puede considerarse una breve estabilización para:

Administrar corticoides fetales.
Optimizar las condiciones maternas.

Sin embargo, el deterioro clínico obliga frecuentemente a finalizar la gestación de forma inmediata.

En el manejo del AFLP

Una vez establecido el diagnóstico o una sospecha clínica sólida:

Debe plantearse la finalización urgente del embarazo.

La continuación de la gestación favorece la progresión del daño hepático.

Muchas pacientes requieren ingreso en UCI. Las medidas incluyen:

Corrección metabólica
Tratamiento de la hipoglucemia.
Corrección de alteraciones electrolíticas.
Soporte hepático
Monitorización estrecha.
Corrección de la coagulopatía.
Soporte renal

Cuando existe insuficiencia renal pueden ser necesarias:

Técnicas de depuración extracorpórea.
Hemodiálisis.
Tratamiento de la hemorragia

La coagulopatía puede requerir:

Plasma fresco congelado.
Crioprecipitados.
Concentrados plaquetarios.

Afortunadamente es infrecuente la necesidad de un trasplante hepático. No obstante, puede considerarse en casos excepcionales cuando se produce una:

Insuficiencia hepática irreversible.
Necrosis hepática masiva.
Fracaso de las medidas convencionales.

El manejo de las hepatitis infecciosas dependerá del agente causal.

En casos de **Hepatitis A** solo es necesario un tratamiento de soporte con medidas de hidratación y vigilancia clínica.

en los casos de **Hepatitis B** el objetivo es proteger a la madre y reducir la transmisión vertical.

Las pacientes con alta carga viral pueden requerir tratamiento antiviral durante la gestación.

En infecciones por **Hepatitis C** el manejo suele ser conservador durante el embarazo. La planificación terapéutica definitiva suele realizarse tras el parto.

En caso de Hepatitis E, las pacientes con formas graves pueden necesitar:

Ingreso en UCI.
Vigilancia neurológica.
Corrección de la coagulopatía.
Tratamiento del fallo multiorgánico.
Cuidados obstétricos y fetales

La vigilancia fetal debe incluir:

Registro cardiotocográfico.
Ecografía seriada.
Evaluación del crecimiento fetal.
Valoración del bienestar fetal.
Vía del parto

La vía de finalización debe individualizarse. El parto vaginal es posible cuando:

La situación materna es estable.
No existen contraindicaciones obstétricas.

La cesárea puede ser necesaria cuando:

Existe deterioro materno rápido.
Hay sufrimiento fetal.
Las condiciones obstétricas son desfavorables.
Los principales determinantes del **resultado perinatal** son:

Edad gestacional
Gravedad de la enfermedad materna
Rapidez del diagnóstico
Disponibilidad de cuidados neonatales

CONCLUSIONES

- La AFLP y el Sd. de HELLP son diagnósticos que deben considerarse de inmediato ante cualquier alteración hepática significativa en el tercer trimestre.
- La hipoglucemia, la insuficiencia hepática y la encefalopatía orientan especialmente hacia AFLP.
- La hemólisis microangiopática y la trombocitopenia severa son características del síndrome HELLP.
- Las hepatitis virales, especialmente la hepatitis E, forman parte esencial del diagnóstico diferencial.
- La finalización oportuna del embarazo sigue siendo la intervención más importante para mejorar el pronóstico materno y fetal en AFLP y HELLP.
- El abordaje multidisciplinar entre obstetras, hepatólogos, intensivistas, hematólogos y neonatólogos es clave para obtener los mejores resultados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ch'ng CL, Morgan M, Hainsworth I, Kingham JGC. Prospective study of liver dysfunction in pregnancy in Southwest Wales. Gut 2002;51:876–80. <https://doi.org/10.1136/GUT.51.6.876>
2. Ellington SR, Flowers L, Legardy-Williams JK, Jamieson DJ, Kourtis AP. Recent trends in hepatic diseases during pregnancy in the United States, 2002–2010. Am J Obstet Gynecol 2015;212:524.e1–7. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2014.10.1093>
3. Schutt VA, Minuk GY. Liver diseases unique to pregnancy. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2007;21:771–92. <https://doi.org/10.1016/j.BPG.2007.05.004>
4. Brady CW. Liver disease in pregnancy: What's new. Hepatol Commun 2020;4:145–56. <https://doi.org/10.1002/HEP4.1470>
5. Sasamori Y, Tanaka A, Ayabe T. Liver disease in pregnancy. Hepatol Res 2020;50:1015–23. <https://doi.org/10.1111/HEPR.13540>
6. Williamson C, Nana M, Poon L, Kupcinskas L,

- Painter R, Taliani G, et al. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of liver diseases in pregnancy. *J Hepatol* 2023;79(3):768–828.
7. Wong RC, Ellis CN. Physiologic skin changes in pregnancy. *J Am Acad Dermatol* 1984;10:929–40. [https://doi.org/10.1016/S0190-9622\(84\) 80305-9](https://doi.org/10.1016/S0190-9622(84) 80305-9)
8. Kasma JM, van den Anker J, Allegaert K, Dallmann A, Ahmadzia HK. Anatomical and physiological alterations of pregnancy. *J Pharmacokinet Pharmacodyn* 2020;47(4):271–85. <https://doi.org/10.1007/S10928-020 09677-1>
9. Lim E, Mouyis M, MacKillop L. Liver diseases in pregnancy. *Clin Med* 2021;21:e441–5. <https://doi.org/10.7861/CLINMED.2021-0497>
10. Nelson DB, Yost NP, Cunningham FG. Acute fatty liver of pregnancy: clinical outcomes and expected duration of recovery. *Am J Obstet Gynecol* 2013;209:456.e1–7. <https://doi.org/10.1016/J.AJOG.2013.07.006>
11. Gao Q, Qu X, Chen X, Zhang J, Liu F, Tian S, et al. Outcomes and risk factors of patients with acute fatty liver of pregnancy: a multicentre retrospective study. *Singapore Med J* 2018;59:425. <https://doi.org/10.11622/SMEDJ.2018001>
12. Fesenmeier MF, Coppage KH, Lambers DS, Barton JR, Sibai BM. Acute fatty liver of pregnancy in 3 tertiary care centers. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:1416–9. <https://doi.org/10.1016/J.AJOG.2004.12.035>
13. Vijay C, Thomas A, Mascarenhas AY, Ramesh N. Perinatal outcomes in patients with acute fatty liver of pregnancy. *J South Asian Feder Obstet Gynaecol* 2023;15:538–44. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10006 2271>
14. Naoum EE, Leffert LR, Chitilian HV, Gray KJ, Bateman BT. Acute fatty liver of pregnancy: pathophysiology, anesthetic implications, and obstetrical management. *Anesthesiology* 2019;130:446–61. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000002597>
15. Liu J, Ghaziani TT, Wolf JL. Acute fatty liver disease of pregnancy: updates in pathogenesis, diagnosis, and management. *Am J Gastroenterol* 2017;112:838–46. <https://doi.org/10.1038/AJG.2017.54>
16. Wen Chen K, Chia Yang C, Ming Li Y. Acute fatty liver of pregnancy in a woman with type 2 diabetes. *J Diabetes Metab* 2012;3(3). <https://doi.org/10.4172/2155-6156.1000185>
17. Li L, Huang D, Xu J, Li M, Zhao J, Shi Q, et al. The assessment in patients with acute fatty liver of pregnancy (AFLP) treated with plasma exchange: a cohort study of 298 patients. *BMC Pregnancy Childbirth* 2023;23:171. <https://doi.org/10.1186/S12884-023-05503-X>
18. Cacciola I, Scoglio R, Alibrandi A, Squadrito G, Raimondo G, Alibrando A, et al. Evaluation of liver enzyme levels and identification of asymptomatic liver disease patients in primary care. *Intern Emerg Med* 2017;12(2):181–6. <https://doi.org/10.1007/s11739-016-1535-2>
19. Innes AM, Seargeant LE, Balachandra K, Roe CR, Wanders RJA, Ruiter JPN, et al. Hepatic carnitine palmitoyltransferase I deficiency presenting as maternal illness in pregnancy. *Pediatr Res* 2000;47:43–5. <https://doi.org/10.1203/00006450-200001000-00010>
20. Matern D, Hart P, Murtha AP, Vockley J, Gregersen N, Millington DS, et al. Acute fatty liver of pregnancy associated with short-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency. *J Pediatr* 2001;138:585–8. <https://doi.org/10.1067/mpd.2001.111814>
21. Ijlst L, Oostheim W, Ruiter JPN, Wanders RJA. Molecular basis of long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency: identification of two new mutations. *J Inherit Metab Dis* 1997;20:420–2. <https://doi.org/10.1023/A: 1005310903004>
22. Qin X, Chen X, Yao L, Wang J, Lin L. Progress in the treatment of acute fatty liver of pregnancy and management of perioperative anesthesia review. *Gynecol Obstet Clin Med* 2023;3:82–7. <https://doi.org/10.1016/J.GOCM.2023.04.002>
23. Natarajan SK, Ibdah JA. Role of 3-hydroxy fatty acid-induced hepatic lipotoxicity in acute fatty liver of pregnancy. *Int J Mol Sci* 2018;19:322. <https://doi.org/10.3390/IJMS19010322>
24. Garcia-Romero CS, Guzman C, Cervantes A, Cerbon M. Liver disease in pregnancy: medical aspects and their implications for mother and child. *Ann Hepatol* 2019;18:553–62. <https://doi.org/10.1016/J.AOHEP.2019.04.009>
25. Minakami H, Morikawa M, Yamada T, Yamada T, Akaishi R, Nishida R. Differentiation of acute fatty liver of pregnancy from syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet counts. *J Obstet Gynaecol Res* 2014;40:641–9. <https://doi.org/10.1111/JOG.12282>
26. Ibdah JA, Bennett MJ, Rinaldo P, Zhao Y, Gibson B, Sims HF, et al. A fetal fatty-acid oxidation disorder as a cause of liver disease in pregnant women. *N Engl J Med* 1999;340(22):1723–31. <https://doi.org/10.1056/NEJM199906033402204>
27. Wilcken B, Leung KC, Hammond J, Wilcken B,

- Kamath R, Leonard JV. Pregnancy and fetal long-chain 3-hydroxyacyl coenzyme A dehydrogenase deficiency. *Lancet* 1993;341:407–8. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(93\)92993-4](https://doi.org/10.1016/0140-6736(93)92993-4)
28. Yang Z, Yamada J, Zhao Y, Strauss AW, Ibdah JA. Prospective screening for pediatric mitochondrial trifunctional protein defects in pregnancies complicated by liver disease. *JAMA* 2002;288:2163–6. <https://doi.org/10.1001/JAMA.288.17.2163>
29. Natarajan SK, Thangaraj KR, Eapen CE, Ramachandran A, Mukhopadhy A, Mathai M, et al. Liver injury in acute fatty liver of pregnancy: possible link to placental mitochondrial dysfunction and oxidative stress. *Hepatology* 2010;51:191–200. <https://doi.org/10.1002/HEP.23245>
30. Burroughs AK, Seong NGH, Dojcinov M, Scheuer PJ, Sherlock SV. Idiopathic acute fatty liver of pregnancy in 12 patients. *Q J Med* 1982;51:481–97. <https://doi.org/10.1093/OXFORDJOURNALS.QJMED.A067737>
31. Rolfes DB, Ishak KG. Acute fatty liver of pregnancy: a clinicopathologic study of 35 cases. *Hepatology* 1985;5:1149–58. <https://doi.org/10.1002/HEP.1840050615>
32. deOliveira CV, Moreira A, Baima JP, Franzoni L d C, Lima TB, Yamashiro F d S, et al. Acute fatty liver of pregnancy associated with severe acute pancreatitis: a case report. *World J Hepatol* 2014;6(7):527–31. <https://doi.org/10.4254/WJH.V6.I7.527>
33. Rajasri AG, Srestha R, Mitchell J. Acute fatty liver of pregnancy (AFLP)—an overview. *J Obstet Gynaecol Lahore* 2007;27:237–40. <https://doi.org/10.1080/01443610701194705>
34. Koyama Y, Brenner DA. Liver inflammation and fibrosis. *J Clin Invest* 2017;127:55–64. <https://doi.org/10.1172/JCI88881>
35. Li P, Chen Y, Zhang W, Yang H. CSOG MFM Committee guideline: clinical management guidelines for acute fatty liver of pregnancy in China (2021). 2025 The Author(s). The Obstetrician & Gynaecologist published by John Wiley & Sons Ltd on behalf of Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. 193 AFLP, HELLP syndrome and infectious hepatitis 17444667, 2025, 3, Downloaded from <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/tog.12989> by Spanish Cochrane National Provision (Ministerio de Sanidad), Wiley Online Library on [22/06/2026]. See the Terms and Conditions (<https://onlinelibrary.wiley.com/terms-and-conditions>) on Wiley Online Library for rules of use; OA articles are governed by the applicable Creative Commons License *Matern Fetal Med* 2021;3. <https://doi.org/10.1097/FM9.0000000000000121>
36. Knight M, Nelson-Piercy C, Kurinczuk JJ, Spark P, Brocklehurst P. A prospective national study of acute fatty liver of pregnancy in the UK. *Gut* 2008;57:951–6. <https://doi.org/10.1136/GUT.2008.148676>
37. Goel A, Jamwal KD, Ramachandran A, Balasubramanian KA, Eapen CE. Pregnancy-related liver disorders. *J Clin Exp Hepatol* 2014;4:151–62. <https://doi.org/10.1016/J.JCEH.2013.03.220>
38. Desai A, Seth D. Pregnancy-specific liver disorders: acute fatty liver. *Gastrointestinal and Liver Disorders in Women's Health*, Cham: Springer International Publishing, 2019. p. 289–300. https://doi.org/10.1007/978-3-030-25626-5_19
39. Rath W, Tsikouras P, Stelzl P. HELLP syndrome or acute fatty liver of pregnancy: a differential diagnostic challenge. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2020;80:499–507. <https://doi.org/10.1055/a-1091-8630>
40. Chen G, Huang K, Ji B, Chen C, Liu C, Wang X, et al. Acute fatty liver of pregnancy in a Chinese tertiary care center: a retrospective study. *Arch Gynecol Obstet* 2019;300:897–901. <https://doi.org/10.1007/S00404-019-05259-W>
41. Campillo B, Bernuau J, Witz MO, Lorphelin JM, Degott C, Rueff B, et al. Ultrasonography in acute fatty liver of pregnancy. *Ann Intern Med* 1986;105:383–4. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-105-3-383>
42. Xiong HF, Liu JY, Guo LM, Li XW. Acute fatty liver of pregnancy: over six months follow-up study of twenty-five patients. *World J Gastroenterol* 2015;21:1927. <https://doi.org/10.3748/WJG.V21.I6.1927>
43. Castro MA, Fassett MJ, Reynolds TB, Shaw KJ, Goodwin TM. Reversible peripartum liver failure: a new perspective on the diagnosis, treatment, and cause of acute fatty liver of pregnancy, based on 28 consecutive cases. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:389–95. [https://doi.org/10.1016/S0002-9378\(99\)70567-3](https://doi.org/10.1016/S0002-9378(99)70567-3)
44. Ramalingam K, Monga A. Obesity and pelvic floor dysfunction. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2015;29:541–7. <https://doi.org/10.1016/J.BPOBGYN.2015.02.002>
45. Riely CA, Latham PS, Romero R, Duffy TP. Acute fatty liver of pregnancy. A reassessment based on observations in nine patients. *Ann Intern Med* 1987;106:703–6. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-106-5-703>

46. Ch[^]atel P, Ronot M, Roux O, Bedossa P, Vilgrain V, Bernuau J, et al. Transient excess of liver fat detected by magnetic resonance imaging in women with acute fatty liver of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2016;214:127–9. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.09.067>
47. Vazquez-Rodriguez JG, Ortiz-Vargas VA, Diaz-Aguilar FA, Chable-Chan FG, Serrano-Rodriguez J, Arredondo-Andrade SA. Arterial blood gas parameters in pregnant patients with severe preeclampsia. *Cir Ginecol Obstet Mex* 2022;90:639–46. <https://doi.org/10.24245/GOM.V90I8.7796>
48. Komura A, Komatsu Y, Yamamoto T, Tsuchimochi S, Kurishita G, Yoshida M, et al. Acute fatty liver of pregnancy at 19 weeks and 0 days of gestation after prolonged hyperemesis gravidarum. *J Obstet Gynaecol Res* 2021;47:4467–71. <https://doi.org/10.1111/jog.15050>
49. Papafragkakis H, Singhal S, Anand S. Acute fatty liver of pregnancy. *South Med J* 2013;106:588–93. <https://doi.org/10.1097/SMJ.0000000000000007>
50. Verma D, Saab AM, Saab S, El-Kabany M. A systematic approach to pregnancy-specific liver disorders. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 2021;17:322–9.
51. Dwivedi S, Runmei M. Retrospective study of seven cases with acute fatty liver of pregnancy. *ISRN Obstet Gynecol* 2013;2013:1–7. <https://doi.org/10.1155/2013/730569>
52. Kantola T, Koivusalo AM, H€ockerstedt K, Isoniemi H. The effect of molecular adsorbent recirculating system treatment on survival, native liver recovery, and need for liver transplantation in acute liver failure patients. *Transpl Int* 2008;21:857–66. <https://doi.org/10.1111/j.1432-2277.2008.00698.x>
53. Spence D. Case report: anesthetic management of acute fatty liver of pregnancy in the postpartum period. *AANA J* 2010;78:223–8.
54. Zhou G, Zhang X, Ge S. Retrospective analysis of acute fatty liver of pregnancy: twenty-eight cases and discussion of anesthesia. *Gynecol Obstet Investig* 2013;76:83–9. <https://doi.org/10.1159/000351565>
55. Jokinen MJ, Neuvonen PJ, Lindgren L, H€ockerstedt K, Sjövall J, Breuer O, et al. Pharmacokinetics of ropivacaine in patients with chronic end-stage liver disease. *Anesthesiology* 2007;106:43–55. <https://doi.org/10.1097/00000542-200701000-00011>
56. Ye R, Mai Z, Pan X, Cai S, Deng L. Acute fatty liver of pregnancy causes severe acute pancreatitis and stillborn fetus: a case report. *Medicine* 2021;100:E25524. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000025524>
57. Mjahed K, Charra B, Hamoudi D, Noun M, Barrou L. Acute fatty liver of pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 2006;274:349–53. <https://doi.org/10.1007/S00404-006-0203-6>
58. Jwayyed SM, Blanda M, Kubina M. Acute fatty liver of pregnancy. *J Emerg Med* 1999;17:673–7. [https://doi.org/10.1016/S0736-4679\(99\)00063-3](https://doi.org/10.1016/S0736-4679(99)00063-3)
59. Ahmed T, Vogel A, Owens T, Hussain FN, Alawad M, Thung S, et al. Two DeLIVERies and a transplant: case report of acute fatty liver of pregnancy requiring liver transplant. *Clin Liver Dis (Hoboken)* 2023;22:233–7. <https://doi.org/10.1097/CLD.0000000000000095>
60. Jalil S, Elfeki MA, Kiefer MK, Kuo YF, Singal AK. Waitlist and posttransplant outcomes of pregnancy-related acute liver failure in the United States. *Liver Transpl* 2024;30:573–81. <https://doi.org/10.1097/LVT.0000000000000319>
61. Kushner T, Tholey D, Dodge J, Saberi B, Schiano T, Terrault N. Outcomes of liver transplantation for acute fatty liver disease of pregnancy. *Am J Transplant* 2019;19:2101–7. <https://doi.org/10.1111/AJT.15401>
62. Franco J, Newcomer J, Adams M, Saeian K. Auxiliary liver transplant in acute fatty liver of pregnancy. *Obstet Gynecol* 2000;95:1042.
63. O'Grady JG, Alexander GJM, Hayllar KM, Williams R. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology* 1989;97:439–45. [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(89\)90081-4](https://doi.org/10.1016/0016-5085(89)90081-4)
64. van Lieshout LCEW, Koek GH, Spaanderman MA, van Runnard Heimel PJ. Placenta derived factors involved in the pathogenesis of the liver in the syndrome of haemolysis, elevated liver enzymes and low platelets (HELLP): a review. *Pregnancy Hypertens* 2019;18:42–8. <https://doi.org/10.1016/J.PREGHY.2019.08.004>
65. Petca A, Miron BC, Pacu I, Dumitraşcu MC, Mehedinţu C, Şandru F, et al. nHELLP syndrome-holistic insight into pathophysiology. *Medicina (Kaunas)* 2022;58:326. <https://doi.org/10.3390/MEDICINA58020326>
66. Sibai BM, Ramadan MK, Usta I, Salama M, Mercer BM, Friedman SA. Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP syndrome). *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:1000–

6. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(93\)90043-I](https://doi.org/10.1016/0002-9378(93)90043-I)
67. Vigil-De Gracia P. Acute fatty liver and HELLP syndrome: two distinct pregnancy disorders. *Int J Gynaecol Obstet* 2001;73:215–20. [https://doi.org/10.1016/S0020-7292\(01\)00364-2](https://doi.org/10.1016/S0020-7292(01)00364-2)
68. NICE. Overview|hypertension in pregnancy: diagnosis and management| guidance|NICE. NICE Guidelines NG1332023.
69. Khalid F, Mahendraker N, Tonismae T. HELLP Syndrome. Bethesda, MD: StatPearls, 2023.
70. Gardikioti A, Venou TM, Gavriilaki E, Vetsiou E, Mavrikou I, Dinas K, et al. Molecular advances in preeclampsia and HELLP syndrome. *Int J Mol Sci* 2022;23:3851. <https://doi.org/10.3390/IJMS23073851>
71. Wallace K, Harris S, Addison A, Bean C. HELLP syndrome: pathophysiology and current therapies. *Curr Pharm Biotechnol* 2018;19:816–26. <https://doi.org/10.2174/1389201019666180712115215>
72. Erez O, Othman M, Rabinovich A, Leron E, Gotsch F, Thachil J. DIC in pregnancy—pathophysiology, clinical characteristics, diagnostic scores, and treatments. *J Blood Med* 2022;13:21–44. <https://doi.org/10.2147/JBM.S273047>
73. Kirkpatrick CA. The HELLP syndrome. *Acta Clin Belg* 2010;65:91–7. <https://doi.org/10.1179/ACB.2010.020>
74. Sibai BM. The HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets): much ado about nothing? *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:311–6. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(90\)90376-I](https://doi.org/10.1016/0002-9378(90)90376-I)
75. Haram K, Svendsen E, Abildgaard U. The HELLP syndrome: clinical issues and management. A review. *BMC Pregnancy Childbirth* 2009;9:8. <https://doi.org/10.1186/1471-2393-9-8>
76. Morrison MA, Chung Y, Heneghan MA. Managing hepatic complications of pregnancy: practical strategies for clinicians. *BMJ Open Gastroenterol* 2022;9:e000624. <https://doi.org/10.1136/BMJGAST-2021-000624>
77. Gestational hypertension and preeclampsia: ACOG practice bulletin, number 222. *Obstet Gynecol* 2020;135:E237–60. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000003891> 194 ©2025The Author(s). The Obstetrician & Gynaecologist published by John Wiley & Sons Ltd on behalf of Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Chilaka et al. 17444667, 2025, 3, Downloaded from <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/tog.12989> by Spanish Cochrane National Provision (Ministerio de Sanidad), Wiley Online Library on [22/06/2026]. See the Terms and Conditions (<https://onlinelibrary.wiley.com/terms-and-conditions>) on Wiley Online Library for rules of use; OA articles are governed by the applicable Creative Commons License
78. Baumwell S, Karumanchi SA. Pre-eclampsia: clinical manifestations and molecular mechanisms. *Nephron Clin Pract* 2007;106:c72–81. <https://doi.org/10.1159/000101801>
79. Cadoret F, Guerby P, Cavaignac-Vitalis M, Vayssiere C, Parant O, Vidal F. Expectant management in HELLP syndrome: predictive factors of disease evolution. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2021;34:4029–34. <https://doi.org/10.1080/14767058.2019.1702956>
80. Martin JN, Blake PG, Perry KG, McCaul JF, Hess WL, Martin RW. The natural history of HELLP syndrome: patterns of disease progression and regression. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164:1500–13. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(91\)91429-Z](https://doi.org/10.1016/0002-9378(91)91429-Z)
81. Mikolasevic I, Filipec-Kanizaj T, Jakopcic I, Majurec I, Brncic-Fischer A, Sobocan N, et al. Liver disease during pregnancy: a challenging clinical issue. *Med Sci Monit* 2018;24:4080–90. <https://doi.org/10.12659/MSM.907723>
82. Visser W, Wallenburg HCS. Temporising management of severe pre eclampsia with and without the HELLP syndrome. *BJOG* 1995;102:111–7. <https://doi.org/10.1111/J.1471-0528.1995.TB09062.X>
83. Cavaignac-Vitalis M, Vidal F, Simon-Toulza C, Boulot P, Guerby P, Chantalat E, et al. Conservative versus active management in HELLP syndrome: results from a cohort study. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2019;32:1769–75. <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1416604>
84. van Pampus MG, Wolf H, Westenberg SM, van der Post JAM, Bonsel GJ, Treffers PE. Maternal and perinatal outcome after expectant management of the HELLP syndrome compared with pre-eclampsia without HELLP syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998;76:31–6. [https://doi.org/10.1016/S0301-2115\(97\)00146-2](https://doi.org/10.1016/S0301-2115(97)00146-2)
85. van Pampus MG, Wolf H, Ilsen A, Treffers PE. Maternal outcome following temporizing management of the (H)ELLP syndrome. *Hypertens Pregnancy* 2000;19:211–20. <https://doi.org/10.1081/PRG-100100137>
86. Woudstra DM, Chandra S, Hofmeyr GJ, Dowswell T. Corticosteroids for HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets) syndrome in pregnancy.

- Cochrane Database Syst Rev 2010;9:CD008148. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008148.PUB2>
87. Sarkar M, Brady CW, Fleckenstein J, Forde KA, Khungar V, Molleston JP, et al. Reproductive health and liver disease: practice guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2021;73:318–65. <https://doi.org/10.1002/HEP.31559>
88. Shames BD, Fernandez LA, Sollinger HW, Chin LT, D'Alessandro AM, Knechtle SJ, et al. Liver transplantation for HELLP syndrome. *Liver Transpl* 2005;11:224–8. <https://doi.org/10.1002/LT.20285>
89. vanOostwaard MF, Langenveld J, Schuit E, Papatsonis DNM, Brown MA, Byaruhanga RN, et al. Recurrence of hypertensive disorders of pregnancy: an individual patient data metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2015;212:624.e1–624.e17. <https://doi.org/10.1016/J.AJOG.2015.01.009>
90. Hay JE. Liver disease in pregnancy. *Hepatology* 2008;47:1067–76. <https://doi.org/10.1002/hep.22130>
91. World Health Organization. Global Hepatitis Report 2017. Geneva: World Health Organization, 2017. <https://doi.org/10.1149/2.030203jes>
92. Chilaka VN, Konje JC. Viral hepatitis in pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2021;256:287–96. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2020.11.052>
93. Seifoleslami M. An update of the incidence of fulminant hepatitis due to viral agents during pregnancy. *Interv Med Appl Sci* 2018;10:210–2. <https://doi.org/10.1556/1646.10.2018.40>
94. Jaiswal SPB, Jain AK, Naik G, Soni N, Chitnis DS. Viral hepatitis during pregnancy. *Int J Gynecol Obstet* 2001;72:103–8. [https://doi.org/10.1016/S0020-7292\(00\)00264-2](https://doi.org/10.1016/S0020-7292(00)00264-2)
95. Jin H, Zhao Y, Zhang X, Wang B, Liu P. Case-fatality risk of pregnant women with acute viral hepatitis type E: a systematic review and meta analysis. *Epidemiol Infect* 2016;144:2098–106. <https://doi.org/10.1017/S0950268816000418>
96. Jilani N, Das BC, Husain SA, Baweja UK, Chattopadhyay D, Gupta RK, et al. Hepatitis E virus infection and fulminant hepatic failure during pregnancy. *J Gastroenterol Hepatol* 2007;22:676–82. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2007.04913.x>
97. Seto MT-Y, Cheung KW, Hung IFN. Management of viral hepatitis A, C, D and E in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2020;68:44–53. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2020.03.009>
98. World Health Organization [WHO]. Global Health Sector Strategy on Viral Hepatitis 2016–2021: Towards Ending Viral Hepatitis. Geneva: WHO, 2016.
99. Elinav E, Ben-Dov IZ, Shapira Y, Daudi N, Adler R, Shouval D, et al. Acute hepatitis A infection in pregnancy is associated with high rates of gestational complications and preterm labor. *Gastroenterology* 2006;130:1129–34. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2006.01.007>
100. Erkan T, Kutlu T, Cullu F, Tümay GT. A case of vertical transmission of hepatitis A virus infection. *Acta Paediatr* 1998;87:1008–9. <https://doi.org/10.1080/080352598750031725>
101. Renge RL, Dani VS, Chitambar SD, Arankalle VA. Vertical transmission of hepatitis A. *Indian J Pediatr* 2002;69:535–6. <https://doi.org/10.1007/BF02722662>
102. McDuffie RS, Bader T. Fetal meconium peritonitis after maternal hepatitis A. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:1031–2. [https://doi.org/10.1016/S0002-9378\(99\)70678-2](https://doi.org/10.1016/S0002-9378(99)70678-2)
103. Leikin E, Lysikiewicz A, Garry D, Tejani N. Intrauterine transmission of hepatitis A virus. *Obstet Gynecol* 1996;88:690–1. [https://doi.org/10.1016/0029-7844\(96\)00259-1](https://doi.org/10.1016/0029-7844(96)00259-1)
104. Simsek Y, Isik B, Karaer A, Celik O, Kutlu R, Aydin NE, et al. Fulminant hepatitis A infection in second trimester of pregnancy requiring living donor liver transplantation. *J Obstet Gynaecol Res* 2012;38:745–8. <https://doi.org/10.1111/j.1447-0756.2011.01757.x>
105. Fiore AE, Wasley A, Bell BP. Prevention of hepatitis A through active or passive immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2006;55:1–23.
106. Daudi N, Shouval D, Stein-Zamir C, Ackerman Z. Breastmilk hepatitis A virus RNA in nursing mothers with acute hepatitis A virus infection. *Breastfeed Med* 2012;7:313–5. <https://doi.org/10.1089/bfm.2011.0084>
107. Terrault NA, Levy MT, Cheung KW, Jourdain G. Viral hepatitis and pregnancy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2020;18:117–30. <https://doi.org/10.1038/s41575-020-00361-w>
108. Han YT, Sun C, Liu CX, Xie SS, Xiao D, Liu L, et al. Clinical features and outcome of acute hepatitis B in pregnancy. *BMC Infect Dis* 2014;14:368. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-14-368>
109. Kimmich N, Dutkowski P, Kröhenmann F, Meullhaupt B, Zimmermann R, Ochslein-Köhl

- N. Liver transplantation during pregnancy for acute liver failure due to HBV infection: a case report. *Case Rep Obstet Gynecol* 2013;2013:1–5. <https://doi.org/10.1155/2013/356560>
110. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology* 2018;67:1560–99. <https://doi.org/10.1002/hep.29800>
111. Kushner T, Sarkar M. Chronic hepatitis B in pregnancy. *Clin Liver Dis (Hoboken)* 2018;12:24–8. <https://doi.org/10.1002/cld.727>
112. Tse KY, Lai FH, Lao T. The impact of maternal HBsAg carrier status on pregnancy outcomes: a case-control study. *J Hepatol* 2005;43:771–5. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2005.05.023>
113. Shaheen AAM, Myers RP. The outcomes of pregnancy in patients with ncirrrosis: a population-based study. *Liver Int* 2010;30:275–83. <https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2009.02153.x>
114. Dunkelberg JC, Berkley EMF, Thiel KW, Leslie KK. Hepatitis B and C in pregnancy: a review and recommendations for care. *J Perinatol* 2014;34:882–91. <https://doi.org/10.1038/jp.2014.167>
115. Lampertico P, Agarwal K, Berg T, Buti M, Janssen HLA, Papatheodoridis G, et al. EASL 2017 clinical practice guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2017;67:370–98. <https://doi.org/10.1016/J.JHEP.2017.03.021>
116. World Health Organization. Prevention of Mother-to-Child Transmission of Hepatitis B Virus: Guidelines on Antiviral Prophylaxis in Pregnancy. Geneva: World Health Organization, 2020.
117. Visvanathan K, Dusheiko G, Giles M, Wong ML, Phung N, Walker S, et al. Managing HBV in pregnancy. Prevention, prophylaxis, treatment and follow-up: position paper produced by Australian, UK and New Zealand key opinion leaders. *Gut* 2016;65:340–50. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-310317>
118. Grebely J, Larney S, Peacock A, Colledge S, Leung J, Hickman M, et al. Global, regional, and country-level estimates of hepatitis C infection among people who have recently injected drugs. *Addiction* 2019;114:150–66. <https://doi.org/10.1111/add.14393> 2025 The Author(s). The Obstetrician & Gynaecologist published by John Wiley & Sons Ltd on behalf of Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. 195 AFLP, HELLP syndrome and infectious hepatitis 17444667, 2025, 3, Downloaded from <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/tog.12989> by Spanish Cochrane National Provision (Ministerio de Sanidad), Wiley Online Library on [22/06/2026]. See the Terms and Conditions (<https://onlinelibrary.wiley.com/terms-and-conditions>) on Wiley Online Library for rules of use; OA articles are governed by the applicable Creative Commons License
119. WHO. Hepatitis C. Fact Sheet No. 164. Geneva: World Health Organization Media Centre, 2018.
120. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, Di Bisceglie AM, Reddy KR, Bzowej NH, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011;364:2405–16. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1012912>
121. Connell LE, Salihu HM, Salemi JL, August EM, Weldeselasse H, Mbah AK. Maternal hepatitis B and hepatitis C carrier status and perinatal outcomes. *Liver Int* 2011;31:1163–70. <https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2011.02556.x>
122. World Health Organization. Global Hepatitis Report, 2017. Geneva: Global Hepatitis Programme, 2017.
123. Hughes BL, Page CM, Kuller JA. Hepatitis C in pregnancy: screening, treatment, and management. *Am J Obstet Gynecol* 2017;217:B2–B12. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.07.039>
124. LeCampion A, Larouche A, Fauteux-Daniel S, Soudeyns H. Pathogenesis of hepatitis C during pregnancy and childhood. *Viruses* 2012;4:3531–50. <https://doi.org/10.3390/v4123531>
125. Papatheodoridis GV, Hatzakis A, Cholongitas E, Baptista-Leite R, Baskozos I, Chhatwal J, et al. Hepatitis C: the beginning of the end-key elements for successful European and national strategies to eliminate HCV in Europe. *J Viral Hepat* 2018;25:6–17. <https://doi.org/10.1111/jvh.12875>
126. Martinello M, Hajarizadeh B, Grebely J, Dore GJ, Matthews GV. Management of acute HCV infection in the era of direct-acting antiviral therapy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2018;15:412–24. <https://doi.org/10.1038/s41575-018-0026-5>
127. Tovo PA, Newell ML, Coll O, de Tejada BM, Lanari M, Bosi I, et al. Effects of mode of delivery and infant feeding on the risk of mother-to-child transmission of hepatitis C virus: European Paediatric Hepatitis C Virus Network. *Br J Obstet Gynaecol* 2001;108:371–7. [https://doi.org/10.1016/S0306-5456\(00\)00088-7](https://doi.org/10.1016/S0306-5456(00)00088-7)
128. Zanetti AR, Tanzi E, Newell ML. Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. *J Hepatol Suppl* 1999;31:96–100. [https://doi.org/10.1016/s0168-8278\(99\)80383-3](https://doi.org/10.1016/s0168-8278(99)80383-3)
129. Cottrell EB, Chou R, Wasson N, Rahman B,

- Guisse JM. Reducing risk for mother-to-infant transmission of hepatitis C virus: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2013;158:109–13. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-158-2> 201301150-00575
130. Rizzetto M, Canese MG, Arico S, Crivelli O, Trepo C, Bonino F, et al. Immunofluorescence detection of new antigen-antibody system (d/anti-d) associated to hepatitis B virus in liver and in serum of HBsAg carriers. *Gut* 1977;18:997–1003. <https://doi.org/10.1136/gut.18.12.997>
131. World Health Organisation (WHO). Hepatitis D key facts 2020. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-d>
132. Stockdale AJ, Kreuels B, Henrion MYR, Giorgi E, Kyomuhangi I, de Martel C, et al. The global prevalence of hepatitis D virus infection: systematic review and meta-analysis. *J Hepatol* 2020;73:523–32. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.04.008>
133. Ricco G, Popa DC, Cavallone D, Iacob S, Salvati A, Tabacelia D, et al. Quantification of serum markers of hepatitis B (HBV) and Delta virus (HDV) infections in patients with chronic HDV infection. *J Viral Hepat* 2018;25:911–9. <https://doi.org/10.1111/jvh.12895>
134. Cheung KW, Seto MTY, Kan ASY, Wong D, Kou KO, So PL, et al. Immunoprophylaxis failure of infants born to hepatitis B carrier mothers following routine vaccination. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018;16:144–5. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2017.07.013>
135. Khuroo MS, Khuroo MS. Hepatitis E: an emerging global disease—from discovery towards control and cure. *J Viral Hepat* 2016;23:68–79. <https://doi.org/10.1111/jvh.12445>
136. World Health Organization [WHO]. WHO|Hepatitis E Position Paper. Geneva: WHO, 2019.
137. Zaki MES, El Aal AA, Badawy A, El-Deeb DR, El-Kheir NYA. Clinicolaboratory study of mother-to-neonate transmission of hepatitis E virus in Egypt. *Am J Clin Pathol* 2013;140:721–6. <https://doi.org/10.1309/AJCPT55TDMJNPLL>
138. Berglöv A, Hallager S, Weis N. Hepatitis E during pregnancy: maternal and foetal case-fatality rates and adverse outcomes—a systematic review. *J Viral Hepat* 2019;26:1240–8. <https://doi.org/10.1111/jvh.13129>
139. Aggarwal R, Krawczynski K. Hepatitis E: an overview and recent advances in clinical and laboratory research. *J Gastroenterol Hepatol* 2000;15:9–20. <https://doi.org/10.1046/j.1440-1746.2000.02006.x>
140. Kumar A, Sharma S, Kar P, Agarwal S, Ramji S, Husain SA, et al. Impact of maternal nutrition in hepatitis E infection in pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 2017;296:885–95. <https://doi.org/10.1007/s00404-017-4501-y>
141. Kinast V, Burkard TL, Todt D, Steinmann E. Hepatitis E virus drug development. *Viruses* 2019;11(6):485. <https://doi.org/10.3390/v11060485>
142. Rivero-Juarez A, Frias M, Rodriguez-Cano D, Cuenca-Lopez F, Rivero A. Isolation of hepatitis E virus from breast milk during acute infection. *Clin Infect Dis* 2016;62:1464. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw186>

Save the date
24 de septiembre
2026



VII Jornadas en Salud Postreproductiva de la Mujer

Dra. Carmen Pingarrón



Hotel Rafael Atocha • **Madrid**



GINEP

15^a REUNIÓN CIENTÍFICA DE **GINECOLOGÍA PRIVADA**

I E D I C I Ó N I N T E R N A C I O N A L

UAX Málaga · 12 y 13 de noviembre · 2026

www.ginep.es

TRIBUNA HUMANÍSTICA

MARÍA LUISA DE ORLEANS: UNA ESTERILIDAD ATRIBUIDA, UN ENVENENAMIENTO IMAGINADO

MARIA LUISA OF ORLEANS: AN ATTRIBUTED STERILITY, AN IMAGINED POISONING

La Historia fue injusta con María Luisa de Orleans (figura 1) primera esposa de Carlos II “*El Hechizado*” (figura 2) último monarca de la casa de los Austrias en España. Durante más de tres siglos dos leyendas marcaron a esta reina consorte de España: ser estéril y morir envenenada. La investigación histórica moderna y la revisión médica de los hechos permiten hoy contemplar su figura con una mirada diferente.



Figura 1. Maria Luisa de Orleans



Figura 2. Carlos II "el Hechizado"

Nacida en Saint-Cloud en 1662, hija de Felipe de Orleans y de Enriqueta Ana Estuardo, creció en el refinado ambiente del Palacio de Versalles (figura 3). Cuando en 1679 cruzó la frontera para convertirse en reina de España apenas había dejado atrás la adolescencia. Era guapa o al menos por las descripciones y retratos que nos han dejado así lo parece. Estatura media-alta, cabello castaño claro, ojos grandes azules y tez muy blanca característica apreciada en la aristocracia francesa del siglo XVII. Su marido era todo lo contrario. Feo y enfermizo. Estatura más bien baja, cabeza grande rostro alargado con el característico “*labio austriaco*” extremadamente pronunciado sobre un prognatismo, es decir una mandíbula inferior proyectada más allá del maxilar superior, típica también de los Austrias. Lengua globulosa con dificultad para cerrar la boca y problemas de articulación del habla. Desde el punto de vista médico, muchos investigadores consideran que padecía un conjunto de alteraciones derivadas de la extraordinaria endogamia de la Casa de Austria. Su coeficiente de consanguinidad ha sido calculado entre los más altos conocidos para una dinastía reinante europea.



Figura 3. Palacio de Versalles

Sin embargo, la imagen caricaturesca que durante siglos se difundió de él no es del todo justa. Testimonios personales hablan también de un hombre afable y bondadoso, aunque intelectualmente limitado por sus problemas de salud. Cuando María Luisa de Orleans llegó desde Versalles, el último Austria encontró quizá por primera vez algo que rara vez había conocido: afecto.

La corte madrileña de los Austrias era el reverso de la francesa: sombría y rígida. Nada de trajes vistosos, ni de bailes, ni de los paseos a caballo de Versalles, a los que María Luisa era tan aficionada. Dejaba atrás su patria para convertirse en instrumento de la diplomacia europea.

Contra lo que cabría esperar de un matrimonio concertado por razones políticas, entre ella y Carlos II nació una relación de afecto sincero. Diversos testimonios diplomáticos contemporáneos reflejan el cariño que el monarca profesaba a su esposa. Para un rey marcado por la enfermedad, la fragilidad física y la soledad, aquella joven francesa representó probablemente uno de los pocos refugios emocionales de su vida.

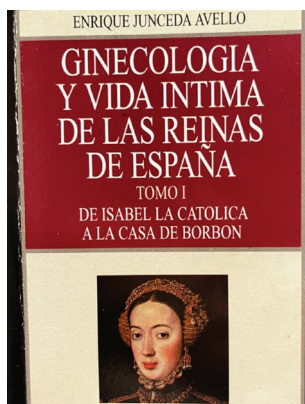


Figura 4. Ginecología y vida íntima de las reinas de España

Pero sobre el matrimonio pesaba una exigencia implacable: proporcionar un heredero a la Monarquía Hispánica.

Médicos, confesores, embajadores y cortesanos observaban obsesivamente el vientre de la reina. Se enteraban todos de los retrasos de la regla de María Luisa que celebraban con euforia para caer en la decepción cuando la sangre menstrual hacía su aparición. La ausencia de descendencia terminó convirtiéndose en un problema de Estado. Y, como tantas veces ha sucedido en la Historia, la culpa recayó sobre la mujer.

Sin embargo, los trabajos del doctor Enrique Junceda Avello, (figura 4) junto con posteriores revisiones médico-históricas, obligan a replantear aquella interpretación. Las descripciones anatómicas realizadas tras la muerte de Carlos II y los estudios modernos sobre las consecuencias de la extrema consanguinidad de la Casa de Austria sugieren que la fertilidad del monarca pudo encontrarse gravemente comprometida.



Figura 5. Mariana de Neoburgo

La diferencia entre impotencia e infertilidad resulta aquí esencial. Carlos II pudo haber mantenido relaciones conyugales y, al mismo tiempo, presentar una capacidad reproductiva muy limitada. Los hechos históricos son elocuentes: diez años de matrimonio con María Luisa de Orleans y posteriormente otros diez años con Mariana de Neoburgo (figura 5) concluyeron sin descendencia alguna.

Mientras toda una nación observaba a la reina en busca de un embarazo que nunca llegaba, quizá el verdadero problema residía en el propio organismo del rey. La Medicina moderna invita así a absolver a María Luisa de una acusación que pesó injustamente sobre su memoria durante generaciones.

La segunda leyenda fue todavía más novelesca.

El 12 de febrero de 1689 María Luisa falleció con apenas veintiséis años. La rapidez del desenlace, su juventud y las tensiones políticas del momento alimentaron inmediatamente rumores de envenenamiento. La imaginación colectiva prefirió la conspiración a la enfermedad. Durante siglos la reina fue presentada como víctima de oscuros intereses palaciegos. Del análisis de la historia clínica podemos extraer un cuadro caracterizado por dolor abdominal intenso, vómitos y rápido deterioro general. Encaja todo con una apendicitis perforada con peritonitis, o de algún otro proceso abdominal agudo, más que con un envenenamiento deliberado, que sería lento y de evolución más prolongada.

María Luisa no fue la reina estéril que condenó a una dinastía. Tampoco la víctima demostrada de un asesinato político. Fue una mujer joven, arrancada de Versalles por la razón de Estado, obligada a vivir bajo la mirada permanente de toda Europa y sometida a una presión que pocas personas podrían soportar.

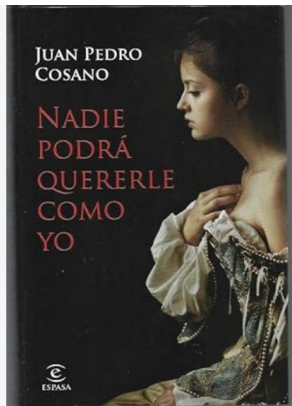


Figura 6. Nadie podrá quererle como yo

En los últimos años, la figura de María Luisa de Orleans ha encontrado un brillante intérprete literario en Juan Pedro Cosano. Su novela (figura 6) *“Nadie podrá quererle como yo”* —frase que la tradición atribuye a la reina en su lecho de muerte mientras sostenía la mano de Carlos II— ha contribuido a rescatarla del olvido. Hay una dama oculta tras el personaje, una joven arrancada de su mundo, una esposa que encontró afecto donde otros sólo veían interés dinástico y una reina que cargó durante años con una culpa que probablemente no se le puede atribuir.

Los historiadores reconstruyen los hechos. Los médicos intentamos comprender las enfermedades y los novelistas fantasean y devuelven alma a quienes la Historia trató como meros protagonistas suyos. Más de tres siglos después, volvamos a mirarla con comprensión. Detrás de la reina existía simplemente una mujer. Que amó, sufrió y murió demasiado pronto.

JM BAJO ARENAS

VI Congreso de la Sociedad Madrileña de **GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA**



21 y 22 de octubre • Universidad Complutense de Madrid

Punto de encuentro de ginecólogos de Madrid:
Somos Comunidad

OPINIÓN

El impacto de la menopausia en la sexualidad femenina

IV Encuentro de sexualidad y menopausia

Rosario Castaño (1)

Los profesionales de la salud valoramos especialmente los espacios de formación continuada, ya que nos permiten ampliar nuestros conocimientos y mejorar nuestra comprensión tanto de las enfermedades como de las personas que las padecen. Cada paciente llega a consulta con una historia única, acompañada de síntomas, preocupaciones y necesidades que requieren una escucha atenta, empática y respetuosa. En un contexto en el que las nuevas tecnologías pueden transmitir una imagen más distante de la atención sanitaria, la medicina humanista resulta más necesaria que nunca.

Con esta filosofía, la Unidad de Sexología de Clínica Palacios organizó, bajo la coordinación de Ricardo Gallego, y Rosario Castaño, un año más, el IV Encuentro de Sexualidad y Salud de la Mujer, centrado en el impacto de la menopausia sobre la sexualidad femenina, un tema cada vez más presente en las consultas especializadas.

El encuentro contó con la participación del Dr. Ricardo Gallego (2), quien abordó las repercusiones de la menopausia sobre la sexualidad. La Dra. Sonia Sánchez (3) analizó los síntomas vasomotores y su influencia en la calidad de vida. Por su parte, la Dra. María Sánchez (4) expuso las implicaciones del síndrome genitourinario de la menopausia sobre la salud sexual, mientras que la Dra. Mariella Lilue (5) centró su intervención en la ansiedad y su impacto durante esta etapa vital.

La jornada estuvo dirigida a profesionales de la ginecología, enfermería, matronas, psicología y sexología. Se desarrolló en formato de taller participativo, favoreciendo el intercambio de experiencias, el debate y la reflexión conjunta. La participación de los asistentes enriqueció el encuentro y permitió una aproximación más práctica a los retos que plantea la atención integral de las mujeres en la menopausia.

Durante las diferentes intervenciones se puso de manifiesto que el deseo sexual, al igual que el deseo de vivir y disfrutar, puede verse influido por múltiples factores físicos, psicológicos y relacionales. Por ello, resulta fundamental realizar una valoración individualizada que permita identificar las causas concretas de cada problema y ofrecer soluciones adaptadas a las necesidades de cada mujer.

Los síntomas vasomotores continúan siendo una de las manifestaciones más frecuentes de la menopausia. Sin embargo, sus consecuencias van mucho más allá de los sofocos; La alteración de la termorregulación suele acompañarse de trastornos del sueño, fatiga, dificultades de concentración, cambios emocionales y un aumento del riesgo cardiovascular, factores que pueden afectar significativamente al bienestar y a la vida sexual.

Asimismo, la denominada niebla mental, el insomnio, los cambios corporales y el aumento de peso pueden generar una mayor sensación de vulnerabilidad. Muchas mujeres refieren dificultades para reconocerse en esta nueva etapa, lo que repercute tanto en la autoestima como en las relaciones de pareja.

Uno de los mensajes más relevantes del encuentro fue la necesidad de desmontar algunos mitos que todavía rodean a la menopausia y la sexualidad. La disminución del deseo sexual no siempre responde a causas psicológicas complejas. En muchos casos, síntomas como el síndrome genitourinario de la menopausia, la coitalgia o el malestar asociado a las relaciones sexuales pueden explicar la pérdida de interés sexual y ser susceptibles de tratamiento eficaz.

La ansiedad también ocupa un lugar destacado entre las preocupaciones expresadas por las pacientes. Junto a ella aparecen inquietudes relacionadas con la imagen corporal, el aumento de peso, la pérdida de masa muscular o las dificultades de concentración, aspectos que repercuten directamente en la calidad de vida y en la vivencia de la sexualidad.

Afortunadamente, los profesionales disponemos hoy de múltiples herramientas diagnósticas y terapéuticas para abordar estas situaciones. El objetivo no es únicamente aliviar síntomas, sino mejorar el bienestar integral de las mujeres y ayudarles a vivir esta etapa con salud, confianza y calidad de vida.

En conclusión, la menopausia no supone el final de la sexualidad, sino una etapa de transformación que requiere información, acompañamiento y una atención sanitaria integral. Encuentros como este contribuyen a actualizar conocimientos, compartir experiencias y seguir avanzando hacia una atención más humana, personalizada y centrada en las necesidades reales de las mujeres.

1. Rosario Castaño, psicóloga clínica, sexóloga, y psicoterapeuta relacional. coautora del libro Terapia sexual relacional. col. Pensamiento Relacional. vol. 4 ed. Ágora (2022)
2. Ricardo Gallego; médico de familia, sexólogo y psicoterapeuta psicodinámico. Coautor del libro Terapia sexual relacional. col. Pensamiento Relacional. vol. 4. Ed. Ágora (2022)
3. Sonia Sánchez, ginecóloga experta en Menopausia; coordinadora del ASSIR Dr. Robert Badalona. Profesora asociada de la Universidad Autónoma de Barcelona
4. María Sánchez, Médica ginecóloga, máster en Menopausia y sexología médica; jefa de la Unidad de sexología en Menoclínica.
5. Mariella lilue, Ginecóloga, experta en menopausia por la UAX y AEEM; directora media de Clínica Palacios Madrid; coordinadora del grupo de riesgo cardiovascular y metabólico de la AEEM.