

Asma y embarazo

Asthma and pregnancy

Gabriela Andrea Rosenberg

Médica Especialista en Asma, Alergia e Inmunología Clínica. Servicio de Asma, Alergia e Inmunología Clínica. Hospital de Clínicas "Pte. Dr. Nicolás Avellaneda". San Miguel de Tucumán, Tucumán.

Correspondencia: Dra. Gabriela Rosenberg. E-mail: gaba33200@yahoo.com.ar

ARCHIVOS DE ALERGI A E INMUNOLOGÍA CLÍNICA 2007;38(2):00-00

Resumen

El asma bronquial durante el embarazo se relaciona con diferentes enfermedades y efectos adversos para el producto de la gestación. En esta revisión se analiza el impacto que tiene el asma durante el embarazo, tanto para la madre como para el producto, y la medicación adecuada y de menor riesgo para ser utilizada durante este período. Es importante destacar que el peligro de resultados adversos para el producto de la gestación se relaciona con el padecimiento de asma moderado y severo, el feto femenino, las exacerbaciones agudas y la falta de medicación. El asma, debe ser tratada durante la gestación, para beneficio de la madre y el feto, ya que el uso de medicación disminuye el riesgo de resultados adversos. Los fármacos de primera línea, propuestos en las guías realizadas por entidades científicas reconocidas, son los corticoides inhalatorios y $\beta 2$ agonistas, que, junto con la educación de la paciente, deben constituir los pilares del tratamiento.

Palabras clave: asma, embarazo, feto, corticoides, pretérmino, $\beta 2$ -agonistas.

Abstract

Asthma during pregnancy is related with different maternal morbidities and pregnancy product adverse outcomes. This revision of literature analyze the impact of asthma in pregnancy and the treatment that should be used in this period with lowest risk and better benefits for mother and fetus. It is important to emphasize that the risks of adverse outcome has been related to the moderate and severe asthma condition, the presence of female fetus, acute exacerbations, and inadequate or absence of medications used for asthma treatment. Asthma should be treated during pregnancy, with mother and fetus benefits because the use of medications decreases the risk of adverse outcomes. The first line medications indicated by guidelines are $\beta 2$ -agonist and inhaled corticosteroids added to patient's education, should be the basement of asthma treatment.

Keywords: asthma, pregnancy, fetus, corticosteroids, preterm delivery, $\beta 2$ -agonists.

Introducción

Al asma durante el embarazo se lo relaciona con distintas morbilidades maternas y con resultados adversos del producto de la gestación. La gran cantidad de estudios realizados sobre la relación asma-embarazo-producto no siempre aporta datos coincidentes. Probablemente, ello se deba al elevado número de factores de confusión (raza, peso, comorbilidades, tiempo de gestación, nivel socioeconómico, etc.) y la introducción de sesgos en el diseño de los estudios. Por otro lado, los datos relacionados con los fármacos se obtienen generalmente a través de estudios retrospectivos-prospectivos para evitar la posibilidad de provocar malformaciones congénitas. Esos estudios, al no ser aleatorizados, ciegos o controlados, no constituyen la mejor manera de evaluar las drogas.

En esta revisión se han priorizado los estudios cuyos resultados se repiten con mayor frecuencia, relegando aquellos datos o resultados de menor prevalencia y/o aquellos de aparición ocasional.

Las modificaciones propias del embarazo normal para permitir el desarrollo fetal determinan procesos que involucran cambios estructurales, hormonales e inmunológicos. En el caso de la embarazada asmática (EA), se deben agregar las modificaciones generadas por el asma, la medicación utilizada para

su tratamiento, las posibles comorbilidades asociadas y las situaciones propias de la paciente, como edad, peso, etc.

Si bien se asocia al asma con distintos efectos adversos tanto para la madre como para el feto, no se ha podido determinar en forma categórica las causas específicas que determinan estos hechos. En esta revisión se abordará la forma en que el asma afecta al embarazo, las modificaciones del embarazo en relación al asma, la medicación usada para el tratamiento del asma y sus efectos tanto en la madre como en el producto de la gestación.

Epidemiología

La incidencia y la prevalencia del asma en la población general aumentan año tras año, especialmente en los países industrializados, y las embarazadas no representan una excepción. Recientes estimaciones en EE.UU. establecen que, entre 1997 y 2001, el 8% de las embarazadas ha tenido asma [1]. Un estudio australiano encontró que el 12% de las embarazadas había padecido asma actual y el 9% había sufrido exacerbaciones o usado medicación para el asma durante el embarazo [2]. Se estima que entre el 4 y el 7% de las EA usan drogas para el asma durante el embarazo [3].

Efecto del asma sobre el producto de la gestación y la embarazada asmática

Diferentes estudios efectuados sobre la población de EA y el producto de la gestación permitieron observar la presencia de los siguientes resultados adversos en la EA: trabajo de parto prematuro, preeclampsia, eclampsia, hipertensión inducida por el embarazo (HIE), diabetes gestacional, hemorragias antes y después del parto [4,5], desprendimiento prematuro de membranas [6], corioamnionitis y oligoamnios. Wen y cols. [6] observaron que la cesárea y las tres últimas patologías mencionadas son más frecuentes en las embarazadas adolescentes que en las embarazadas adultas, y relacionaron estos hallazgos principalmente con la edad y no con la presencia de asma.

Los resultados adversos en el producto de la gestación son bajo peso al nacer (BPN), prematuridad, retraso del crecimiento intrauterino (RCIU), malformaciones congénitas, hiperbilirrubinemia y muerte fetal. Los hallazgos descriptos con más frecuencia son BPN, prematuridad, trabajo de parto prematuro y preeclampsia. La Tabla 1 muestra estudios realizados en donde se evalúa la relación entre EA y efectos adversos de la medicación.

Cambios fisiológicos y fisiopatológicos en las embarazadas asmáticas que modifican el curso del asma

Hormonales: progesterona

El aumento de la progesterona relaja la musculatura lisa, incluida la musculatura bronquial, y produce broncodilatación. Este efecto beneficioso sobre el asma tiene como contrapartida la relajación de la musculatura lisa del esfínter esofágico inferior, lo que favorece el reflujo gastroesofágico (RGE); una de cada tres embarazada lo padecen. El RGE es una de las causas que gatilla las exacerbaciones de asma, especialmente las nocturnas. Asimismo, según Tan y cols. [7], la alteración de la respuesta de los receptores adrenérgicos como resultado de la circulación de progesterona pueden contribuir al empeoramiento del asma.

El aumento de progesterona y estrógenos favorece la aparición de rinitis vasomotora que, junto con la rinitis medicamentosa, son las que con mayor frecuencia afectan a la embarazada [8].

Mecánicos: útero grávido

Determina con el aumento de su volumen la elevación del diafragma, y provoca la disminución de la excursión respiratoria en los últimos meses de la gestación. Además, comprime los grandes vasos; por ello, para favorecer la irrigación uterina, es importante recomendar el decúbito lateral izquierdo a la embarazada.

Respiratorios y cardíacos

Aumenta la volemia, se produce hemodilución e hipotensión arterial fisiológica. Disminuye la capacidad residual funcional. Aumenta el volumen minuto en 50%, lo que determina hiperventilación en el 60% al 70% de las gestaciones normales. Aumenta la frecuencia respiratoria en 50% [9].

Los distintos factores que producen disnea en el embarazo normal pueden determinar que la EA desestime este síntoma por acostumbrarse a su presencia. La disnea representa una señal de alarma ante una posible crisis asmática, por lo que es importante poseer mediciones objetivas de la función pulmonar a través de PFM o y/o espirometría, así como educar a la EA para prestar especial importancia a este síntoma.

Efecto del asma sobre el producto de la gestación

Se han postulado diferentes factores que favorecerían la aparición de efectos adversos en el producto de la gestación (Tabla 2).

Hipoxia

La hipoxia como resultado del asma mal controlado y de las exacerbaciones podría contribuir al BPN, la preeclampsia, los abortos espontáneos y la placenta previa en EA [3]. Es importante destacar que la reducción de la presión parcial de oxígeno (pO_2) es un signo de asma severa [10,11] y pequeños descensos de la pO_2 pueden generar serios efectos en el feto [12]. La hipoxia podría ser responsable del RCIU en aquellas embarazadas que han sido hospitalizadas por exacerbación de su asma durante el embarazo.

Placenta

El flujo placentario estaría reducido en las mujeres con asma

Tabla 1. Estudios realizados sobre el efecto del asma materna en el producto de la gestación.

Autor y año	Tamaño muestra	Uso CSI	Pobres resultados asociados c/asma	Pobres resultados no asociados c/asma
Mirshashi y cols. 2003	271 (control)	31%	hipertensión	diabetes, complicaciones del trabajo de parto, bajo peso al nacer
Murphy y cols. 2003	44 (control) 138 (asma)	67%	reducción de peso al nacer (fetos femeninos de embarazadas que no usaron CSI)	
Bracken y cols. 2003	1333 (control) 872 (asma)	algunos sujetos	parto pretérmino (con CO y teofilina) (RCIU)	
Drombrowski y cols. 2004	881 (control) 873 (asma leve) 814 (asma moderada) 52 (asma severa)	21% asma moderada y severa	sepsis neonatal (asma moderada), cesárea (asma moderada/ severa), pret <37semanas (CO)	pretérmino (<32 semanas)

CSI: corticoides inhalatorios, CO: corticoides orales, RCIU: retraso del crecimiento intrauterino, pret: pretérmino

Tabla 2. Posibles mecanismos implicados en los resultados adversos del producto de la gestación.

Inflamación materna
Tratamiento con corticoides
Hipoxia materna
Exacerbaciones del asma
Cigarrillo
Sexo femenino
11 β -HDT2 (11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 2)

Reproducido de Murphy VE, Gibson PG, Smith R and Clifton VL. Asthma during pregnancy: Mechanisms and treatment implications Eur Respir J 2005;25:731-750.

moderada y severa, pero se mantiene normal en el asma leve [13]. Usando un método de perfusión, se observó falta de respuesta de los vasos de la placenta tanto a sustancias vasodilatadoras como a aquellas vasoconstrictores. El flujo plasmático reducido determinaría el descenso de la llegada de nutrientes y de oxígeno al feto, contribuyendo así al RCIU y BPN.

La placenta produce 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 2 (11 β -HDT2), que protege al feto del exceso de corticoides maternos. En las EA se verifica disminución de esta enzima, lo que genera aumento de corticoides maternos (cortisol) con la consiguiente supresión del eje hipofisario-suprarrenal del feto, determinando que, como consecuencia, se favorece el RCIU y el BPN [14]. En las EA que no usaron corticoides inhalatorios (CSI) y, sobre todo en aquellas con feto femenino, se observó una significativa reducción de esta enzima, lo que se relaciona con el mayor número de fetos femeninos con BPN [11].

La placenta tuvo una función normal en aquellas mujeres que gestaban fetos femeninos y usaron CSI; como consecuencia, los recién nacidos tuvieron un peso adecuado para la edad gestacional. También se observó descenso del estriol plasmático en el cordón umbilical. Los fetos masculinos parecen no ser afectados por el asma materno o el uso de corticoides, lo que sugiere la posibilidad de que la regulación de los glucocorticoides y de los mecanismos inmunes dependan del sexo tanto en EA como en embarazadas no asmáticas.

Inflamación

Murphy y cols. observaron un aumento de la expresión de citoquinas y de la relación Th2/Th1 en la placenta de mujeres asmáticas que no fueron tratadas con CSI y en aquellas con feto femenino; estos hechos están relacionados con la disminución de la 11 β -HDT2 y el aumento de cortisol materno.

Efectos del embarazo sobre el asma

A partir de un metaanálisis [15] se concluyó que un tercio de las EA mejoran su asma, otro tercio no sufre modificaciones y el tercio restante empeora. Asimismo, las embarazadas con asma severa fueron más proclives a empeorar durante la gestación, aunque algunas pacientes con asma severa pueden experimentar mejoría. Se han comunicado casos de exacerbaciones agudas del asma durante el primer trimestre de la gestación

que comprometieron la vida de la madre, por lo que los embarazos debieron ser interrumpidos; se observó mejoría de las pacientes dentro de las 24 horas posteriores a la intervención [16,17]. Si bien esto no es frecuente, sirve para ilustrar lo impredecible de la evolución del asma durante la gestación.

Algunos autores refieren que el período de empeoramiento del asma durante la gestación, tomando como parámetro el incremento de días con sibilancias e interrupción del sueño, se produce entre las 25 y 32 semanas [15]. Otros autores refieren que esta situación ocurre entre las semanas 24 y 36. El período de mayor riesgo de exacerbaciones sería el último período del segundo trimestre. El primer y el último trimestre estarían relativamente libres de exacerbaciones. En el segundo trimestre y comienzos del tercero hay riesgo aumentado del incremento de los síntomas [18]. Los síntomas disminuyen significativamente después de la semana 36 de gestación [19]. Además, numerosas embarazadas que experimentaron empeoramiento de su asma mejoraron en el posparto. La evolución del asma en embarazos sucesivos suele ser similar.

Asma y alergia

La atopia raramente ha sido examinada como posible factor de riesgo en las EA. Algunos autores sugieren que factores como la IgE pueden ser importantes en los cambios que ocurren en el asma durante la gestación [20]. Gluck y cols. observaron que el incremento de IgE en el suero de EA se relacionaba con mayor severidad del asma. Otro grupo de investigadores encontró que los niveles séricos de IgE específicos para cucaracha se relacionarían con la severidad clínica del asma durante la gestación y podría ser usado como un factor predictivo [21].

Asma y parto prétermino

Se postula que la relación entre asma materna, parto pretérmino y resultados adversos del producto de la gestación obedecerían a mecanismos comunes: a) irritabilidad e hiperactividad del músculo liso bronquial y uterino, b) hipoxia secundaria al asma materna, c) liberación de mediadores inflamatorios y d) medicación usada en el embarazo (teofilina). Kramer y cols. [22] sostienen que la irritabilidad de la musculatura lisa, tanto del bronquio como del útero, sería una manifestación de la diátesis subyacente en las mujeres atópicas. Apoya tal hipótesis la similitud de agentes farmacológicos, especialmente β 2-agonistas, utilizados para el tratamiento del asma y que evitan algunos resultados adversos (p. ej., parto prematuro). Asimismo, agentes que producen broncoconstricción (p. ej., prostaglandinas) producen contracción de la musculatura uterina.

Malformaciones congénitas

Son escasamente más frecuentes en hijos de madres asmáticas que en hijos de madres no asmáticas [23], determinadas principalmente por la hipoxia. Se ha observado la presencia de labio leporino por el uso de corticoides orales [24,25].

Hipertensión inducida por el embarazo

El incremento de HIE, preeclampsia y eclampsia comunicado en pacientes EA se atribuyó, como una causa posible, al uso de corticoides [26,27] por las EA durante el embarazo.

Martel y cols. [28] realizaron un estudio en que relacionaron el uso de corticoides durante el embarazo y el riesgo de padecer HIE y preeclampsia. Los resultados encontrados establecen que no existe un riesgo incrementado de padecer estas patologías con el uso de CSI (riesgo ajustado de adición = 1,02; intervalo de confianza de 95% [IC95%]: 0,77 a 1,34); en menores de 18 años el riesgo fue especialmente reducido. Los marcadores de asma no controlada fueron relacionados con un riesgo aumentado de padecer HIE. En este estudio, los marcadores fueron: a) usar más de tres dosis de acción β 2 de acción corta (SABA) por semana antes de la gestación (37%); b) visitar la sala de emergencia antes de la gestación (59%), y c) el uso de corticoides orales durante la gestación. Asimismo, destacan que el uso de más de tres dosis de SABA por semana durante la gestación reduce significativamente el riesgo de HIE.

Tratamiento farmacológico del asma en el embarazo

Existe consenso sobre los beneficios del uso de medicación para el tratamiento del asma durante la gestación entre instituciones científicas:

- Programa Nacional de Prevención y Educación de Asma (NAEPP) Grupo de trabajo sobre el manejo del asma durante la gestación: recomendaciones para el tratamiento farmacológico – 2004 [29].
Establece evidencia actualizada del manejo farmacológico del asma durante la gestación y los lineamientos más importantes

de los tres componentes del manejo del asma.

- Colegio de Obstetras y Ginecólogos Americanos (ACOG)/ Colegio Americano de Asma Alergia e Inmunología (ACAAA) – 2002.
Establece el uso de nueva medicación para el asma y la alergia durante la gestación.

Recientemente el panel de expertos de la NAEPP reportó:

- “El inadecuado control del asma representa un riesgo mayor para el feto que la medicación utilizada para su tratamiento”; sin embargo el asma sigue siendo subtratado [30].
La medicación, especialmente por vía inhalatoria, ha sido establecida como segura durante el embarazo. La Food & Drug Administration (FDA), de acuerdo con una serie de parámetros, categoriza el riesgo de las distintas drogas durante el embarazo según niveles de evidencias en los siguientes grupos: A, B, C, D y X (Tabla 3). Ninguna droga utilizada durante la gestación para el tratamiento del asma está ubicada dentro del grupo de evidencia A. (Tabla 4). El asma leve y moderada está relacionada con excelentes resultados para el producto de la gestación y la madre, especialmente si el tratamiento se ha realizado siguiendo las recomendaciones actuales de la NAEPP.

En la práctica cotidiana nos podemos enfrentar a las siguientes situaciones:

- Paciente tratada de su asma previamente al embarazo.**
Conducta a seguir: medicación habitual a dosis habitual, regulada de acuerdo con el grado de severidad del asma y factores de riesgo (medicación que en esa paciente en particular ya había resultado efectiva).
- Paciente tratada de su asma por primera vez en el embarazo.**

Tabla 3. Categoría de riesgo para embarazadas según la Food and Drug Administration Pregnancy.

A	Estudios apropiados en embarazadas no han demostrado riesgos para el feto en el primer trimestre del embarazo, y no hay evidencia de riesgo en los trimestres posteriores.
B	Estudios en animales no han demostrado riesgo para el feto, pero no hay adecuados estudios en embarazadas. o Estudios en animales han mostrado un efecto adverso, pero estudios adecuados en embarazadas no han demostrado un riesgo para el feto en el primer trimestre de gestación, y no hay evidencia de riesgo en los trimestres posteriores.
C	Estudios en animales han demostrado un efecto adverso sobre el feto, pero no hay estudios adecuados en humanos; los beneficios del uso de la droga en embarazadas pueden ser aceptables a pesar de los riesgos potenciales. o No hay estudios de reproducción en animales y no hay estudios adecuados en humanos.
D	Hay evidencia de riesgo humano fetal, pero los potenciales beneficios del uso de la droga en embarazadas pueden ser aceptables a pesar de los riesgos potenciales.
X	Estudios en animales y en humanos han demostrado anomalías fetales, o han sido reportadas reacciones adversas indicando evidencia de riesgo fetal. El riesgo del uso de la droga en embarazadas claramente supera el posible beneficio.

Reproducido de Blaiss MS. Managing of asthma during pregnancy: the whys and hows of aggressive control. Postgrad Med 2004;115:55-64.

Conducta a seguir: igual medicación que en paciente no embarazada a dosis habituales regulada de acuerdo con la severidad del asma. Son de primera línea los CSI y SABA [29].

Medicación de rescate

Se realizaron dos importantes estudios en relación con los efectos adversos producidos por el uso de SABA durante el embarazo. Uno de ellos, el estudio prospectivo del Kaiser Permanente sobre asma en el embarazo [31], en el que fueron reportadas 600 pacientes. El otro, el estudio Michigan [32]. Ninguno de éstos encontró asociación entre el incremento de malformaciones congénitas y otros efectos adversos.

β2-agonista de acción corta

Salbutamol es el SABA más estudiado y más usado según el estudio Michigan [32]. Este estudio estableció que los SABA no están asociados a talla reducida en recién nacidos o partos prematuros y son generalmente seguros para ser usados en el embarazo.

El salbutamol es el único SABA actualmente disponible como inhalador “dosis medida”, sobre el que se han publicado datos sobre su uso en humanos durante la gestación.

Para el asma intermitente, los SABA proveen rápido alivio de los síntomas. Se prefiere el salbutamol porque proporciona excelente seguridad y por la abundancia de datos relativos su utilización durante el embarazo. Hasta ahora, no existe evidencia de injuria o contraindicación durante el embarazo para los SABA [29].

Corticoides inhalatorios (CSI)

- Aportan beneficios en relación a la prematuridad y BPN.
- Disminuyen el riesgo de exacerbaciones agudas.

Recientemente, utilizando información del banco de datos de pacientes EA tratadas con CSI del Registry for Allergic and Asthmatic Pregnant Patients of American College of Allergy Asthma and Immunology, Namazy y cols. describieron la incidencia de pequeño para la edad gestacional, una importante medida del RCIU, en recién nacidos de 396 mujeres expuestas a CSI. La beclometasona fue el CSI más usado. El 20,2% de las pacientes usó más de un CSI específico durante la gestación. La incidencia de pequeño para la edad gestacional fue de 7,1% (IC95%: 5,0-10,1%) comparado con la incidencia esperada de 10%. No hubo relación significativa entre el uso de un CSI específico o las dosis de estos con la incidencia de pequeño para la edad gestacional o promedio de peso al nacer.

En un metaanálisis realizado recientemente, se investigó la relación del uso de CSI con los siguientes resultados adversos: parto prematuro, BPN, HIE y malformaciones congénitas. Los criterios de inclusión fueron EA que hubieran recibido cualquier dosis terapéutica de CSI (fluticasona, beclometasona, budesonida, triamcinolona y flunisonida) durante la gestación. Quedó establecido que no existe riesgo aumentado de aparición de ninguno de los efectos adversos estudiados con el uso de CSI. En este estudio, el grupo control fueron EA que no usaron CSI [33].

Tabla 4. Clasificación por categorías de la medicación más comúnmente usada para el tratamiento del asma durante la gestación.

Medicación	Categoría en embarazadas
Agentes anticolinérgicos	
Ipratropio	B
Broncodilatadores	
Salbutamol	C
Formoterol	C
Salmeterol	C
Corticoides inhalatorios	
Beclometasona	C
Budesonida	B
Fluticasona	C
Mometasona	C
Trimancinolona	C
Antileucotrienos	
Montelukast	B
Zafirlukast	B
Estabilizadores del mastocito	
Cromolyn	B
Metilxantinas	
Teofilinas	C
Productos combinados	
Fluticasona y salmeterol	C
Anticuerpo monoclonal anti-IgE	
Omalizumab	B

Bakiera y cols. [34] realizaron un estudio multicéntrico controlado de cohorte cuyos objetivos fueron examinar los efectos de uso de CSI, corticoides sistémicos y SABA sobre el crecimiento fetal en 654 recién nacidos de madres con asma comparado con 303 recién nacidos de madres sin asma. Se analizó el promedio de las mediciones de peso, longitud, circunferencia craneal e incidencia de pequeño para edad gestacional (PEG) en recién nacidos de mujeres que habían sido categorizadas, según la medicación usada durante el embarazo, en cuatro grupos: a) CSI con o sin otra medicación, pero que no usaron corticoides sistémicos (n = 438), b) corticoides sistémicos con o sin otra medicación (n = 113), c) SABA exclusivamente (n = 103), grupo control con asma y d) sin asma, grupo control sano. El promedio de peso al nacer de recién naci-

dos a término de madres que usaron corticoides sistémicos (3.373 g) fue menor que el grupo que usó SABA (3.552 g) y que el grupo control sin asma (3.540 g; $p < 0,05$), después de realizar ajustes para otros factores de riesgo. Sin embargo, no fueron observadas diferencias en la incidencia de pequeños para edad gestacional para peso entre los grupos. El promedio de longitud resultó insignificamente más corto en el grupo de corticoides sistémicos comparado con el control ($p = 0,02$). No hubo variación entre los grupos en la incidencia de pequeños para edad gestacional para longitud, circunferencia craneal y promedio de circunferencia craneal ($p > 0,05$).

Beclometasona - budesonida

- El propionato de beclometasona aumenta el 11β -HSD-2 en la placenta.
- No está asociado su uso ni con RCIU ni con bajo peso al nacer [29].
- La exposición a beclometasona como a CSI durante la gestación no está asociada a un riesgo incrementado de malformaciones congénitas o de otros resultados adversos del producto de la gestación según un estudio realizado sobre 6.600 infantes [29].

Se han realizado tres importantes estudios utilizando datos del Registro Médico Sueco de Nacimientos con relación al uso de beclometasona. Estos estudios no establecieron ningún aumento de riesgo de sufrir malformaciones congénitas (2.534 embarazadas expuestas) ni tampoco para prematuridad, o descenso de peso o longitud (2.968 embarazadas expuestas). El valor de los datos de estos estudios epidemiológicos es que los referidos a seguridad y eficacia han sido reconocidos por el ACOG [35].

Dentro de las investigaciones realizadas por los investigadores del estudio START (Inhaled Steroid Treatment As Regulatory Treatment), Silverman y cols. [36,33] realizaron un ensayo doble ciego, controlado con placebo, en 7.241 mujeres de entre 5 y 66 años con asma persistente leve a moderada, de menos de dos años de evolución, y que no hubieran recibido terapia con corticoides regularmente antes del estudio. Se las expuso en el ensayo a beclometasona en adición a su medicación habitual, o a placebo diariamente, según el grupo, ambos por vía inhalatoria (polvo seco inhalado). La dosis diaria de beclometasona fue 400 mcg. El embarazo no fue un criterio de exclusión salvo en EE.UU. De 319 EA reclutadas 313 fueron analizadas. Las EA dieron a luz recién nacidos saludables, correspondiendo un 81 % a las EA que recibieron beclometasona y un 77% a las que recibieron placebo. De las EA expuestas a beclometasona, 38 (19%) tuvieron resultados adversos, 23 (12%) abortos espontáneos, 3 (2%) malformaciones congénitas, y 12 (6%) tuvieron otros resultados. De las 173 EA que integraron el grupo placebo, 27 (23%) tuvieron resultados adversos, 11 (9%) abortos espontáneos, 4 (3%) malformaciones congénitas, y 12 (10%) otros resultados adversos. Los autores concluyen que el uso de beclometasona en dosis bajas para el tratamiento del asma persistente leve a moderada no parece afectar el resultado del producto de la gestación. Los resulta-

dos del grupo START sostienen que el tratamiento con dosis bajas de beclometasona durante toda la gestación en embarazadas con asma persistente leve y moderada no produce efectos adversos en el producto de la gestación [36].

Dombrowski y cols. [37] compararon la eficacia del tratamiento entre teofilina y beclometasona para el tratamiento del asma durante el embarazo. No encontraron una diferencia significativa entre la proporción de exacerbaciones del asma entre 191 EA que usaron beclometasona versus 192 que usaron teofilina.

Otras alternativas farmacológicas

CSI asociados a B2 de larga duración (LABA)

No hay estudios concluyentes en relación con la seguridad del uso de LABA y su asociación con CSI, pero tampoco se han recogido comunicaciones sobre resultados adversos [29]. Existe una pequeña cantidad de datos sobre la seguridad del uso de LABA (salmeterol y formoterol) en humanos, durante la gestación. Hay estudios en animales que determinaron la seguridad del uso de formoterol y salmeterol [38,39]. En EE.UU. se prefiere el salmeterol por su mayor disponibilidad [29]. Sin embargo, cuando el asma no es controlada con dosis medias de CSI, se debería considerar el uso de salmeterol, ya que los beneficios superan el riesgo [29].

Corticoides orales

Se emplean durante el embarazo en el asma severa; su uso nunca debe ser discontinuado en la gestación [40]. En las EA que usen corticoides orales se debe controlar la glucemia [9] por el efecto deletéreo de la hiperglucemia sobre el embrión y el feto. Su uso se relaciona con mayor incidencia de parto prematuro, BPN, HIE, preeclampsia y malformaciones congénitas. Un estudio realizado por Schatz y cols. mostró una relación significativa entre el incremento de la incidencia de parto prematuro (< 37 semanas) y BPN, con una significancia en el límite de ($p = 0,082$) con el uso de corticoides orales.

Cromoglicato disódico (CGD)

Es una alternativa, pero no constituye una terapéutica de primera línea [26]. El estudio Michigan reportó un riesgo relativo aumentado de malformaciones congénitas de 0,9 en 191 niños nacidos de madres que usaron CGD. Wilson [45] reportó 1,4% de MC en 296 recién nacidos a término. El CGD puede ser usado como alternativa a CSI en aquellos pacientes con síntomas de asma leve persistente que no respondieron a otra medicación de mayor seguridad [26].

Antileucotrienos: zafirlukast y montelukast

Probablemente, su empleo en el embarazo es seguro, pero debería estar limitado a aquellas circunstancias en las que su utilización sea esencial para el control del asma [29].

Existen escasos estudios realizados en humanos en relación con estas dos drogas [29]. Zileuton no debería ser usado en las embarazadas [9].

Bromuro de ipratropio

En las mujeres que no presentaron mejoría con el uso del SA-BA se puede considerar la administración de nebulizaciones con ipratropio [46,47].

Tratamiento de las exacerbaciones agudas

- Las exacerbaciones son principalmente desencadenadas por infecciones, sobre todo virales, y por la falta de adhesión al tratamiento [48]. Otras causas son la rinitis y el reflujo gastroesofágico, aeroalergenos, etc.
- El tratamiento debe iniciarse rápidamente y ser agresivo.
- Debe realizarse con la misma medicación que se trata a pacientes no embarazadas, de acuerdo con la severidad de la crisis.
- Usar bromuro de ipratropio inhalatorio en las crisis moderadas y severas, cuando las EA no mejoran sustancialmente con la primera inhalación de SABA [49].
- Administrar precozmente O₂.
- Indicar el decúbito lateral izquierdo a la paciente.
- Realizar monitoreo fetal.
- Realizar ecografía obstétrica posterior a la crisis.

Inmunoterapia

- No se deben realizar pruebas cutáneas durante el embarazo.
- Se debe proseguir con la inmunoterapia, si ésta se ha iniciado previamente al embarazo y ha demostrado ser efectiva.
- Algunos autores consideran al embarazo una contraindicación relativa para iniciar inmunoterapia con aeroalergenos [50].
- La dosis debe ser igual o menor a la que la paciente recibía antes del embarazo. La dosis no debe ser aumentada debido a la posibilidad de shock anafiláctico con el consiguiente riesgo para la madre y el feto.
- Durante el embarazo, la placenta sintetiza la enzima histaminasa, que degrada a la histamina, por lo que el feto estaría protegido de la histamina y de otras aminas biogénas. Además, la decidua materna actúa como una barrera que evita el pasaje de anticuerpos anti-IgE. La anafilaxia repetida en la madre ha sido asociada a desaceleración de ritmo cardíaco en el feto y encefalomalacia. No obstante, los efectos producidos por la hipotensión materna durante un shock pueden causar daño al feto por la hipoxia.

Consideraciones generales

- Realizar espirometría inicial (NAEPP); en los siguientes controles se puede realizar la medición del flujo espiratorio máximo con medidor de pico flujo.
- Instruir a la paciente sobre signos de vitalidad fetal (movimientos fetales).
- Controlar el medioambiente (ácaros, hongos, mohos, humedad, mascotas, etc.)
- Evitar la exposición al tabaco.
- Efectuar un rápido tratamiento de las infecciones, controlar el

reflujo gastroesofágico.

- Tratar rápidamente las exacerbaciones con el objetivo de aliviar los síntomas y de alcanzar un flujo pico o FEV1 del 70% del predictivo (uso de O₂) [51]
- Mantener SaO₂ mayor de 95%.
- Evaluar la necesidad de mayor dosis de CSI en fetos femeninos.
- Evaluar a la paciente mensualmente y en el posparto, y regular la medicación.
- Mantener la medicación en el trabajo de parto y el posparto.
- Usar la menor dosis de fármaco que alcance el efecto terapéutico apropiado.
- La anestesia peridural es preferible a la anestesia general en mujeres con asma [19].
- En ausencia de asma severa aguda, la cesárea se reserva para indicaciones obstétricas usuales [19].
- Realizar un plan de acción escrito tanto para el tratamiento de mantenimiento como para el de las exacerbaciones.

Conclusión

El asma en la mujer embarazada constituye un trastorno en el que no solo se encuentran involucrados los mecanismos habituales de la inflamación, sino que se suman aquellos factores propios del embarazo como las hormonas, las modificaciones mecánicas y de la dinámica respiratoria.

Por otra parte, el asma de la embarazada está relacionada con la posibilidad de partos prematuros, retardo de crecimiento intrauterino, preeclampsia, etc., y su tratamiento con la posibilidad de agravar estas circunstancias y agregar el fantasma de las malformaciones congénitas.

Sin embargo, todos los estudios parecen indicar que el tratamiento adecuado siempre reduce los riesgos y que las medicaciones son lo suficientemente seguras como para poder ofrecer un tratamiento efectivo con riesgos mínimos.

Es imperioso implementar medidas que logren que se promocióne mejor el tratamiento adecuado de la embarazada con asma. Actualmente, ésta es una circunstancia que no recibe la atención adecuada, con la consiguiente posibilidad de complicaciones innecesarias.

Bibliografía

1. Kown HL, Belanger K, Bracken MB. Asthma prevalence among pregnant and child bearing aged woman in United States: estimates for national health surveys. *Ann Epidemiol* 2003; 13: 317-324.
2. Kurinczuk JJ, Parsons DE, Dawes V, Burton PR. The relationship between asthma and smoking during pregnancy. *Women Health* 1999; 29:31-47.
3. Olesen C, Steffensen FH, Nielsen GL et al. Drug use in the first pregnancy and lactation: A population survey among Danish women the eumom group. *Eur J Clin Pharmacol* 1999; 55: 39-44.
4. Szczeklik A, Milner PC, Birch J et al. Prolonged bleeding time, reduced platelet aggregation, altered PAF-acether sensitivity and increase platelet mass are a trait of asthma and hay fever. *Tromb Haemost* 1986; 56:283-287.
5. Szczeklik A, Schmitz-Schumann M, Krzanowski M. et Virchow C Sr. Delayed generation of thrombin in clotting blood of atopic patients with hayfever and asthma. *Clin Exp Allergy* 1991;21:411-415.

6. Wen SW, Demisse K, Liu S. Adverse outcomes in pregnancies of women: results from a Canadian population. *Ann Epidemiol* 2001; 11:7-12.
7. Tan KS, Thomson NC. Asthma and pregnancy. *Am J Med* 2000; 109:727-733.
8. Lidia Velásquez. Fármacos aceptados en la rinitis alérgica de la embarazada. *Archivos de Alergia e Inmunología Clínica* 2006; 37 (2):74-79.
9. Powrie RO; Larson L. Miller. Managing asthma in expectant mothers. *Treat Respir Med* 2006; 5(1):1-10.
10. Tai E, Read J. Bood-gas tensions in bronchial asthma. *Lancet* 1967; 1:644-646.
11. Rudolf M, Riordan JF, Grant BJ, Maberly DJ, Saunders KB. Arterial blood gas tension in acute severe asthma. *Eur J Clin Invest* 1980;10:55-62.
12. McClure JH, James JM. Oxygen administration to the mother and the relations to blood oxygen in the newborn infant. *Am J Obstet Gynecol* 1960; 80: 554- 556.
13. Clifton VL, Giles WB, Smith R et al. Alteration of placental vascular function in asthmatic pregnancies. *Am J Resp Crit Care Med* 2002; 164:546-553.
14. Murphy BE, Zakar T, Smith R, Gibson PG, Giles WB Clifton VL. Reduced 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 activity is associated with decreased birth weight centile in pregnancies complicated by asthma. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:1660-1668.
15. Schatz M, Harden K, Forsythe A, et al. The course of asthma during pregnancy, post partum and with successive pregnancy pregnancies. A prospective analysis. *J Allergy Clin Immunol* 1988, 81:509-17.
16. Gelber M, Sidi Y, Gassner S, et al. Uncontrollable life threatening status asthmatics- for termination of pregnancy by cesarean section. *Respiratory* 1984;46:320-322.
17. Shanies HM, Venkataraman MT, Peter T. Reversal of intractable acute severe asthma by first trimester termination of pregnancy. *J Asthma* 1997; 34:167-172.
18. Murphy VE, Clifton VL, Gibson PG. Asthma exacerbations during pregnancy: incidence and association with adverse pregnancy outcomes. *Thorax*. 2006; 61(2):169-76.
19. Keklikian RI. Asma y Embarazo. *ASAPER. EMC* 2004-2005;(1): 1-23.
20. Kircher S, Schatz M, Long L et al. Variables affecting asthma course during pregnancy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002; 89:463-466.
21. Henderson CE, Ownby DR, Trumble A et al. Predicting asthma severity from allergic sensitivity to cockroaches in pregnant inner city women. *J Reprod Med* 2000; 45:341-344.
22. Kramer MS, Coates A, Michoud MC, et al. Maternal asthma and idiopathic pre-term labor. *Am J Epidemiol* 1995;142: 1078-1088.
23. Demissie K, Breckenridge MB, Rohads G. Infant and maternal outcomes in the pregnancies of asthmatic women. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158.:1091-1095.
24. Braken MB, Triche EW, Belanger KA, et al. Asthma symptoms, severity and drugs therapy: a prospective study of effects on 2225 pregnancies. *Obstet Gynecol* 2003; 102: 739 – 752.
25. Park_Wyllie L, Mazzota P, Patuszak A et al. Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: prospective cohort study and metanalysis of epidemiological studies. *Teratology* 2000;62:385-92.
26. Stenius_Aarniala, B, Piirila P, Teramo k. Asthma and pregnancy a prospective study of 198 pregnancies. *Thorax*.1988;43:12-18.
27. Schatz M, Zeiger RZ, Harden K, Hoffman CC, Chillingar L, Petitti D. The safety of asthma and allergies medications during pregnancy. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:301-306.
28. Martel MJ, Rey E, Beauchesne MF, Perreault S, Lefreuve G, Forget A, Blais L. Use of inhaled corticosteroid during pregnancy and risk of induced pregnancy: nested case-control study. *Primare Care*.BMJ,doi:10.1136/bmj.38313.624352.8F (published 20 january 2005)
29. Working Group Report on Managing Asthma During Pregnancy: Recommendations for Pharmacologic treatment. Up date2004.*J Allergy Clin Immunol* 2005;115:34. <http://www.nhlbi.nih.gov/prof/asthma/astpreg.htm>
30. Cockcroft D W. Treatment of Asthma during pregnancy. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*; Sep2005;95 ,3; pg.213CINAHL .
31. Schatz M, Zeiger RS, Harden K, Hoffman CC, Chillingar L, Petitti D. The safety of asthma and allergies medications during pregnancy. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:301-306.
32. Briggs GG, Freeman RA, Yaffe SJ. *Michigan Medicaid Study. Drugs in pregnancy and lactation*. 4th ed. Baltimore, MD: Williams and Wilkins; 1994.
33. Rahimi R, Nikfar S and Abdollahi M. Meta-analysis finds use of inhaled corticosteroids during pregnancy safe: a systematic metaanalysis review. *Human & Experimental Toxicology* 2006; 25: 447-452.
34. Bakhireva LN, Jones KL, Schatz M, Johnson D, Chambers CD and the Organization of Teratology Information Research Group. Asthma medication use in pregnancy and fetal growth. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116(3):503-508.
35. American College of Obstetricians and Gynecologists and American College of Allergy Asthma and Immunology (ACAAI). The use of newer asthma and allergies medications during pregnancy. *Ann Allergy Asthma Immunol*.2000;84:475-480.
36. Silberman M, Scheffer A, Diaz PV, Lindmark B, Radner F, Broddene RN et al. Outcome of pregnancy in a randomized controlled study of patient with asthma exposed to budesonide. *Ann Allergy Asthma Immunol*.2005 ;95 :566-570.
37. Dombrowski MP, Schatz M, Wise R. Randomized trial of inhaled beclomethasone dipropionate versus theophylline for moderate asthma during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190:737-744.
38. Wilton LV, Pearce GL, Martin RM et al. The outcomes of pregnancy in women exposed to newly marketed drugs in general practice in England. *Br J Obstet Gynecol* 1998; 105:882-889.
39. Wilton LV, Shakir SA. A post-marketing surveillance study of formoterol (Foradil). *Drug Safety* 2002; 25:213-223.
40. Czeizel AE, Rockenbauer M. Population-based-case-control study of teratogenic potential of the corticosteroids. *Teratology*1997;56:335-40.
41. Stenius-Aarniala B,Riikonen S, Teramo K. Slow_release theophylline in pregnant asthmatis. *Chest* 1995;107:643-7.
42. Bracken MB, Triche EW, Belanger K, et al. Asthma symptoms, severity, and drug therapy: a prospective study of effects on 2205 pregnancies. *Obstet Gynecol* 2003; 102:739-752.
43. Triche EW, Saftlas AF, Belanger K, et al. Association of asthma diagnosis, severity, symptoms, and treatment with risk of preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2004; 104:585-593.
44. Schatz M. Asthma during pregnancy: interrelationships and management. *Ann Allergy* 1992;68:123-33.
45. Wilson J. Utilization de cromoglycate de sodium a course de la grossesse [Use osodium cromoglycate during pregnancy]. *Acta Thor* 1982; 8:45-51.
46. Schuh S, Johnson DW, Callahan S, et al. Efficacy of frequent nebulized ipratropium bromide added to frequent high-dose albuterol therapy in severe childhood asthma. *J Pediatr* 1995; 126:639-645.
47. Lin RY, Pesola GR, Bakalchuk L, et al. Superiority of ipratropium plus albuterol over albuterol alone in the emergency department management of adult asthma: a randomized clinical trial. *Ann Emerg Med* 1998; 31:208-213.
48. Murphy VE, Clifton VL, Gibson PG. Asthma exacerbations during pregnancy: incidence and association with adverse pregnancy outcomes. *Thorax*. 2006; 61(2):169-76.
49. Nannini LJ. *Terapéutica del Asma* 39-49. Programa de Educación Médica Continúa 2005. Módulo 2. pág.:39-49.
50. Adriana Marcipar. Selección de los pacientes para la administración de vacunas con aerolegenos. Curso de postgrado Buenas prácticas clínicas en diagnóstico y tratamiento alergológico. *Alergovirtual* 2003.
51. Dombrowski MP. Asthma and pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2006; 108(3 Pt 1):667-81.