



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN MÉDICA.
SECRETARÍA DE SALUD
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO O.D.
SERVICIO DE ALERGIA E
INMUNOLOGÍA CLÍNICA

ASMA Y RINITIS ALÉRGICAS EN EL EMBARAZO

TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TÍTULO DE
LA ESPECIALIDAD EN ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA
P R E S E N T A:
DR. ERIC CÉSAR VELÁZQUEZ RIVERA



MÉXICO D. F.

2009



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ASMA Y RINITIS ALÉRGICAS EN EL EMBARAZO

DR. ERIC CÉSAR VELÁZQUEZ RIVERA
PRESENTA



DR. JORGE ROBERTO LÓPEZ LÓPEZ
DIRECTOR DE TESIS
PROFESOR TITULAR DEL CURSO UNIVERSITARIO
DE ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO O.D.



DR. JOSÉ LUIS RIVERA PÉREZ
ASESOR DE TESIS
PROFESOR ADJUNTO DEL CURSO UNIVERSITARIO
DE ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO O.D.



DR. EDUARDO ALMEIDA GUTIÉRREZ
ASESOR DE TESIS
MAESTRO EN CIENCIAS
MÉDICO ADSCRITO A LA UMAE
HOSPITAL DE CARDIOLOGÍA CMN SXXI



DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTOS

Dedico este trabajo a mi familia, amigos, profesores y compañeros que siempre me han apoyado en el camino recorrido y de los que he aprendido lo necesario para alcanzar mis metas.

Agradezco a mi universidad, al Hospital General de México y por supuesto a todos sus pacientes que siempre me han brindado la enseñanza necesaria para hacer que mi vida profesional sea cada sea mejor.

Finalmente agradezco a todos aquellos que directa e indirectamente ayudaron a la realización de este estudio.

GRACIAS.

ÍNDICE

RESUMEN	1
INTRODUCCIÓN	3
PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN	15
OBJETIVOS	15
HIPÓTESIS	16
JUSTIFICACIÓN	16
MATERIAL Y MÉTODOS	17
RESULTADOS	24
DISCUSIÓN	27
CONCLUSIONES	29
BIBLIOGRAFÍA	30

RESUMEN

INTRODUCCIÓN.

El embarazo es una condición fisiológica trascendente donde se generan diversos cambios para mantener la homeostasis. Estos incluyen al sistema inmune el cual se encarga de inducir tolerancia hacia el nuevo ser para llevar a buen término el desarrollo y la madurez del producto. Las enfermedades alérgicas como el asma y la rinitis pueden modificar o complicar el transcurso del embarazo lo que significa un riesgo para la madre y el producto, por eso resulta de vital importancia conocer qué factores y cómo influyen en el binomio la alergia y el embarazo. En nuestra población existen pocos estudios para determinar dicha situación, de ahí la importancia de este trabajo.

OBJETIVOS.

Determinar la incidencia y los factores que influyen en la evolución y pronóstico, así como la influencia del tratamiento de la rinitis y/o asma alérgicas en mujeres embarazadas que son tratadas en el servicio de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital General de México.

MÉTODOS.

Se estudiaron mujeres en edad reproductiva de enero de 1996 a diciembre de 2008 con diagnósticos de rinitis y/o asma alérgicas y embarazo. Mediante un diseño de casos-cohorte se dio seguimiento a través de las notas médicas y con preguntas telefónicas.

RESULTADOS.

Se analizaron 3384 expedientes de mujeres en edad reproductiva de donde derivaron 59 pacientes embarazadas. La incidencia de embarazo en mujeres portadoras de rinitis y/o asma alérgicas es 0.16 embarazos/año. De los posibles predictores estudiados se encontró que la ausencia de tratamiento previo al embarazo es estadísticamente significativo en la aparición de síntomas en la evolución (22 no complicadas [56.4%] vs 2 complicadas [10%], $p < 0.001$).

CONCLUSIONES.

El control médico y una terapéutica oportuna y eficaz antes y durante el embarazo es importante para evitar riesgos o complicaciones.

INTRODUCCIÓN

El embarazo es una condición fisiológica con repercusión en todo el organismo porque se generan diversos cambios compensatorios para mantener una homeostasis. Desde el punto de vista inmunológico estos cambios están encaminados principalmente al desarrollo de mecanismos de tolerancia para evitar el rechazo al nuevo ser. Cuando una mujer con patologías alérgicas se embaraza puede tomar diversos caminos en su evolución que son relevantes para la madre y el producto tanto al inicio como al final de la gestación.

Mecanismos de tolerancia inmunológica.

La placenta está constituida por células maternas y fetales que expresan moléculas capaces de inducir tolerancia durante toda la gestación [1].

A través de los años diferentes mecanismos de tolerancia se han descrito. En 1953 Medawar propuso tres mecanismos generales de evasión fetal a la respuesta inmune materna:

1. La presencia de diversos mecanismos que inducen tolerancia y/o anergia materna.
2. La barrera anatómica que previene el contacto entre antígenos.
3. La supresión de la respuesta celular inducida por células fetales.

Actualmente se ha propuesto un cuarto mecanismo en el cual el feto produce inmunosupresión específica en el sitio de implantación [2,3]. Todos los mecanismos se describen más adelante.

En 1993, Wegmann propone que el embarazo es un fenómeno con predominio de respuesta inmune Th2 aparentemente inducida por niveles elevados de estrógenos y progesterona [2,3].

Posteriormente se describe la existencia de células natural killer (NK) placentarias, distintas a las conocidas comúnmente y a las que se les denomina células uNK, localizadas en la decidua y que durante el primer y segundo trimestre del embarazo son capaces de modificar el diámetro de las arterias uterinas para incrementar el aporte sanguíneo a la unidad feto-placentaria. Se piensa que la activación y/o inhibición de los receptores de dichas células juega un rol significativo en la aceptación o rechazo del feto, sin embargo esto no se ha confirmado. Por otro lado las células NK circulantes en la periferia se encuentran disminuidas lo que a su vez explica el descenso de la producción de citocinas Th1 y predominio de las Th2 [1,2].

La ausencia de las moléculas del HLA en el trofoblasto contribuye a prevenir una respuesta materna contra el feto, aunque la falta de ellas no es totalmente crítica en el mantenimiento de la tolerancia pues otros mecanismos contribuyen a mantenerla. El tejido citotrofoblástico extravelloso expresa genes no clásicos de HLA Ib, HLA-E, HLA-F y HLA-G, de los cuales este último inhibe la respuesta de linfocitos T citotóxicos y la función de las células NK. En estudios realizados se ha observado que las células presentadoras de antígenos transfectadas con HLA-G pueden prevenir la proliferación de los linfocitos T CD4+, e inducir apoptosis de linfocitos T CD8+ con HLA-G soluble, a través de la vía Fas/FasL. Se piensa que el HLA-G en los humanos facilita la expresión de HLA-E, con la cual se une e inhibe la actividad de células NK a través del receptor CD94/NKG2 presente en dichas células. La función del HLA-F aún no es clara [1,2,3,4].

Se ha postulado que el establecimiento de un privilegio inmune en el sitio de la implantación del gameto sea debido a la apoptosis de linfocitos T, en parte como una consecuencia de la delección clonal de células que reconocen antígenos paternos presentes en la placenta, ya que este fenómeno es mediado por la expresión de FasL en el trofoblasto fetal o en las células deciduales maternas [1,3].

Los linfocitos T CD4+ constitutivamente expresan la cadena α del receptor de IL-2 (CD25) y se reconoce que pueden estar involucradas en la regulación de la respuesta inmune, pues al expresarse juegan un papel indispensable en el mantenimiento de la auto-tolerancia natural. Las células T reguladoras se expanden durante el embarazo y son necesarias para evitar el rechazo fetal aunque no se sabe el mecanismo. Se sugiere que la expresión de la proteína FoxP3 por los linfocitos T CD4+ es debida a los niveles elevados de estrógenos en el embarazo lo cual ayuda a mantener la tolerancia fetal. Igualmente las células T reguladoras expresan receptores para quimiocinas que da como resultado incremento en la cantidad de células reguladoras [1,3].

La indolamina 2-3 dioxigenasa es una enzima que degrada el triptófano y se expresa en los componentes del trofoblasto donde aparentemente inhibe la activación de las células T maternas por la deprivación del aminoácido. Por otro lado es posible que esta enzima también tenga efecto sobre las células dendríticas al disminuir sus niveles de triptófano con lo cual su función como presentadoras de antígenos está reducida y se contribuye a la tolerancia. Se ha reportado que el embarazo y los niveles elevados de estrógenos incrementan la apoptosis de células presentadoras de antígenos, especialmente las dendríticas [1,2,3].

Las moléculas coestimuladoras B7 también han sido implicadas en la tolerancia, cuando se encuentran unidas al receptor de muerte programada 1 (PDL1) y sus ligandos. Durante el embarazo el PDL1 (B7-H1) está presente en todo el trofoblasto y el PDL2 (B7-DC) se expresa en el sinciciotrofoblasto en el embarazo temprano. Estos dos receptores se localizan en la interfase materno-fetal, la PDL1 es necesaria para el mantenimiento de la tolerancia y su bloqueo se ha relacionado con disminución de la supervivencia fetal y un cambio de citocinas a Th1 en el bazo y la placenta [1,2].

El control del sistema del complemento también es de importancia y aquí entran en juego las proteínas reguladoras del mismo para prevenir el daño inducido por

su activación. También se ha mencionado que el factor acelerador del decaimiento (CD55) y la proteína cofactor de membrana (CD46) resultan cruciales para mantener el embarazo [1,2].

Los mecanismos de tolerancia inmunológica son complejos, novedosos e interesantes, sin embargo aun requieren una descripción más exacta y probablemente se descubran nuevos.

Asma.

El asma es una de las enfermedades no obstétricas que más comúnmente complica el curso del embarazo y que es capaz de incrementar la morbilidad y mortalidad materno-fetal [5,6].

Su prevalencia en el embarazo es variable entre diferentes países, en el caso de Estados Unidos se estima que los valores varían entre el 8.4 y 8.8% y en el caso de las crisis asmáticas es del 4.1% [5].

En nuestro país probablemente la prevalencia sea del 3.3% en mujeres embarazadas [15].

Los cambios fisiológicos durante el embarazo ocurren en diversos aparatos y sistemas entre ellos el respiratorio, que tiene cambios de tipo mecánico como la reducción del volumen respiratorio de reserva y del volumen residual, especialmente en el tercer trimestre. Asimismo existe un incremento notable de la ventilación por minuto inducida por las concentraciones incrementadas de progesterona que condiciona a un aumento en el consumo de oxígeno. Durante el primer y segundo trimestre del embarazo, hasta en un 70% de las pacientes, estos cambios condicionan a la aparición de disnea e incremento en los eventos de

asma como consecuencia de la combinación de una reserva pulmonar disminuida asociada a un esfuerzo respiratorio incrementado [7].

En el aparato digestivo hay relajación del músculo liso del esfínter esofágico inferior lo cual puede propiciar la aparición de reflujo gastroesofágico y exacerbación del asma [7].

Estudios observacionales de los efectos del embarazo sobre el asma mencionan que en general éste, toma tres cursos: un tercio de las mujeres se mejora durante el embarazo, otro tercio no presenta cambios y un tercio más empeora. Las pacientes con asma severa previo al embarazo a pesar de recibir tratamiento médico durante el mismo son más propensas a sufrir exacerbaciones graves y requieren mayor cantidad de medicamentos que las pacientes con asma leve a moderado. Por otro lado se ha observado que los síntomas del asma tienden a mejorar en el tercer trimestre y que las exacerbaciones son más frecuentes entre las semanas 24 y 36 de la gestación. Otros factores que se consideran importantes tanto para la mejoría o empeoramiento de la sintomatología son los cambios inducidos por los altos niveles de hormonas como los estrógenos y la progesterona. La influencia del sexo fetal en la evolución del asma puede aportar evidencia respecto al efecto hormonal, es decir las madres de fetos varones mejoran del asma durante el embarazo y tienen menor requerimiento de medicamentos antiasmáticos a diferencia de las madres de fetos mujeres [6,7,23].

El incremento de la morbi-mortalidad materno fetal es un efecto del asma sobre el embarazo especialmente cuando el asma es grave. También, las asmáticas embarazadas tienen más riesgo de sufrir hiperemesis gravídica, hemorragia uterina, mayores estancias hospitalarias, así como tener preclampsia, placenta previa y mayores posibilidades de cesárea. El parto pretérmino es más común en las mujeres asmáticas, principalmente en las dependientes de corticoides [6,7,8,9,22,23].

En el feto el mal control del asma se relaciona con retardo en el crecimiento intrauterino, incremento de riesgo de muerte perinatal, prematuridad, hipoxemia y bajo peso al nacimiento [6,7,8,9,22,23].

Condiciones relacionadas con el asma mal controlada como la hipertensión arterial, alcalosis, hipocapnia o deshidratación podrían influir también en la oxigenación fetal por reducción del flujo placentario. Los mediadores que ejercen efecto sobre el músculo liso como la endotelina y la angiotensina involucradas con la preclampsia y pueden condicionar a broncoconstricción. Las anomalías del sistema nervioso autónomo pueden afectar al músculo liso bronquial, vascular y uterino; así las mujeres asmáticas pueden manifestar hiperreactividad alfa adrenérgica e hipoactividad beta adrenérgica que se traducen en hipertensión periférica y disminución del flujo placentario. [6,7,8,9,22,23].

Otros factores que influyen en la evolución del asma durante el embarazo son la renuencia al tratamiento que condiciona a un mal control y mayores probabilidades de complicaciones. La presencia de atopia y la exposición a alérgenos son factores contribuyentes; por otro lado las infecciones virales de vías aéreas complicadas con sobreinfección pueden exacerbar el asma. El tabaquismo es otro factor conocido que puede exacerbar el asma, sin embargo existen estudios que no demuestran tal asociación [7]. Finalmente el factor racial puede ser otra influencia en el comportamiento del asma aunque no se ha estudiado por completo en todos los grupos étnicos ni se ha comparado [7,10,22].

En cuanto al tratamiento del asma durante el embarazo este no difiere del que se da a las mujeres que no lo están. Los objetivos del tratamiento en las pacientes embarazadas se enfocan en facilitar las actividades cotidianas con las menores limitaciones posibles, mínima sintomatología, ausencia de crisis, función pulmonar normal y mínimos efectos de los medicamentos, todo con el fin de llevar el embarazo a un buen término. El tratamiento debe ser integral y multidisciplinario [6,8,10,21].

Se recomienda la monitorización del asma con visitas periódicas al médico. Una historia clínica detallada y una exploración física integral, así como espirometrías o flujometría de control. También es de utilidad la realización de ultrasonidos seriados que ayudan a evaluar de modo indirecto el desarrollo y crecimiento del producto así como la forma en que influye la enfermedad alérgica [8,10].

La educación de las pacientes embarazadas es fundamental puesto que el reconocimiento de los síntomas, el empeoramiento y las posibilidades del tratamiento en casa son importantes para evitar complicaciones mayores. El apoyo psicológico es de utilidad en pacientes que tienen dificultades en el entendimiento de su enfermedad y de los potenciales efectos que esto podría traer [8,10].

En general el uso de medicamentos durante el embarazo no está indicado, especialmente en el primer trimestre, pero al tratarse de una patología potencialmente crítica o mortal para la madre y el feto se debe valorar el riesgo beneficio. La mayoría de los medicamentos usados para el asma durante el embarazo se encuentran clasificados en la categoría B y C de la FDA [8,20].

Los β_2 agonistas tienen pocos efectos indeseados y son de utilidad por su rápida acción para producir broncodilatación en tiempo corto; la vía inhalada es la más recomendable en las pacientes puesto que por vía sistémica se ha demostrado incremento en efectos adversos y posibles riesgos de teratogenicidad. En el caso de los de larga acción se recomiendan en pacientes con síntomas severos que no permitan conciliar el sueño [6,8,10,12,20].

Los corticoides como la budesonida y la beclometasona tienen una categoría B de la FDA. Son de gran utilidad, pero debe valorarse el riesgo beneficio de estos durante el embarazo. El uso de los inhalados será la primera opción y la administración por vía oral se deberá reservar para situaciones especiales, sobre todo cuando los inhalados no han sido exitosos. [6,8,10,12,20].

El bromuro de ipratropio no ofrece mayores beneficios respecto a los β 2 agonistas, pero puede ser de mucha utilidad la combinación de ambos o en el caso de que haya efectos adversos importantes con los segundos [6,8,10,12].

Las metilxantinas como la teofilina pueden ser una buena alternativa como tratamiento combinado o complementario, en estos casos es recomendable monitorizar concentraciones séricas para evitar efectos tóxicos puesto que el aclaramiento se reduce hasta un 20% en el tercer trimestre [6,8,10,12,20].

Los estabilizadores de membrana como el cromoglicato de sodio son seguros y útiles en ciertos casos, tienen una categoría B de la FDA [6,8,10,12].

Los antileucotrienos no son medicamentos recomendados en el embarazo puesto que no hay estudios suficientes que soporten su uso [6,8,10,12].

Los antihistamínicos son clasificados en las categorías B y C, los más recomendados durante el embarazo son la clorfeniramina y la tripelenamina y en los casos en que se deba evitar la sedación la loratadina y la cetirizina serán la elección [6,8,10,12,19].

El tratamiento de las crisis asmáticas debe de ser igual al de las pacientes no embarazadas y en los casos graves el manejo agresivo estará indicado. Con una adecuada orientación la paciente podrá iniciar el tratamiento desde su domicilio, ya en el medio hospitalario se deberá asegurar una adecuada oxigenación así como la administración de β 2 agonistas inhalados. Si la evolución no fuera favorable los corticoides orales serán una opción para evitar las hospitalizaciones. En casos en los que la vía oral no pueda ser utilizada se tomará la alternativa intravenosa [8,11,21].

El sulfato de magnesio es una indicación en los casos de obstrucción severa en pacientes asmáticos, sin embargo no es un medicamento de elección en las crisis durante el embarazo puesto que el efecto broncodilatador es breve y puede desencadenar más efectos adversos, por lo que es de importancia estimar el riesgo beneficio. Intervenciones más agresivas como la ventilación mecánica asistida dependerán de la evolución y complicaciones. [11].

El uso de anticuerpos monoclonales Anti-IgE como el Omalizumab no es recomendado durante el embarazo ya que se carece de estudios que lo sustenten [19].

Actualmente las guías y consensos relacionados al tratamiento del asma coinciden en la monitorización, control del asma y uso de medicamentos en caso necesario [13,14,15,16,17,18,19,20].

Rinitis

Los factores de riesgo que condicionan la aparición de la rinitis alérgica durante el embarazo son principalmente el tabaquismo debido a su efecto irritativo, la presencia de alergia por exposición crónica a los alérgenos y la hiperreactividad nasal [24].

La rinitis alérgica se presenta de un 7 a un 20% de la población de embarazadas, de las cuales aproximadamente el 15% empeora, el 50% permanece sin cambios y el 25% mejora. La rinitis alérgica afecta la calidad de vida de éstas pacientes y aunque por si misma no implica grandes riesgos para la vida, el hecho de que no esté bien controlada y se asocie a otras entidades como el asma bronquial puede hacerla potencialmente grave si no se maneja adecuadamente. En la rinitis la congestión nasal es capaz de inducir otros cambios negativos que afectarán el

curso del embarazo, puede ser producida por cambios hormonales, hecho que se ha comprobado en pacientes que ingieren estrógenos [24,26,27].

Normalmente cuando se lleva a cabo la inspiración a través de la nariz se produce óxido nítrico por los senos maxilares el cual viaja hacia los pulmones condicionando vasodilatación con incremento en la oxigenación. En la rinitis alérgica debido a la congestión nasal la inspiración se realiza por la boca lo cual evita la producción del óxido nítrico y en consecuencia afecta el tono vascular y la oxigenación pulmonar lo que traduce una reducción en la oxigenación fetal. La congestión inducida por el embarazo es un fenómeno conocido desde hace mucho tiempo y se cree que existe una posible relación entre la rinitis, preeclampsia, hipertensión, retardo en el crecimiento intrauterino y bajas calificaciones de Apgar [24,26,27].

Al igual que el asma es recomendable un seguimiento estrecho de la paciente para evitar complicaciones en el curso del embarazo [25].

Como parte del tratamiento la información y educación hacia la paciente es trascendental para evitar la angustia que puede inducir la congestión nasal. El conocimiento de la enfermedad permite manejar de forma adecuada dicha circunstancia. Una medida recomendable es el ejercicio físico el cual tiene un efecto descongestivo, otras son el dormir con la cabeza elevada en un ángulo de 30°, aseos nasales con solución salina así como la evitación de alérgenos y otros irritantes [24,27].

El tratamiento farmacológico es vasto, sin embargo se debe de optimizar su consumo al utilizar dosis mínimas eficaces con los menores efectos adversos posibles [27].

El cromoglicato es el medicamento de primera elección en casos de rinitis leve tanto en aerosol como nebulizado puesto que no tiene absorción sistémica y no tiene efectos adversos significativos [25,27].

Los antihistamínicos orales de primera y segunda generación ya comentados previamente tienen la misma aplicación, aunque en especial en el caso de la rinitis existen algunos con presentación tópica de aplicación intranasal como la azelastina y la levocabastina (categoría C de la FDA) que podrían utilizarse con relativa seguridad [20,25,26,27].

Los corticoides de aplicación tópica intranasal son los medicamentos de primera línea en casos de rinitis alérgica moderada a severa, son seguros y sin los efectos adversos de los sistémicos. Los más aceptados actualmente por esta vía son la budesonida y la beclometasona, aunque también en estudios se ha mostrado que la mometasona y fluticasona pueden ser seguros en el embarazo. En el caso de los corticoides por vía sistémica se reservan para casos severos y muy especiales en los cuales no exista otra alternativa o haya riesgo para la salud de la madre. El uso debe ser cauteloso para evitar el riesgo de malformaciones tales como paladar hendido [20,24,25,26,27].

Los descongestivos de uso tópico como la oximetazolina no se recomiendan habitualmente a menos que se trate de un caso severo con poca respuesta al manejo general, se deberán indicar por corto tiempo debido a la posibilidad de inducir rinitis medicamentosa, al momento no se les ha relacionado con malformaciones congénitas como es el caso de la pseudoefedrina a la que se ha asociado con gastrosquisis (categoría C de la FDA) [19,24,25,26,27].

Las guías relacionadas al manejo de la rinitis alérgica como ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma) en el apartado de embarazo menciona que el uso de medicamentos debe ser limitado a casos que lo necesiten de forma

imperiosa cuando las medidas generales no han sido exitosas y con las precauciones ya mencionadas [28].

La inmunoterapia está aceptada pero no clasificada en alguna categoría por la FDA. Su beneficio y seguridad han sido comprobados a través del tiempo y su uso debe individualizarse de acuerdo a la evolución de la paciente. Durante el embarazo no se ha asociado a un incremento en el riesgo de malformaciones congénitas, sin embargo no se recomienda iniciarla durante el embarazo por la posibilidad de riesgo de anafilaxia. Por otro lado, si el inicio ha sido previo al embarazo se recomienda mantenerla sobre todo si está brindando beneficios clínicos sin reacciones sistémicas. Para reducir el riesgo de una reacción sistémica durante el embarazo se recomienda disminuir la dosis si se encuentra en una etapa de inducción y si está en una etapa de mantenimiento dejarla con la dosis establecida sin continuar con incrementos [19,25,26,29].

PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la incidencia del embarazo en pacientes con rinitis y asma alérgicas?

¿Qué factores influyen en la evolución y pronóstico de la rinitis y asma alérgicas en mujeres embarazadas tratadas en el servicio de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital General de México?

¿Cómo influye el tratamiento sobre la evolución de la rinitis y/o asma alérgicas antes y durante el embarazo?

OBJETIVOS

Determinar la incidencia de embarazo en una cohorte de mujeres con rinitis y/o asma alérgicas atendidas en el servicio de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital General de México.

Evaluar la evolución de la rinitis y/o asma alérgicas durante el embarazo en pacientes atendidas en la consulta del servicio de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital General de México.

Determinar los factores que influyen sobre la evolución y pronóstico de la rinitis y/o asma alérgicas en mujeres con embarazo del servicio de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital General de México.

Evaluar el efecto del tratamiento sobre la evolución de la rinitis y/o asma alérgicas antes y durante el embarazo.

HIPÓTESIS

El tratamiento para la rinitis y/o asma alérgicas previo y durante el embarazo se asociará con una evolución favorable.

Existirán factores socioeconómicos y/o culturales asociados con la evolución de la rinitis y/o asma alérgicas durante el embarazo.

JUSTIFICACIÓN

Las enfermedades alérgicas constituyen una patología frecuente en el embarazo, capaces de complicar la evolución del mismo si no se manejan adecuadamente, de ahí la importancia de mantener una estrecha vigilancia de un equipo multidisciplinario que incluya al alergólogo para llevar a buen término el embarazo.

La rinitis y el asma alérgicas son las patologías no obstétricas más frecuentes en el embarazo, el manejo en esta etapa de la vida de las pacientes es bien conocido y relativamente seguro, por lo que es indispensable una orientación adecuada para evitar que estas patologías sean la causa de un embarazo complicado, la atención del alergólogo es primordial ya que en su campo tendrá como función evitar que haya presencia de complicaciones potencialmente fatales.

La justificación del presente trabajo es conocer la incidencia, la evolución, el manejo y las complicaciones de las pacientes embarazadas con asma y rinitis que acuden al servicio de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital General de México con el fin de sentar un antecedente que ayude a poder establecer criterios para el servicio respecto al manejo en general de las pacientes embarazadas y con esto mejorar su atención.

MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio se llevó a cabo en el servicio de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital General de México y comprendió el periodo de enero de 1996 hasta diciembre de 2008. Se estudiaron los expedientes de mujeres con los diagnósticos de rinitis y/o asma alérgicas y embarazo y se evaluó su evolución consignada en las notas médicas de los expedientes y por medio de preguntas telefónicas en los casos que lo ameritaron.

Diseño del estudio:

Casos-Cohorte

- a. Observacional
- b. Prospectivo-retrolectivo.
- c. Analítico
- d. Comparativo

Criterios de inclusión

- Mujeres con diagnóstico de rinitis y/o asma alérgicas que durante el tiempo de tratamiento en el servicio de Alergia e Inmunología se hayan embarazado.
- Edades entre 15 y 40 años.
- Con seguimiento completo previo, durante y posterior al embarazo.

Criterios de exclusión

- Expedientes incompletos.
- Pacientes con otras patologías graves agregadas.
- Pacientes con abortos, embarazo ectópico o alguna otra complicación obstétrica ajenas al manejo por parte del servicio durante el periodo de estudio.

Variables independientes:

- Edad
 - Definición conceptual: Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo.
 - Definición operacional: Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo.
 - Variable: Cuantitativa.
 - Escala de medición: Continua.

- Grado de escolaridad
 - Definición conceptual: Conjunto de enseñanzas y cursos que se imparten a los estudiantes en los establecimientos docentes.
 - Definición operacional: Conjunto de enseñanzas y cursos que se imparten a los estudiantes en los establecimientos docentes y que se califican de acuerdo al tiempo que se cursó.
 - Variable: Cualitativa.
 - Escala de medición: Nominal dicotómica.

- Diagnósticos
 - Definición conceptual: Identificación de la naturaleza de una enfermedad mediante la observación de sus signos y síntomas característicos.
 - Definición operacional: Identificación de la naturaleza de una enfermedad mediante la observación de sus signos y síntomas característicos.
 - Variable: Cualitativa.
 - Escala de medición: Nominal tritómica.

- Trimestre
 - Definición conceptual: Periodo de tres meses.
 - Definición operacional: Periodos de tres meses en los que se divide el embarazo humano.
 - Variable: Cuantitativa.
 - Escala de medición: Nominal dicotómica.

- Requerimiento de fármacos en el embarazo
 - Definición conceptual: Uso de medicamentos tópicos o sistémicos para tratar los síntomas alérgicos en la paciente embarazada.
 - Definición operacional: Uso de medicamentos tópicos o sistémicos para tratar los síntomas alérgicos en la paciente embarazada.
 - Variable: Cualitativa.
 - Escala de medición: Nominal dicotómica.

- Inmunoterapia alérgeno específica
 - Definición conceptual: Administración gradual y en incremento de un alérgeno específico a un individuo alérgico alcanzando una dosis efectiva para disminuir los síntomas asociados ante subsecuentes exposiciones al alérgeno causal.
 - Definición operacional: Administración gradual y en incremento de un alérgeno específico a un individuo alérgico alcanzando una dosis efectiva para disminuir los síntomas asociados ante subsecuentes exposiciones al alérgeno causal.
 - Variable: Cualitativa.
 - Escala de medición: Nominal dicotómica.

- Suspensión de inmunoterapia
 - Definición conceptual: Interrupción de la aplicación de un alérgeno específico en un individuo alérgico por causas diversas.
 - Definición operacional: Interrupción de la aplicación de un alérgeno específico en un individuo alérgico por causas diversas.
 - Variable: Cualitativa.
 - Escala de medición: Nominal politómica.

Variables dependientes:

- Evolución de la alergia en el embarazo
 - Definición conceptual: Modificación de los síntomas alérgicos de las pacientes embarazadas.
 - Definición operacional: Modificación hacia la estabilización, empeoramiento o mejoría de los síntomas alérgicos en las pacientes embarazadas.
 - Variable: Cualitativa.
 - Escala de medición: Nominal dicotómica.

- Complicaciones de alergias en el embarazo
 - Definición conceptual: Aparición de una o más crisis de rinitis y/o asma alérgicas durante el embarazo.
 - Definición operacional: Aparición de una o más crisis de rinitis y/o asma alérgicas durante el embarazo.
 - Variable: Cuantitativa.
 - Escala de medición: Continua.

- Respuesta al tratamiento médico y/o de inmunoterapia en el embarazo
 - Definición conceptual: Alivio de los síntomas alérgicos tras el uso de fármacos y/o inmunoterapia.
 - Definición operacional: Alivio de los síntomas alérgicos tras el uso de fármacos y/o inmunoterapia.
 - Variable: Cualitativa.
 - Escala de medición: Nominal dicotómica.

- Evolución de síntomas alérgicos al término del embarazo
 - Definición conceptual: Modificación de los síntomas alérgicos de las pacientes en el puerperio.
 - Definición operacional: Modificación hacia la estabilización, empeoramiento o mejoría de los síntomas alérgicos en las pacientes puérperas.
 - Variable: Cualitativa.
 - Escala de medición: Nominal tritómica.

- Respuesta al tratamiento médico en agudización de las enfermedades alérgicas durante el embarazo
 - Definición conceptual: Alivio de los síntomas tras el uso de fármacos y/o inmunoterapia en una agudización de las enfermedades alérgicas en el curso del embarazo.
 - Definición operacional: Alivio de los síntomas tras el uso de fármacos y/o inmunoterapia en una agudización de las enfermedades alérgicas en el embarazo.
 - Variable: Cualitativa.
 - Escala de medición: Nominal dicotómica.

Análisis estadístico

Se realizó estadística descriptiva para variables basales y de desenlace con medidas de tendencia central y dispersión para variables cuantitativas y proporciones para variables nominales. El análisis inferencial para las variables nominales se realizó con Chi 2 (en caso de frecuencia observada ≤ 5 con prueba exacta de Fisher), mientras que las variables cuantitativas continuas se contrastaron con prueba T de student.

Se utilizó SPSS versión 15.0

Recursos

Físicos	Humanos
Hojas de papel	Investigador principal
Bolígrafos	Tutores de tesis
Computadora personal	Personal médico del Hospital General de México
Impresora	
Expedientes clínicos	
Teléfono	

RESULTADOS

Se revisaron 3384 expedientes de mujeres en edades entre los 15 y 40 años con los diagnósticos de rinitis y/o asma alérgicas, de las cuales se encontraron 70 con embarazo, se excluyeron 11 (2 por aborto, 1 por embarazo ectópico y 8 por expedientes incompletos) y se analizó un total de 59 expedientes.

La incidencia de embarazo en esta cohorte de mujeres con rinitis y/o asma alérgicas fue del 2% durante 12 años (tasa de incidencia 0.16 embarazos/año de seguimiento). Sin embargo la cifra puede estar subestimada ya que muchas mujeres al saberse con embarazo abandonan durante este tiempo el seguimiento en el servicio de Alergia e Inmunología Clínica.

Con relación a los factores que pueden influir sobre la evolución se encontró que la edad y la escolaridad no influyen de forma significativa sobre el curso de las patologías alérgicas estudiadas (28.02% vs 28.0%, $p=0.6$ y 51.3% vs 55%, $p=0.78$ en no complicadas y complicadas respectivamente). El tener una sola enfermedad o las dos no influye en la evolución ya que en todos los grupos no fue significativa ($p=0.58$).

El trimestre de embarazo en el seguimiento, no tuvo asociación con la evolución: primer trimestre de no complicadas con 51.3% vs complicadas con 55%, $p=0.78$; segundo y tercer trimestre de no complicadas con 53.8% vs complicadas con 45%, $p=0.6$. El tratamiento farmacológico previo al embarazo fue un factor determinante en la evolución (22 no complicadas [56.4%] lo recibían comparado con 2 complicadas [10%], $p<0.001$). Tabla 1.

Tabla 1. Características de pacientes embarazadas con rinitis y asma alérgicas.

VARIABLE	EVOLUCIÓN DE RINITIS Y ASMA		p
	ALÉRGICAS		
	NO COMPLICADA	COMPLICADA	
	n=39	n=20	
Edad promedio	28.02 (23-33)	28 (26-31.2)	0.6
Escolaridad básica	20 (51.3%)	11 (55%)	0.78
Diagnósticos			
• Rinitis	21 (53.8%)	9 (45%)	0.58
• Asma	1 (2.6%)	0	0.58
• Rinitis y Asma	17 (43.6%)	11 (55%)	0.58
Trimestre			
• Primero	20 (51.3%)	11 (55%)	0.78
• Segundo y tercero	19 (53.8%)	9 (45%)	0.6
Sin fármacos previos al embarazo	22 (56.4%)	2 (10%)	<0.001
Con inmunoterapia	15 (38.5%)	11 (55%)	0.22
Con inmunoterapia y fármacos	8 (20.5%)	9 (45%)	0.04
Sin inmunoterapia			
• Indicación médica	5 (12.8%)	3 (15%)	0.27
• Decisión propia	17 (43.6%)	4 (20%)	0.28
• Ignorancia	0	1 (5%)	0.89
• Sin causa	2 (5.1%)	1 (5%)	0.89
Mejoría postparto	7 (17.9%)	9 (45%)	0.03
Empeoramiento postparto	3 (7.7%)	3 (15%)	0.6

Con el uso de inmunoterapia sola o con fármacos no se observó influencia estadísticamente significativa en la evolución y los motivos por los que se suspendió el uso de inmunoterapia durante el embarazo tampoco influyeron. Con relación a la mejoría o empeoramiento de las patologías en el posparto no se observó una diferencia significativa.

La mejoría de síntomas con diversos tratamientos en agudizaciones de las enfermedades durante el embarazo no pudo analizarse debido a que el tamaño de la muestra no era suficiente para poder obtener resultados significativos. Tabla 2.

Tabla 2. Mejoría de síntomas con diversos tratamientos en agudizaciones de las enfermedades durante el embarazo.

	Tratamiento Médico e Inmunoterapia	Sólo Inmunoterapia	Sólo Tratamiento Médico	Sin Tratamiento Alguno
	n=18	n=8	n=17	n=16
Mejoría de síntomas	14 (77%)	7 (87.5%)	10 (58.8%)	11 (68.8%)

DISCUSIÓN

Las patologías alérgicas estudiadas en este trabajo son las que comúnmente se presentan en el embarazo y tienen un potencial importante para generar complicaciones para el binomio. Como se mencionó anteriormente es conocido el curso que toman en la evolución del embarazo y en el presente estudio no se encontraron las asociaciones reportadas en la literatura, probablemente en relación al pequeño tamaño de la muestra.

Lo que sí es consistente con la literatura es la ausencia de tratamiento previo al embarazo como un factor que influye en la evolución de las enfermedades alérgicas y esto se entiende porque una paciente que tiene un buen control de las alergias y que no requiere medicación previa al embarazo muestra una evolución aparentemente benigna durante este.

Una debilidad del estudio es el pequeño tamaño de la muestra, ya que a pesar de haber abarcado un periodo de 12 años los expedientes obtenidos fueron pocos en relación a la cantidad que se revisó; hay por lo menos tres factores que se detectaron como causantes del bajo tamaño de la muestra: la depuración continua de expedientes fuera de uso, las pacientes que dejan de acudir a consulta cuando se embarazan y que el embarazo no siempre es registrado como un diagnóstico principal en los expedientes del servicio lo que pierde el seguimiento.

De lo anterior lo que resulta importante mencionar es que dar una correcta información a las pacientes en edad reproductiva para concientizarlas sobre las enfermedades alérgicas y sus complicaciones en el embarazo llevará a un mejor control, y un registro apropiado.

Este estudio resulta de gran relevancia ya que da paso a la creación de nuevas líneas de investigación sobre el comportamiento de las enfermedades alérgicas durante el embarazo en pacientes mexicanas, pues en nuestra población no se encontraron estudios al respecto. En la literatura nacional hay una publicación en donde se hace una consideración sobre el asma y el embarazo, sin embargo es

un artículo de revisión [30]. De ahí el interés de realizar esta investigación para dar apertura a la exploración acuciosa de la rinitis alérgica, el asma y el embarazo en nuestro país.

CONCLUSIONES

La tasa de incidencia de embarazo en la cohorte de mujeres con rinitis y/o asma alérgica es 0.16 embarazos/años de seguimiento. La ausencia de tratamiento farmacológico y/o inmunológico es un predictor fuertemente asociado con la evolución de las mujeres con rinitis y/o asma alérgica que se embarazan.

BIBLIOGRAFÍA

1. Guleria I, et al. Maternal Acceptance of the Fetus: True Human Tolerance. *J Immunol* 2007; 178: 3345-3351.
2. Veenstra van Nieuwenhoven A.I, et al. The immunology of successful pregnancy. *Hum Rep Update* 2003; 9 (4): 347-357.
3. Koch C.A, et al. T cell recognition and immunity in the fetus and mother. *Cell Immunol* 2007; 248 (1): 12-17.
4. Hunt J.S, et al. HLA-G and immune tolerance in pregnancy. *FASEB J* 2005; 19: 681-693.
5. Kwon H.L, et al. The Epidemiology of Asthma During Pregnancy: Prevalence, Dignosis and Symptoms. *Immunol Clin N Am* 2006; 26: 29-62.
6. Duque S, et al. Asma y embarazo. *Alergol Inmunol Clin* 2002; 17: 285-290.
7. Gluck J.C, The Effect of Pregnancy on the Course of Asthma. *Immunol Clin N Am* 2006; 26: 63-80.
8. Lastra LP, et al. Estrategias de tratamiento de la rinoconjuntivitis y el asma durante el embarazo. *Allergol et Immunopathol* 2005; 33 (3): 162-168.
9. Dombrowski M.P. Outcomes of Pregnancy in Asthmatic Women. *Immunol Clin N Am* 2006; 26: 81-92.
10. Namazy J.A, et al. Current Guidelines for the Management of Asthma During Pregnancy. *Immunol Clin N Am* 2006; 26: 93-102.

11. Cydulka R.K. Acute Asthma During Pregnancy. *Immunol Clin N Am* 2006; 26: 103-117.
12. Chambers C. Safety of Asthma and Allergy Medications in Pregnancy. *Immunol Clin N Am* 2006; 26: 13-28.
13. NHLBI, NHI, NAEPP. Expert Panel Report 3: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma 2007.
14. SEPAR, SEAIC, SEORL, SEMFYC, SEMERGEN, SEMG, GRAP, SEICAP, SENP, FEP. Guía Española para el Manejo del Asma 2009.
15. Consenso Mexicano de Asma. *Neumol Cir Torax* 2005; 64 (S1): S7-S44.
16. NHS, QIS, SIGN, BTS. British Guideline on the Management of Asthma, A National Clinical Guideline 2009.
17. NIH, NHLBI. NAEPP Working Group Report on Management of Asthma During Pregnancy Recommendations for Pharmacologic Treatment – Update 2004.
18. NHLBI, WHO. Global Initiative for Asthma, Global Strategy for Asthma Management and Prevention – Update 2008.
19. Osur S.L. The Management of Asthma and Rhinitis during Pregnancy. *J Wom Health* 2005; 14 (3): 263-276.
20. Yawn B, et al. Treating Asthma and Comorbid Allergic Rhinitis in Pregnancy. *JABFM* 2007; 20 (3): 289-298.

21. Abou-Gamrah A, et al. Bronchial Asthma in Pregnancy. ASJOG 2005; 2: 226-230.
22. Murphy V.E, et al. Asthma exacerbations during pregnancy: incidence and association with adverse pregnancy outcomes. Thorax 2006; 61: 169-176.
23. Murphy V.E, et al Asthma during pregnancy: mechanisms and treatment implications. Eur Resp J 2005; 25: 731-750.
24. Ellegard E.K. Pregnancy Rhinitis. Immunol Clin N Am 2006; 26: 119-135.
25. Incaudo G.A, et al. The Diagnosis and Treatment of Allergic Rhinitis During Pregnancy and Lactation. Immunol Clin N Am 2006; 26: 137-154.
26. Vergara N. Tratamiento de la rinitis alérgica en la embarazada. Rev Otorrinolaringol Cir Cabeza Cuello 2007; 67: 157-161.
27. Velázquez L. Fármacos aceptados para el tratamiento de la rinitis alérgica en la embarazada. Arch Aler Inmunol Clin 2006; 37 (2): 74-79.
28. Bousquet J, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma 2008. Allergy 2008; 63 (Suppl 86): 8-160.
29. Shaik W.A. A retrospective study on the safety of immunotherapy in pregnancy. Clin Exp Allergy 1993; 23: 857-860.
30. Gazca A, et al. Asma y Embarazo. Ginec Obst Mex 1995; 63: 460-466.