

CERPO

Centro de Referencia Perinatal Oriente
Facultad de Medicina, Universidad de Chile



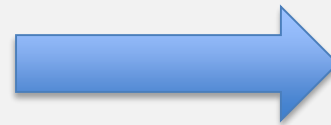
Seminario N°116: Asma y embarazo

Dra. Valeria Puebla Ríos, Dr. Daniel Martín,
Dra. Daniela Cisternas, Dra. Susana Aguilera,
Dr. Sergio de la Fuente

Introducción

- Una de las condiciones médicas crónicas más común en el embarazo
- Incidencia 3.7%-8.4%

1/3 empeora, 1/3 mejora, 1/3 sin cambios



Mayoría de los estudios sugieren que la severidad del asma previo al embarazo se relaciona con la severidad durante el embarazo.

Cambios fisiológicos

- Elevación del diafragma 4-5 cm
 - Reducción 20% en la capacidad funcional residual (CRF)
 - Movimiento pulmonar no disminuye
 - Aumento en FR



Aumento ventilación por minuto

Cambios fisiológicos



- Elevación del diafragma 4-5 cm
 - Reducción 20% en la capacidad funcional residual (CRF)
 - Movimiento pulmonar no disminuye
 - Aumento en FR

Menor expansión de la cavidad torácica

Manifestación clínica:
Disminución de la función de reserva de oxígeno al final de la espiración



Rápida desaturación en episodios de hipopnea o en posición reclinada (máx elevación del diafragma)



Cambios fisiológicos

- Función y resistencia de la vía aérea no cambia.
 - Maniobras que evalúan flujo aéreo
 - VEF1 (volumen espiratorio forzado en el primer segundo)
 - FEM (flujo espiratorio forzado máx)
 - Aumento en la dinámica respiratoria y ventilación por minuto
 - Desde semana 12 a 37
 - Vuelve a la normalidad 24 semanas post parto
 - ¿Efecto de la progesterona?
 - Centro respiratorio
 - Aumento sensibilidad a CO₂
- } No cambian

- Mecanismo adaptativo en respuesta a mayor producción de CO₂

Frecuencia respiratoria x Volumen corriente = Ventilación por minuto

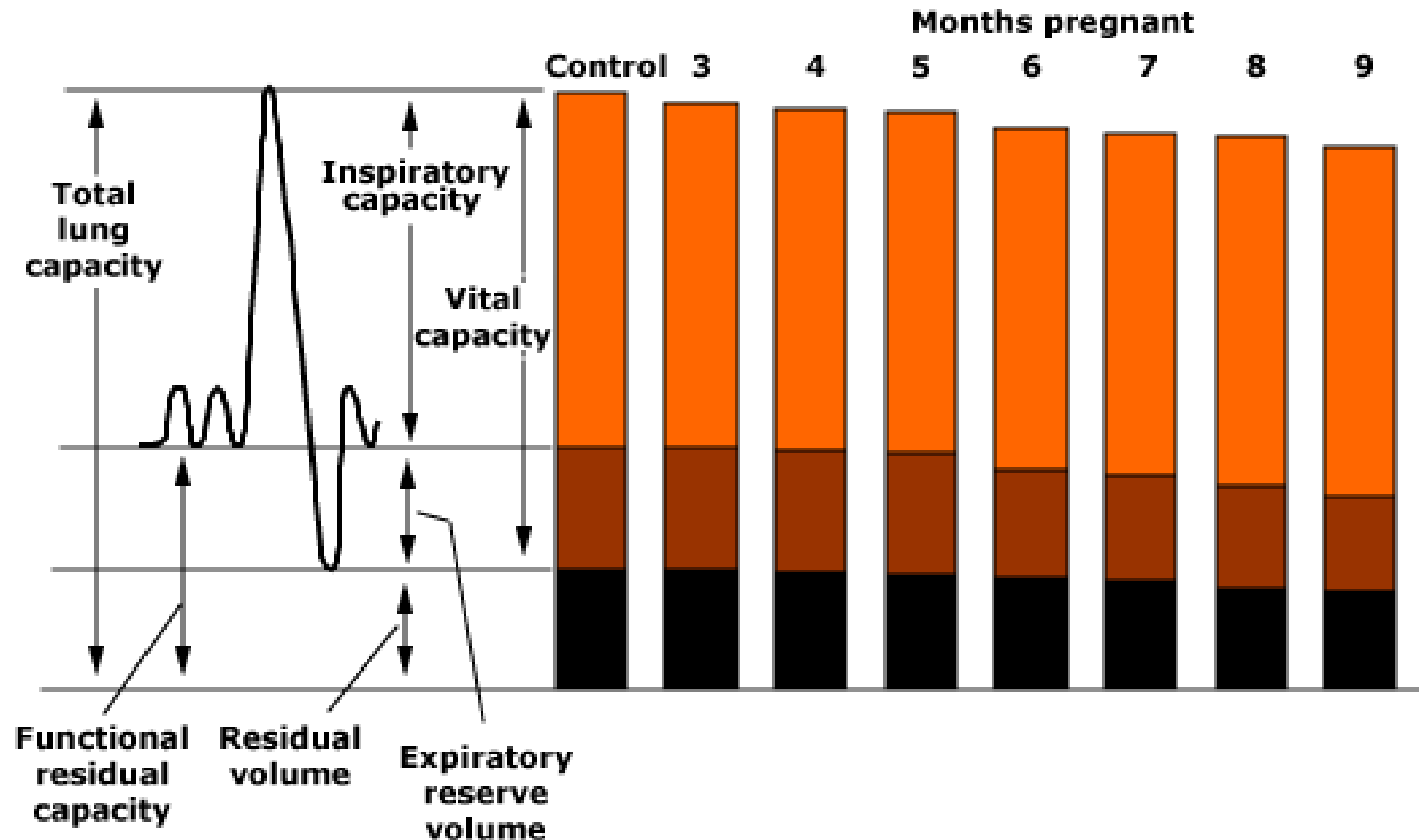
↑ 30-35%

↑ 50%

- Compensación → alcalosis respiratoria con pérdida de bicarbonato renal

- GSA
 - PaCO₂ 28-32 mmHg
 - pH 7.40 – 7.45 (acidosis metabólica concomitante)
- Aumento PaCO₂ afectará capacidad fetal de excretar ácido → acidosis fetal
- PaO₂ 106-110 mmHg
 - PO₂ vena umbilical < que en canales venosos placentarios
 - Hipoxia materna → hipoxia fetal inmediata

Changes in pulmonary function tests during pregnancy



- Aumento consumo de O₂ 20%
- Aumento tasa metabólica materna 15%
- CRF disminuye 17-20%
- VR disminuye 20-25%
- Volumen corriente aumenta 30-50%
- VRE: disminuye 5-15%

VEF 1 y FEM no cambian

Serial measurements of lung volume compartments during pregnancy. Functional residual capacity decreases approximately 20% during the latter half of pregnancy, due to a decrease in both expiratory reserve volume and residual volume.



En resumen...

- Evaluación espirometría y mecánica respiratoria similar a no embarazadas
- CVF, VEF1, relación VEF1/CVF y FEM son estables o aumentan ligeramente en el embarazo.
- Datos limitados sobre hiperreactividad de la vía aérea materna
- Exacerbación de asma → cambios en GSA se superponen a esta alcalosis respiratoria “normal”. Una $PaCO_2 >35$ o $PaO_2 <70$ mmHg representan un compromiso más grave que no embarazada.



Diagnóstico

- No se realiza test de Metacolina ni test de alérgenos en la piel.
- Combinación de síntomas clásicos → sibilancias, tos, opresión torácica, disnea.
- Fluctuaciones temporales (peor en la noche)
- Identificación de factores desencadenantes
- Historia personal de alergias o atopia, historia familiar de asma o alergias.
- Espirometría → obstrucción con respuesta a broncodilatador

Mejoría $>12\%$ en VEF1 o CVF, más mejoría > 200 cc en cualquiera de los dos.



Problemas

- PaO₂ fetal es 1/3-1/4 la del adulto.
- Compensaciones: hemoglobina fetal, cambios en la curva de disociación de oxihemoglobina.
- Hipoxemia, hipocapnia y/o alcalosis materna → hipoxia fetal
- Reducción del flujo sanguíneo uterino (vasoconstrictores, deshidratación, hipotensión, alcalosis materna significativa) → compromete oxigenación fetal
- Compensación hipoxemia fetal → redistribución de la circulación hacia órganos vitales, disminución de movimientos fetales, aumento de extracción de O₂ en los tejidos
- Hipoxia crónica → PEG



Efectos del embarazo en el asma

- Severidad del asma previo al → severidad durante el embarazo.
- Exacerbaciones: 20-36% embarazadas.
 - Riesgo 8%, 47% y 65% en asma leve, moderada y severa.
- Factores de riesgo: infecciones virales, tabaquismo, no adherencia tratamiento, sobrepeso y obesidad, aumento de peso excesivo en 1T.
 - Descontinuación de uso de glucocorticoides inhalados
 - 4% exacerbaciones con uso
 - 17% exacerbaciones sin uso

Efectos del asma en el embarazo



Placenta de embarazadas asmáticas:

- Reducción significativa de CRH → induce vasodilatación en asmáticas moderadas-severas.
- Doppler AU → reducción de la resistencia a las 18 semanas (desaparece 30 sem)
 - Hiperoxia en embarazo temprano → inhibe desarrollo de vellosidades terminales y angiogénesis.

Efectos del asma en el embarazo



- Asma poco controlado, exacerbaciones:
 - Hipoxemia, hipocapnia, alcalosis materna → Afectan oxigenación fetal y flujo sanguíneo uteroplacentario
 - $<VEF1$ asociado a HTA gestacional y parto prematuro
 - Aborto espontáneo
 - Corticoides orales $>$ BPN y PP



Complicaciones del asma

- Peores outcomes
 - Muchos estudios retrospectivos, no ajustados por la severidad, muestra pequeña.

Table 1 Perinatal outcome and relationship to maternal asthma³⁴

Perinatal outcome	Relative risk compared to women without asthma	95% Confidence interval	Number of studies	Number of women studied
Low birth weight	1.46	1.22–1.75	11	1,109,907
Small for gestational age	1.22	1.14–1.31	11	1,083,861
Preterm delivery	1.41	1.23–1.62	15	988,852
Pre-eclampsia	1.54	1.32–1.81	14	1,178,958

Murphy et al. BJOG, 2011.

Manejo activo del asma, prevención de exacerbaciones, hipoxia materna e inflamación mejora outcomes perinatales → trabajo de parto prematuro y parto prematuro.

Complicaciones del asma



- **Murphy et al, 2013**

- > riesgo de labio hendido con o sin paladar (RR= 1.30), y muerte neonatal (RR=1.49)
- Sin efecto significativo en malformaciones “mayores” o pérdida fetal
- Sin riesgo de malformaciones congénitas asociadas a exacerbaciones y uso de broncodilatadores y corticoides inh.
- Exacerbaciones en 1T + asociado a malformaciones

Manejo



- Al reducir la inflamación, mejoran los síntomas, disminuyen los brotes de la enfermedad y aumentan la función pulmonar.
- Los principios generales de la terapia farmacológica para el asma durante el embarazo son similares a los de las pacientes no embarazadas e implican un enfoque gradual.
 - ✓ Prevención de exacerbaciones agudas
 - ✓ Optimización del control del asma
 - ✓ Educación, tabaco, evitar virosis, vacunación, evitar desencadenantes, nutrición

- **Asma controlado:**

Síntomas mínimos durante el día o la noche, sin limitaciones de actividad, sin exacerbaciones, uso mínimo de inhaladores de rescate, test de función pulmonar casi normal.

Monitoreo → medidor de flujo espiratorio máx

- 380-550 L/min
- Mantener niveles >90% del mejor valor personal

- **Asma no controlado:**

Peor función pulmonar ($< \text{VEF1}$), síntomas frecuentes diarios, nocturnos o que requieren fcos de rescate (más fcos o mayores dosis)

- Síntomas frecuentes >2 días/sem
- Despertar nocturno >2 veces/mes
- Interfiere con actividad normal
- FEM $<80\%$ del mejor valor personal
- Requerimiento de corticoides sistémicos en el año

Ir subiendo de escalón cada 1-2 semanas según control del asma.



Table 1 Classification of asthma severity in pregnant patients

Asthma severity	Symptom frequency	Nighttime awakening	Interference with normal activity	FEV ₁ or peak flow (predicted percentage of personal best)
Intermittent	2 d/wk or less	Twice per month or less	None	More than 80%
Mild persistent	More than 2 d/wk, but not daily	More than twice per month	Minor limitation	More than 80%
Moderate persistent	Daily symptoms	More than once per week	Some limitation	60–80%
Severe persistent	Throughout the day	Four times per week or more	Extremely limited	Less than 60%



Table 2 Assessment of asthma control in pregnant women

Variable	Well-controlled asthma	Asthma not well controlled	Very poorly controlled asthma
Frequency of symptoms	≤ 2 d/wk	> 2 d/wk	Throughout the day
Frequency of nighttime awakening	≤ 2 times/mo	1–3 times/wk	≥ 4 times/wk
Interference with normal activity	None	Some	Extreme
Use of short-acting β -agonist for symptoms control	≤ 2 d/wk	> 2 d/wk	Several times/d
FEV ₁ or peak flow (% of the predicted or personal best value)	> 80	60–80	< 60
Exacerbation requiring use of systemic corticosteroid (no.)	0–1 in the last 12 mo	≥ 2 in the last 12 mo	≥ 2 in the last 12 mo

Abbreviation: FEV₁, forced expiratory volume in the first second of expiration.

Source: Schatz M, Dombrowski MP. Clinical practice. Asthma in pregnancy. *N Engl J Med* 2009;360(18): 1862–1869.

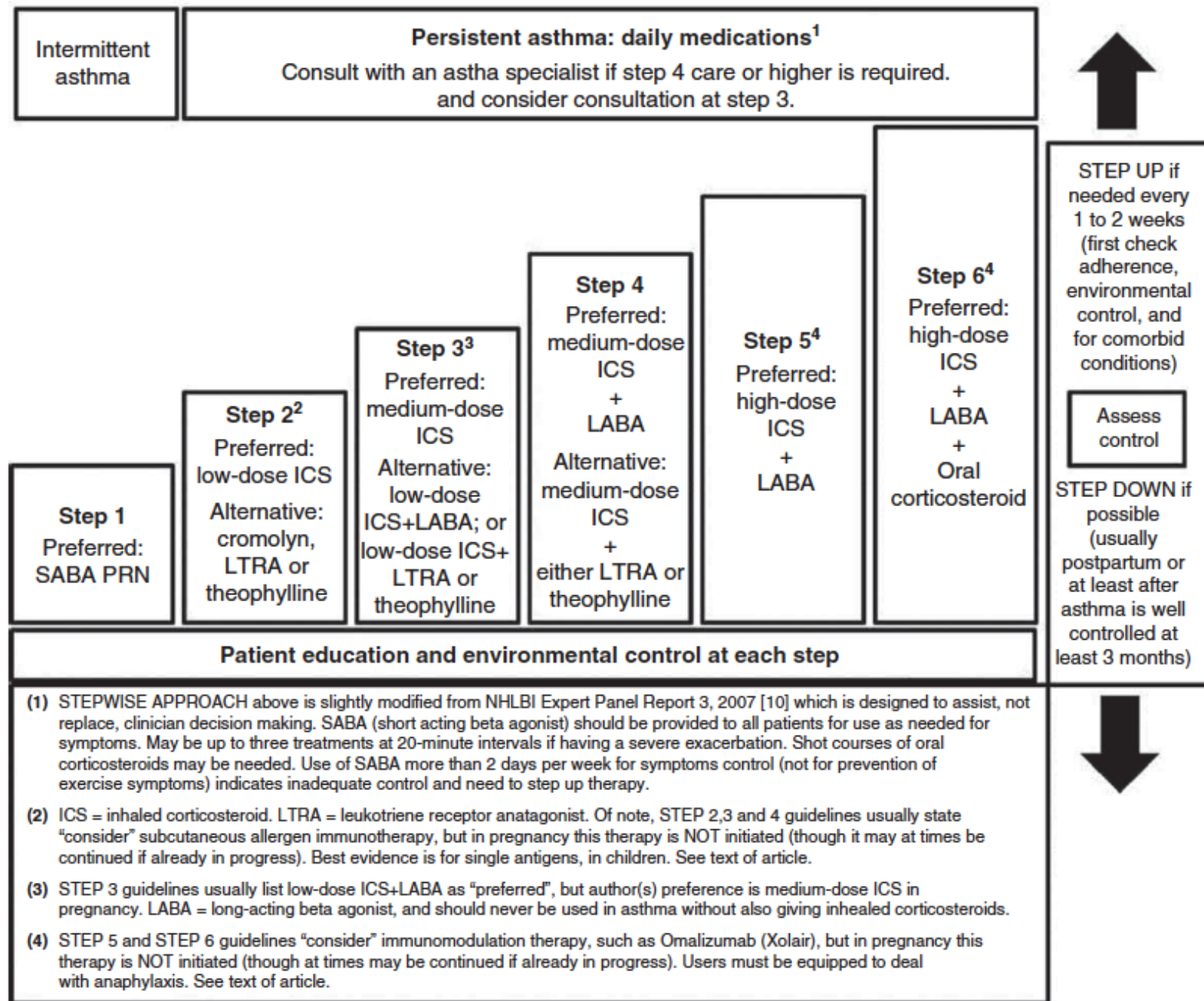


Figure 1. Stepwise pharmacological approach to the treatment of chronic asthma.
 Reproduced from National Heart, Lung, and Blood Institute website (public domain) [10].



Table 3 Steps of asthma therapy during pregnancy*

Step	Preferred controller medication	Alternative controller medication
1	None	–
2	Low-dose ICS	LTRA, theophylline
3	Medium-dose ICS	Low-dose ICS + either LABA, LTRA, or theophylline
4	Medium-dose ICS + LABA	Medium-dose ICS + LTRA or theophylline
5	High-dose ICS + LABA	–
6	High-dose ICS + LABA + oral prednisone	–

Abbreviations: ICSs, inhaled corticosteroids; LTRA, leukotriene receptor antagonists; LABA, long-acting β -agonists.

Source: Schatz M, Dombrowski MP. Clinical practice. Asthma in pregnancy. *N Engl J Med* 2009;360(18): 1862–1869.

Agonistas B2 adrenérgicos



Corta acción (SABAs)

- Relativamente seguros en embarazo
 - Gastrosquisis, paladar hendido, defectos cardíacos, autismo.
- Aerocámara. Nebulizadores sin ventaja.
- Su uso mide control del asma. Si se requieren >2 veces/sem, escalar hacia fco diario “controlador”

Larga acción (LABAs)

- Menos estudios
- Asma moderada- severa. En combinación con CI.
- Salmeterol → datos en animales, no aumentaría riesgo de malformaciones congénitas
- Salmeterol y Formoterol no aumentarían riesgo de BPN, PEG, PP



Corticoides inhalados

- Disminución riesgo de exacerbaciones, con mejoría de la función pulmonar (VEF1).
- Sin datos de malformaciones congénitas o resultados adversos perinatales.
- Mayor experiencia con Budesonida.
- Efecto vasodilatador placentario en modelos in vitro.
- No se ha demostrado efecto en función adrenal fetal.
- Al reducir la inflamación, mejoran los síntomas, disminuyen los brotes de la enfermedad y aumentan la función pulmonar.
- Disminuyen ataques de asma agudo y readmisión posterior a una exacerbación

- Budesonida 360-600 mcg 2v/día / >600-1200 mcg / >1200 mcg
 - Categoría B FDA



Corticoides orales (sistémicos)

- **Step 5:** Prednisona, Prednisolona y metilprednisolona cruzan placenta a baja concentración (>dexa, betametasona).
- Dosis más baja necesaria por el tiempo más corto.
- Considerar 40 mg/día Prednisona por 5-14 días.

- Exacerbaciones, asma severo.
- Malformaciones congénitas
 - Labio con o sin paladar hendido (estudio en animales). Riesgo limitado al 1T → 0.3-0.1%
- Preeclampsia
- DG
- PP y BPN
 - <37 semanas y <2500 gr



Anticolinérgicos

- No de primera línea en el tratamiento
- Ipatropio → seguro
- Larga acción (LAMA)
 - Tiotropio: aprobado por FDA
 - Estudios en animales
 - Asma moderado-severo no controlado con LABA + corticoides inh.

Antileucotrienos



- Añadir a CI, especialmente en aquellas con buena respuesta previo a embarazo.
- No han demostrado efectos teratógenos en animales.
- Montelukast o Zafirlukast: como alternativa a asma persistente moderada o adherirla a corticoides inhalados

Inmunoterapia



- No se recomienda en embarazo, daño potencial al feto en caso de respuesta sistémica alérgica.
- No se debe iniciar en el embarazo
 - Riesgo de anafilaxis desconocido
 - Beneficios mínimos.
- Mujeres estables en tratamiento, sin dosis escaladas, beneficiadas, pueden continuar con seguridad (series retrospectivas).

- **Metilxantinas** (teofilina, aminofilina)
 - Uso limitado.
 - Riesgo potencial taquicardia fetal, irritabilidad.

- **Omalizumab**
 - Ac monoclonal derivado de DNA, se une a IgE humana
 - Beneficioso en no embarazadas con síntomas refractarios a terapia estándar, con alergias persistentes e IgE elevada (step 5 y 6).
 - Categoría B FDA
 - Anafilaxis estimada 0.2%



Exacerbaciones

- Atribuidas a mal control del asma
- Factores de riesgo: mal control del asma, infecciones virales, tabaquismo, no adherencia tratamiento
- Riesgo de exacerbaciones
 - Asma leve 8%
 - Asma moderada 47%
 - Asma severa 65%

Manejo exacerbaciones



- Igual a manejo en no embarazada
- Monitorización materna: Sat O₂ >95%, sentada o decubito lateral.
- O₂ para mantener PaO₂ 70 mmHg
- Medir PEF o VEF1
- Rx tórax: sospecha de Neumonía, neumotórax, falla respiratoria
- Monitorización fetal: monitorización FCF

Pharmacologic management of acute asthma exacerbations during pregnancy



1. Beta ₂ -agonist bronchodilator (nebulized or metered-dose inhaler)
Albuterol by MDI 4 to 8 puffs every 20 minutes up to 1 hour, then every 1 to 4 hours, as needed
Albuterol by nebulizer 0.083 percent (2.5 mg/3 mL), 2.5 to 5 mg every 20 minutes for 3 doses and then 2.5 to 5 mg every 1 to 4 hours, as needed
Albuterol by continuous nebulization, administering 10 to 15 mg per hour
2. Ipratropium
By nebulizer, 500 mcg every 20 minutes for 3 doses, then as needed. Can be given simultaneously with beta ₂ -agonist.
By MDI, 4 to 8 inhalations every 20 minutes for 3 doses, then as needed
3. Systemic glucocorticoids (for those with a poor response to treatment after one hour, or with initial therapy for patients on chronic oral glucocorticoids)
For patients who can be managed at home: prednisone 40 to 60 mg per day in a single or divided dose
For patients who require hospitalization: prednisone 40 to 80 mg daily in a single or divided dose (or the equivalent dose of methylprednisolone* intravenously) until peak flow reaches 70 percent of predicted or personal best, and then taper as patient improves
For patients who have a life-threatening exacerbation, a higher initial dose of methylprednisolone*, 60 to 80 mg every 6 to 12 hours, may be given intravenously, and then tapered as the patient improves, as above
4. For patients not responding to above therapies, consider adjunct therapies
Intravenous magnesium sulfate 2 g infused over 20 minutes, in absence of renal insufficiency [¶]
Subcutaneous terbutaline 0.25 mg every 20 minutes for up to 3 doses

MDI: metered dose inhaler.

* A conversion calculator is available in UpToDate. Refer to the calculator on corticosteroid medication dosing conversions (glucocorticoid effect).

¶ For patients with renal insufficiency, a baseline serum magnesium level is assessed. The decision to use intravenous magnesium requires consideration of the potential benefit in terms of asthma and the anticipated risk of hypermagnesemia based on the degree of renal insufficiency and baseline serum magnesium level.

- 5 Mg: adherido a B2 Agonistas y corticoides iv
- Ha demostrado aumentar función pulmonar y disminución hospitalizaciones en niños.



Periparto

- Monitorización fetal desde las 32 semanas
- EPF y Doppler AU (circulación placentaria)
- PGE2 (dinoprostona) y PGE1 (misoprostol) son seguros
 - Riesgo de exacerbación <2%
 - Broncodilatación?
- Evitar Morfina y Meperidina: liberación de histamina → broncoconstricción

FIN



Bibliografía



- Management of asthma during pregnancy, Michael Schatz, MD, MS, Steven E Weinberger, MD. Up to date, 2019.
- Asthma in pregnancy: a review. Warwick Giles and Vanessa Murphy. *Obstetric Medicine* 2013; 6: 58–63.
- Asthma in pregnancy: physiology, diagnosis, and management. William Kelly, Ali Massoumi, Angeline Lazarus. *Postgrad Med*, 2015; Early Online:1–10.
- Management of Asthma during Pregnancy: Optimizing Outcomes and Minimizing Risk. Jennifer A. Namazy, Michael Schatz. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine* Vol. 39 No. 1/2018;39:29–35.
- Murphy V, et al. A meta-analysis of adverse perinatal outcomes in women with asthma. *BJOG* 2011;118:1314–23
- The use of prostaglandin E2 in pregnant patients with asthma. Craig V. Towers, MD, Gerald G. Briggs, BPharm, Joseph A. Rojas, MD. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* (2004) 190, 1777e80