

Alergias y Embarazo

Jessica Salinas L., Alejandro Afani S.

Consideraciones generales

Las enfermedades alérgicas, constituyen un grupo de patologías que pueden afectar un solo órgano sistema (piel, tracto respiratorio, gastrointestinal, etc.) o tener una expresión multi-sistémica (shock anafiláctico). Estas enfermedades son causadas por una respuesta inmune exagerada, frente a antígenos que normalmente son inocuos. Estos antígenos, conocidos como alérgenos, inducen una respuesta mediada por inmunoglobulina E (IgE), en huéspedes genética-

mente susceptibles (atópicos)¹.

El diagnóstico de las enfermedades alérgicas, debe realizarse fundamentalmente mediante una buena historia clínica, estableciendo una relación temporal entre la aparición de los síntomas de alergia y la exposición a diferentes alérgenos. El examen de elección para confirmar la presencia de una reacción alérgica mediada por IgE, es el test cutáneo. Sin embargo, no es recomendable realizarlo durante el embarazo, ya que si bien el riesgo de presentar una reacción anafiláctica con el examen es muy bajo, existe. Es por ello que se prefiere la medición de IgE específicas a un panel de alérgenos, en sangre periférica².

Los objetivos del tratamiento de las enfermedades alérgicas son:

1. Evitar los factores desencadenantes.
2. Tratamiento de los síntomas.
3. Desensibilización.

Establecer a qué se es alérgico, permite realizar el primer paso en el tratamiento de las enfermedades alérgicas: evitar la exposición a los alérgenos. Si bien esto no resulta siempre fácil, en la mujer embarazada

*Unidad de Inmunología,
Departamento de
Medicina, Hospital
Clínico Universidad de
Chile*

es vital, ya que un buen manejo ambiental permite reducir la necesidad de medicamentos. Dentro de las recomendaciones generales, se encuentra evitar la exposición a pólenes, evitando las áreas altamente polónicas, y usando aire acondicionado ó filtros de aire. Si la alergia es a la caspa de los animales, éstos no deben estar en el hogar. Para las alergias al polvo de habitación, deben usarse fundas especiales en cojines y colchones, aspirar semanalmente la cama, usar talcos acaricidas, no estar presentes y no entrar a la casa hasta una hora después de haber hecho el aseo, sacar peluches y alfombras de la habitación y lavar la ropa de cama con agua caliente ⁽²⁻³⁾.

El siguiente paso es la terapia farmacológica, la cual debe iniciarse en forma escalonada, agregando los fármacos uno a uno, hasta lograr el control de los síntomas.

En caso de que las medidas previas no permitan el control de la alergia, se plantea la inmunoterapia. Ésta no puede iniciarse en el embarazo, por los riesgos de una reacción anafiláctica, y porque la lentitud de su efecto no permitiría observar mejorías antes del término de la gestación. Sin embargo, si ésta se ha iniciado antes del embarazo, solo se suspende si lleva poco tiempo ó si han habido reacciones adversas importantes. En el resto de las situaciones, no existe ninguna contraindicación para continuarla, ya que no se producen efectos adversos sobre el feto ⁽²⁻³⁾.

A continuación revisaremos algunas de las patologías alérgicas más frecuentes en el embarazo:

Asma bronquial

Se define como la inflamación crónica de las vías aéreas, asociada a una obstrucción al flujo aéreo, reversible en forma parcial ó total, espontáneamente ó con tratamiento, y que además causa una hiperreactividad bronquial ^(2,4,5).

Esta patología afecta a un 0,4 a 1,3% de las mujeres embarazadas, y puede complicar el curso de la gestación ^(6,7).

Clínicamente se caracteriza por episodios recurrentes de tos, disnea, y sibilancias. El diagnóstico es fundamentalmente clínico, pero se debe confirmar siempre con test funcionales como la espirometría. El test de metacolina está formalmente contraindicado durante el embarazo, por lo que en caso de existir dudas diagnósticas, puede realizarse una prueba terapéutica ⁽²⁾. El diagnóstico puede ser particularmente difícil en aquellas pacientes que se presentan solo con tos, ó solo con disnea, la que puede ser erróneamente diagnosticada como disnea del embarazo. Es sobretodo en estos casos que los test de función pulmonar resultan indispensables ⁽⁷⁾.

La causa del asma es desconocida, pero el rol genético ha sido ampliamente estudiado. Se han identificado diversos genes candidatos, que corresponden a genes que codifican para diferentes citoquinas ó sus receptores, por lo que aún no se ha logrado establecer si éstos indican una susceptibilidad a desarrollar el asma, ó solo son responsables de modular la expresión de la enfermedad una vez que ésta se ha desarrollado ⁽⁸⁾. Los factores ambientales parecen tener un rol fundamental en el inicio de esta patología: las teorías actuales apuntan hacia una respuesta anormal frente a infecciones virales, con una producción de grandes cantidades de IgE5. En una situación normal, frente a patógenos intracelulares como los virus, se produce una respuesta inmune dominada por linfocitos T helper, que secretan citoquinas como la interleuquina 2 (IL-2) y el interferón gamma. Este patrón de secreción de citoquinas se conoce como TH1, y permite que se estimule de modo predominante la inmunidad celular, indispensable para la defensa antiviral ⁽⁹⁾. Las respuestas TH2, que involucran la secreción de citoquinas como la IL-4, IL-5, y la IL-10, estimulan principalmente la inmunidad humoral y la síntesis de IgE, y son indispensables para el desarrollo de respuestas inmunes contra parásitos. Normalmente existe un

balance entre las respuestas TH1 y TH2, pero un individuo genéticamente predispuesto a desarrollar enfermedades alérgicas, tendrá un predominio de sus respuestas TH2^(1,9).

En los pacientes asmáticos alérgicos, se pueden identificar numerosos agentes gatillantes: polen, ácaros, hongos, caspa de animales, etc. Una exposición repetida y permanente a éstos, produce síntomas crónicos con una disminución del umbral a todos los factores gatillantes, tanto alérgenos como infecciones de la vía aérea, stress emocional, ejercicio, irritantes, contaminación, etc⁽²⁾.

Efectos del embarazo sobre el asma:

En 1/3 de los casos, el asma puede presentar una mejoría, otro 1/3 puede empeorar y puede no modificar su curso en el restante 1/3 de los casos^(2,4,7,10). Los cambios observados no son atribuibles a las fluctuaciones normales de la enfermedad, ya que tres meses postparto, el grado de severidad de ésta vuelve a los niveles pre-embarazo^(2,11). En general, a mayor severidad del asma ANTES del embarazo, mayor riesgo de empeorar durante la gestación, en comparación con las que tienen enfermedad más leve^(2,11).

El mejor predictor es el curso de la enfermedad en gestaciones previas (en el 60% de los casos, la enfermedad sigue el mismo comportamiento en gestaciones siguientes)⁽¹²⁾.

Un interesante estudio⁽¹⁰⁾, revela que el sexo del feto es importante en determinar el curso del asma durante el embarazo: las mujeres asmáticas embarazadas con fetos de sexo femenino, tienen una mayor probabilidad de tener un aumento de sus síntomas que aquellas que esperan varones. Una explicación que se ha dado a este fenómeno, es el hecho de que el feto de sexo masculino produce una mayor cantidad de andrógenos entre las semanas 12 y 16.

El peak de las crisis asmáticas, es entre las 24 a 36 semanas de gestación, siendo raras las exacerbaciones durante las 4 últimas semanas. Las crisis durante el parto, son rarísimas^(2,5,11,12).

Los diversos cambios fisiológicos del embarazo pueden afectar el curso del asma⁽¹¹⁾:

Factores que pueden mejorar el curso de la enfermedad:

Broncodilatación por Progesterona

Broncodilatación β -adrenérgica potenciada por Progesterona y Estrógenos

↓ Broncoconstricción mediada por Histamina, por ↑ histaminasa

↑ Cortisol libre plasmático con ↑ respuestas β adrenérgicas

Broncodilatación mediada por Prostaglandina E

Estabilización bronquial mediada por Prostaciclina

Broncodilatación inducida por factor natriurético atrial.

↑ Vida media ó ↓ de la unión a proteínas de broncodilatadores endógenos y exógenos.

Factores que pueden empeorar el asma:

Refractariedad al cortisol, por la unión competitiva a los receptores de glucocorticoides de la progesterona, aldosterona y deoxicorticoesterona.

Broncoconstricción mediada por la Prostaglandina F2 α

↓ Capacidad vital funcional y alteración de las relaciones de V/Q

↑ Proteína básica mayor placentaria, que llega al pulmón.

Broncoconstricción inducida por endotelina ↑ Infecciones virales que gatillan el asma

↑ del asma inducido por reflujo gastroesofágico

↑ del stress).

Efectos del asma sobre el embarazo

Un importante estudio de cohorte prospectiva que incluyó a más de dos mil asmáticas embarazadas¹³, revela que éstas tienen un riesgo aumentado de tener un parto prematuro, y recién nacidos de bajo peso de nacimiento. Esto se debe no solo a la prematuridad, sino que también a un retardo en el crecimiento intrauterino^(2,6). Existe también una asociación estadísticamente significativa, entre el asma y el desarrollo

de desórdenes hipertensivos del embarazo, incrementándose al doble las posibilidades de desarrollar una preeclampsia ^(6,7,11). Estas complicaciones se observan en general en el asma más severo y no controlado ^(2,4). Las discrepancias que pueden observarse con otros trabajos publicados ⁽¹³⁾, en que no se observa un aumento significativo de los riesgos, puede deberse al estricto control y manejo de las pacientes asmáticas incluidas en ellos, a diferencia de este estudio poblacional recién citado, que refleja el manejo real de las pacientes a nivel de la población general ⁽⁶⁾. Otra complicación frecuente en pacientes asmáticas, es una mayor frecuencia de hemorragias post parto, principalmente en el grupo tratado con corticoides ⁽¹⁴⁾. Las hipótesis que se han planteado para explicar este aumento de las complicaciones perinatales son: hipoxia secundaria al asma materno, fármacos usados para el tratamiento del asma durante la gestación, liberación de mediadores vasoactivos y mecanismos patogénicos comunes ²⁻⁶. Este último punto se refiere básicamente a la existencia de una alteración de base en la madre, que se manifiesta por un incremento de la reactividad uterina y de la musculatura lisa bronquial, por mediadores que actúan sobre el músculo liso, ó por una disfunción del sistema nervioso autónomo ¹². Si bien esto explicaría la mayor frecuencia

de partos prematuros, el bajo peso de nacimiento estaría explicado más bien por los fenómenos de hipoxia fetal en las madres con asma severo ^{2,11}. En cuanto al desarrollo de la preeclampsia, se ha especulado que serían los mediadores de la inflamación liberados durante las crisis asmáticas, los que pudieran estar involucrados en la patogénesis de la hipertensión, en particular los leucotrienos ⁶. En general ha quedado demostrado que el buen manejo farmacológico de las pacientes asmáticas da como resultado una gestación normal, con recién nacidos normales, por lo que los efectos adversos de estos fármacos no han podido ser demostrados.

No hay que olvidar que la mujer embarazada tiene una hiperventilación inducida por la progesterona, por lo que sus niveles de PaO₂ son más altos que en una mujer no embarazada (102-106 mm Hg), y sus niveles de PCO₂ más bajos (28 a 30 mm Hg) ^{2,4,15}. Por lo tanto, durante una exacerbación del asma en una embarazada, una PCO₂ (35 mm Hg) ó una PaO₂ < 70 mmHg, reflejan un compromiso respiratorio más severo. El umbral de la hipercarbica es más bajo que lo esperado en una mujer no embarazada: 38 a 42 mm Hg. ⁽¹⁵⁾ De hecho se recomienda considerar la intubación materna con PCO₂ persistentemente sobre 45 mm Hg. La acidosis que resulta de la insuficiencia respiratoria, es una complicación de ries-

Los efectos del asma en la gestación pueden resumirse como sigue

Asma severa no controlada
Asma moderada no controlada
Fármacos :
prednisona, teofilina
asma cortico-dependiente
prednisona
Factores patogénicos comunes

Mortalidad perinatal
Retardo de crecimiento intrauterino
Preeclampsia
Prematuridad
Retardo de crecimiento intrauterino
Prematuridad (↑ hiperreactividad bronquial) en 68% de las mujeres con recién nacidos de pretérmino sin causa aparente
Preeclampsia (por la hiperreactividad α -adrenérgica e hiporreactividad (β -adrenérgica)

go vital para la madre y el feto. Igualmente, la reducción de la PaO₂ materna y fetal, especialmente bajo 60 mmHg, lleva rápidamente a una disminución en la saturación de oxígeno fetal y a hipoxia fetal ^(4,16).

Tratamiento

El manejo agresivo del asma en la mujer embarazada, permite mantener tanto su oxigenación como la del feto, y evita las crisis obstructivas. Esto permite que las asmáticas tengan embarazos completamente normales, sin incrementar sus riesgos perinatales ⁽⁷⁾.

Los objetivos del tratamiento en embarazadas deben ser:

1. Control absoluto de los síntomas
2. Mantención de una función pulmonar normal
3. Mantener niveles de actividad normales
4. Prevenir los episodios agudos
5. Evitar los efectos adversos del tratamiento
6. Dar como resultado un recién nacido sano

Tratamiento no farmacológico

Todas las pacientes asmáticas que ingresen a control prenatal, deben ser evaluadas para identificar aquellas que se encuentran en una situación de mayor riesgo de progresión de la enfermedad ó de obstrucción fatal de la vía aérea ⁴. Los pasos a seguir se resumen en la tabla 1:

Tabla 1

Historia

Intubación previa

Más de dos hospitalizaciones el último año

Más de tres consultas en un Servicio de Urgencia el último año

Uso actual ó reciente de corticoides sistémicos

Síncope ó convulsiones hipóxicas en el pasado

Examen físico

Presencia de cianosis central

Uso de musculatura accesoria

Pulso paradójico

Sin embargo, esta evaluación puede resultar muy subjetiva, por lo que siempre debe objetivarse el esta-

do de la paciente con mediciones espirométricas ó de peak flow seriados. Estos no se modifican normalmente con el embarazo, por lo que son una excelente herramienta para el monitoreo ^(4,15).

Siempre debe realizarse monitorización fetal, con controles ecográficos seriados si se sospecha un retardo del crecimiento intrauterino (RCIU), y además una evaluación biofísica ⁽⁷⁾. Debe sugerirse a la madre que cuente diariamente los movimientos fetales a partir de las 26 semanas de gestación. Si percibe menos de 10 movimientos en una hora, debe realizarse una evaluación más intensiva ⁽¹⁶⁾. Esta se realiza con registros basales no estresantes dos veces por semana ⁽¹⁶⁾ y debieran realizarse siempre durante las exacerbaciones del asma ⁽⁴⁾. Si este registro resulta no reactivo, debe realizarse una prueba de tolerancia a las contracciones uterinas ó un perfil biofísico; según la condición clínica de la paciente, este se repite una ó dos veces por semana ⁽¹⁶⁾. En presencia de cualquier complicación perinatal de riesgo vital para la madre ó el feto, se recomienda la interrupción del embarazo, una vez alcanzada la madurez pulmonar.

Al igual que en cualquier paciente asmática es fundamental lograr el control de todos los posibles gatillantes (alergenos, irritantes, etc.), para lo cual la educación es primordial ⁽⁴⁾. En cuanto a la inmunoterapia, si está en una fase inicial, se recomienda suspender, pero si está en una etapa avanzada, puede continuarse sin riesgos para el feto. Si se presenta algún tipo de reacción adversa, pueden reducirse las dosis del antígeno inoculado. Lo que está formalmente contraindicado, es iniciar una inmunoterapia durante la gestación ^(2,7).

Tratamiento farmacológico

En cuanto a la terapia farmacológica, el manejo debe ser igual de agresivo que en pacientes no embarazadas, prefiriendo las terapias inhalatorias. En general los β agonistas y el cromoglicato son seguros. Si bien no existen informes sobre malformaciones congénitas

con el uso de teofilina, existen dos estudios que arrojan resultados opuestos en cuanto a la presentación de preeclampsia. En caso de usar este fármaco, debe asegurarse la mantención de una concentración plasmática entre 8 y 12 $\mu\text{g/ml}$ ⁽¹⁴⁾. Está demostrado que el uso de corticoides inhalados es seguro, no así el uso de corticoides sistémicos; algunos estudios han revelado una mayor frecuencia de bajo peso de nacimiento, y otros un aumento de los casos de preeclampsia, con el uso de prednisona vía oral. En

Deben evitarse los fármacos broncoconstrictores como los beta bloqueadores, PGF 2 α (usada en los casos de atonía uterina) y la ergonovina⁽¹⁶⁾.

Las crisis asmáticas leves (PF>70%) pueden ser manejadas en forma ambulatoria con un agonista β -2, cada 20 minutos por una hora. Si no hay respuesta ó la crisis es moderada ó severa, debe manejarse en un servicio de urgencia, asegurando primero un aporte adecuado de oxígeno, luego una terapia

Tabla 2

Severidad	Monitoreo	Tratamiento
ASMA LEVE - PF>80% de lo basal - <2 exacerbaciones semanales - Rápida respuesta al tto.	Peak Flow (PF)PRN	Basal: agonistas β-2, 2 puff c/4 horas
ASMA MODERADA - PF 60-80% de lo basal - >3 exacerbaciones semanales	Peak Flow 2 veces al día y PRN inhalados Si la mejoría PF es < 20% ó empeoran los síntomas.	Basal: antiinflamatorios Cromoglicato 2 puff/día ó Beclometasona 2-5 puff c/6 horas y agonistas β-2 PRN Predisona oral 40 mg/día por 1 semana y reducción progresiva de la dosis la semana siguiente.
ASMA SEVERO - PF <60% del Basal - Síntomas continuos - <10 días sin síntomas luego de susp. corticoides orales -Respuesta inadecuada a terapia inhalatoria máx.	Peak Flow 2 veces al día y PRN	Basal: antiinflamatorios inhalados Cromoglicato 2 puff/día ó Beclometasona 2-5 puff c/6 horas y agonistas β-2 PRN ó diarios y Prednisona oral diaria ó en días alternos.

general, este efecto es dependiente de la dosis y duración del tratamiento⁽¹¹⁾.

Las recomendaciones para el tratamiento se resumen en la Tabla 2:

Las pacientes que usan corticoesteroides crónicamente, ya sea inhalados ó sistémicos, deben recibir un suplemento durante el trabajo de parto de 100 mg. de hidrocortisona cada 8 horas⁽¹⁵⁾.

broncodilatadora y antiinflamatoria agresiva y el monitoreo completo de la madre y del feto.

Rinitis

Este cuadro afecta a casi un 30% de las mujeres embarazadas⁽²⁾. Las causas más comunes de rinitis en el embarazo son: rinitis alérgica, rinosinusitis bacterianas, rinitis medicamentosa y rinitis vasomotora^(12,17). La rinitis alérgica puede estar presente antes del embarazo, ó manifestarse por primera vez durante el

curso de éste⁽²⁾. Se exacerba en el 34% de los casos, generalmente durante los dos últimos trimestres de la gestación, mejora en un 15% ó puede no modificarse en un 45% de los casos ⁽²⁾. Si bien esta patología no afecta el curso del embarazo, en los casos más severos puede llegar a afectarlo indirectamente, produciendo alteraciones en el sueño, lo cual lleva a mayor inestabilidad emocional⁽¹²⁾.

El diagnóstico de este cuadro se basa en una buena historia clínica, que revele una relación temporal entre los síntomas y la exposición alérgica, y para ser relevante deben presentarse dos ó más de los siguientes síntomas por más de una hora, la mayoría de los días: descarga nasal, obstrucción nasal, estornudos y prurito. En el caso de las rinitis crónicas, puede haber además pérdida del olfato, u otras complicaciones⁽³⁾. El estudio de secreción nasal es muy útil en el diagnóstico: se caracteriza por la presencia de abundantes eosinófilos⁽²⁾. Cuando la historia no basta para asegurar la alergia, no es recomendable realizar prick tests durante el embarazo, por el riesgo de anafilaxis. Es por esto que en general se prefiere un estudio de IgE específica.

Uno de los diagnósticos diferenciales más importantes debe hacerse con la "rinitis hormonal" ó rinitis del embarazo, la cual puede ser uno de los factores agravantes de una rinitis alérgica. Esta se ha explicado por diversos mecanismos⁽¹⁸⁾: incremento de los estrógenos que puede aumentar la actividad de las glándulas mucosas nasales, por la presencia de receptores de estrógenos a este nivel, ó por un efecto directo de los estrógenos sobre la liberación de histamina; liberación del péptido intestinal vasoactivo por los nervios de la mucosa nasal; relajación de la musculatura lisa vascular nasal inducida por la progesterona; aumento de la volemia; aumento de la hormona de crecimiento placentaria, que estimula el crecimiento de la mucosa nasal.

Tratamiento ^(2,12,17)

Evitar la exposición a los alérgenos es lo fundamental del tratamiento.

La terapia farmacológica se basa en la clorfenamina, que es el antihistamínico de elección durante el embarazo. La seudocfedrina y otros descongestionantes eran considerados de elección, sin embargo estudios recientes revelan una mayor frecuencia de gastroquiasis al ser usados durante el primer trimestre. En el caso de presentar síntomas crónicos, está indicado el uso de cromoglicato ó de beclometasona intranasales.

No debe iniciarse una inmunoterapia durante el embarazo, sin embargo si se encuentra en la fase de mantención ó lleva varios años, puede continuarse sin riesgos para el feto.

Referencias

1. Saxon A, Diaz-Sanchez D, Zhang K.
The allergic response in host defense. En: Rich, R. Clinical Immunology, 1ª edición. Mosby, St. Louis, 1996. Cap. 55
2. Schatz, M, Zeiger, R.
Asthma and Allergy in Pregnancy. Clin Perinatol 1997;24:407- 32.
3. Lemanske R.
A review of the Current Guidelines for Allergic Rhinitis and Asthma. J Allergy Clin Immunol 1998;101(2-II):S392-S396.
4. Esplin S, Clark, S.
Outpatient Management of Asthma During Pregnancy. Clin Obstet Gynecol 1998;41:555-63.
5. Terr A.
Asthma and Reproductive Medicine. Obstet Gynecol Surv 1998;53:699-707.
6. Demissie K, Breckenridge M, Rhoads G.
Infant and Maternal Outcomes in the Pregnancies of Asthmatic Women. Am J Respir Crit Care Med 1998;158:1091-195.
7. Luskin A.
An Overview of the Recommendations of the Working Group on Asthma and Pregnancy. J Allergy Clin Immunol 1999;103(2-II):S350-S353.
8. Meyers D.
Genetics of Asthma. 55th AAAAI Annual Meeting, pgs. 45-65.
9. Abbas A.
Cellular and molecular immunology, 3ª edición. W. B. Saunders, Philadelphia, 1997. Caps. 12 y 14.
10. Beecroft N, Cochrane G, Milburn H.
Effect of Sex of Fetus on Asthma during pregnancy: blind prospective study. B M J 1998; 317:856-57.
11. Schatz M.
Interrelationships between asthma and pregnancy: A literature review. J Allergy Clin Immunol 1999;103(2-II):S330-S336.
12. Schatz M.
Special considerations for the pregnant woman and senior citizen with airway disease. J Allergy Clin Immunol 1998;101(2-II):S373-S378.
13. Schatz M, Zeiger R, Hoffman C, Harden K, Fotsythe A, Chilingar L, Saunders B, Porreco R, Sperling W, Kagnoff M, Benenson A.
Perinatal Outcomes in the Pregnancies of Asthmatic Women: a prospective controlled analysis. Am J Respir Crit Care Med 1995;151:1170-74.
14. Alexander S, Dodds L, Armson A.
Perinatal Outcomes in women With Asthma During Pregnancy. Obstet Gynecol 1998;92(3):435-440.
15. Mason, E., Rosene-Montella, K., Powrie, R.
Medical Problems during Pregnancy. Med Clin NA 1998;82:249-69.
16. Cousins L.
Fetal oxygenation, assessment of fetal well-being, and obstetric management of the pregnant patient with asthma. J Allergy Clin Immunol 1999;103(2-II):S343-S349.
17. Dykewicz M, Fineman S.
Diagnosis and Management of Rhinitis: Complete Guidelines of the Joint Task Force on Practice Parameters in Allergy, Asthma and Immunology. Ann Allergy Asthma Immunol 1998;81:478-518.
18. Ellegard E, Oscarsson J, Bougoussa M, Igout A, Hennen G, Eden S, Karlsson G.
Serum Level of Placental Growth Hormone Is Raised in Pregnancy Rhinitis. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1998; 124:439-43.