

# Relación del asma y la hipertensión inducida por el embarazo

Drs. Carmine Pascuzzo-Lima\* •, Emary Lobo Contreras\*\*, Nelly del Valle Lugo-Vallín\*\*\*, Idania Maradei-Irastorza\*\*\*\*, Reina Virginia Gavidia\*\*\*\*\*, María Pascuzzo-Lima\*\*\*\*\*

Universidad Centroccidental "Lisandro Alvarado", Hospital Central Universitario "Antonio María Pineda"

## RESUMEN

**Objetivo:** Cuantificar la relación entre el asma y la hipertensión arterial inducida por el embarazo.

**Método:** Estudio de 200 casos con hipertensión inducida por el embarazo y 1 222 controles. Análisis realizado por regresión logística múltiple.

**Ambiente:** Hospital "Antonio María Pineda", Barquisimeto, Lara; 1998-2002.

**Resultados:** Hubo 131 embarazadas con asma documentada (9,21 %) y la hipertensión inducida por el embarazo fue más común en pacientes asmáticas (45/131; 34,35 %) que en las no-asmáticas (155/1291; 12,01 %). Luego del ajuste para posibles factores de confusión, se determinó una asociación significativa entre el asma y la hipertensión inducida por el embarazo (razón de probabilidades = 4,05; intervalo de 95 % de confianza = 2,71 a 6,06;  $P < 0,0001$ ).

**Conclusiones:** Este estudio confirma que el asma se relaciona con la hipertensión inducida por el embarazo, pero el mecanismo de esta relación aún debe determinarse.

**Palabras clave:** Asma. Hipertensión arterial inducida por el embarazo.

## SUMMARY

**Objective:** To assess the relationship between asthma and pregnancy-induced hypertension.

**Methods:** Study of 200 cases with pregnancy-induced hypertension and 1 222 controls). The analysis was performed by multiple logistic regression.

**Setting:** "Antonio Maria Pineda" Hospital, Barquisimeto, Lara State; 1998-2002.

**Results:** There were 131 pregnant women with documented asthma (9.09 %) and pregnancy-induced hypertension was more common in asthmatic subjects (45/131; 34.35 %) than in non-asthmatic subjects (155/1291; 12.01 %). After adjustment for potential confounders, maternal asthma was significantly associated with pregnancy-induced hypertension (odds ratio = 4.05; 95 % confidence interval = 2.71 to 6.06;  $P < 0.01$ ).

**Conclusions:** This study confirms that asthma is associated with pregnancy-induced hypertension, but the mechanisms that cause this outcome are yet to be assessed.

**Key words:** Asthma. Pregnancy-induced hypertension.

## INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial (HTA) relacionada con el embarazo es una de las causas principales de morbilidad materna y perinatal, con una frecuencia que suele variar entre 5 % y 10 %; la

aparición de formas complicadas hace que esta entidad se encuentre entre las tres primeras causas de muerte materna, por lo que siempre ha de considerarse importante su correcto manejo (1-10).

\* Médico Cirujano. MSc en Educación Superior. Profesor Agregado. Sección de Farmacología. Unidad de Ensayos Clínicos. Unidad de Investigaciones Bioquímicas "Dr. José Antonio Moreno Yanes". Medicina-UCLA.

\*\* Médico Cirujano. Especialista en Ginecología y Obstetricia. Unidad de Ensayos Clínicos. Medicina-UCLA.

\*\*\* Médico Cirujano. Especialista en Medicina Interna. MSc en Educación Superior. Unidad de Ensayos Clínicos. Medicina-UCLA.

\*\*\*\* Médico Cirujano. Especialista en Toxicología. MSc en Educación Superior. Unidad de Ensayos Clínicos. Medicina-UCLA.

\*\*\*\*\* Médico Cirujano. Especialista en Medicina Familiar. Especialista en Higiene Mental. MSc en Educación Superior. ProSalud-Yaracuy / Unidad de Ensayos Clínicos. Medicina-UCLA.

\*\*\*\*\* Técnico Superior Universitario en Análisis de Sistemas. Especialista en Organización y Sistemas. Analista de Procesamiento de Datos II. Dirección de Ingeniería de Información. Universidad "Simón Bolívar" /Unidad de Ensayos Clínicos. Universidad Centroccidental "Lisandro Alvarado".

Trabajo financiado por subvenciones: CDCHT-UCLA 02 03M 98 y 02 33M 98

Independientemente de su severidad, la HTA puede presentarse en las embarazadas de dos maneras fundamentales: como gestosis o hipertensión inducida por el embarazo (HIE) y crónica o “no inducida por el embarazo”, predominando de estas últimas la forma esencial o primaria sobre las secundarias a otras afecciones (10,11). Sin embargo, pese a que a estas formas de HTA se les suponen diferencias etiológicas, las mismas implican riesgos similares y se manejan de manera semejante durante la gestación, por lo que en el contexto clínico inmediato bien podría ser ventajoso abandonar el término HIE por un término sindromático más amplio, como el de hipertensión gestacional o hipertensión arterial asociada al embarazo (7,11,12).

Aunque los mecanismos fisiopatológicos de su producción aún son objeto de controversia, la HIE propiamente dicha se reporta como asociada con múltiples factores, que incluyen los antecedentes personales y familiares, factores psicosociales y la historia ginecoobstétrica de la paciente (10-19).

Estas asociaciones incluyen ciertas patologías como el asma y diversas condiciones alérgicas (20-24), lo cual genera un interés creciente sobre la posible base inmunológica de la HIE así como de otras entidades propias del embarazo (20,24-27). Por esta razón, en este estudio se analizó mediante un diseño retrospectivo, de casos y controles, la asociación del asma con la HTA en el embarazo, tomando en consideración otras variables de posible intervención.

## MÉTODOS

Este fue un estudio de casos y controles, considerando casos a las embarazadas con diagnóstico registrado de HIE (n = 200) y controles a las embarazadas sin HIE (n = 1 222). Se usó un muestreo no probabilístico de tipo accidental, entre las pacientes que acudieron para atención de parto en el Hospital Central Universitario “Antonio María Pineda”. Barquisimeto, Estado Lara entre 1998 y 2002. Los datos se obtuvieron por medio de la revisión de historias clínicas y del interrogatorio directo de cada una de las pacientes.

Luego del análisis descriptivo de la muestra, se utilizó la regresión logística múltiple, para determinar la posible asociación aislada del asma con la HIE, luego de eliminar el efecto de otras variables intervinientes, como la edad materna, la paridad, el control prenatal y la condición socioeconómica. Se usó la eliminación hacia atrás

de los parámetros que no demostraran efecto significativo, mostrándose el resultado final como las respectivas razones de probabilidades (RP, conocidas en inglés como odds ratios) ajustadas (28), con el respectivo intervalo de 95 % confianza (IC 95 %). La RP sería una medida aproximada de la intensidad de la asociación del asma con la probabilidad de presentar HIE.

Se consideró estadísticamente significativo todo hallazgo del que se derivara un valor de  $P \geq 0,05$ . Para el análisis de los datos, se usó el Programa Statistix 1.0.

## RESULTADOS

El Cuadro 1 muestra las características generales de la muestra estudiada. Se observó una alta frecuencia de embarazadas jóvenes (26,56 %), que se reflejó en una edad promedio de  $23,6 \pm 6,3$  años; la paridad promedio fue de  $2,1 \pm 1,9$  gestas previas. La frecuencia de control prenatal inadecuado fue de casi 40 %, (promedio de  $5,2 \pm 3,0$  consultas). Alrededor de la mitad de las pacientes de la muestra pertenecía a los estratos sociales más bajos.

En la muestra obtenida hubo un total de 131 pacientes que reportaron antecedentes de asma (9,21 %); predominando la HIE en pacientes con tal antecedente (45/131; frecuencia de 34,35 %) con respecto a las que no lo presentaban (155/1291; frecuencia de 12,01 %); esto implica una aparente

Cuadro 1  
Características de la muestra estudiada

Categorías	Número	Porcentaje
Edad (años)		
< 20	387	27,22
20-29	797	56,05
$\geq 30$	238	16,74
Paridad		
0	173	12,17
$\geq 1$	1249	87,83
Control prenatal		
< 5 consultas	536	37,69
$\geq 5$ consultas	886	62,31
Clasificación socioeconómica		
Marginal/obrero	725	50,98
Media baja/media alta/alta	697	49,02
Total	1 422	100,0

asociación significativa del asma con la HIE con una RP de 3,84 (IC 95 % = 2,58 a 5,71;  $P < 0,0001$ ).

Aunque cambió ligeramente la magnitud de la asociación, desde el punto de vista cualitativo este resultado se mantuvo al realizar el análisis de regresión múltiple, pues tras eliminar el efecto de variables intervinientes significativas, persistió una asociación significativa del asma con la HIE, para una RP igual a 4,05 (IC 95 % = 2,71 a 6,06;  $P < 0,0001$ ).

## DISCUSIÓN

Los resultados de este estudio ponen de manifiesto una relación estadísticamente significativa entre el asma y la HIE, hecho que concuerda con diversos reportes, de los que se deriva un riesgo de HIE claramente aumentado en embarazadas con antecedentes asmáticos, con asociaciones cuantitativamente similares a las de este estudio (20-26). Se usó un muestreo no probabilístico de tipo accidental, el cual, dada la relativa aleatoriedad del acceso a la atención médica para el parto, resulta adecuado, habiendo sólo dos posibles factores de sesgo. En primer lugar, el centro de realización del estudio, en el que predomina la atención a una fracción de la población que usualmente no incluye pacientes de los estratos sociales más altos y en segundo lugar, el hecho de que el antecedente de asma fue autoreportado; con respecto a este último punto, sin embargo, es de destacar que este mismo tipo de fuente se usa en estudios importantes de prevalencia como los realizados por instituciones como los *Centers for Disease Control* (29).

Si se asume la validez de la asociación entre el asma y la HIE, la misma podría explicarse por lo menos por tres distintos mecanismos, a saber: influencia de factores patogénicos asociados con ambos estados, efecto de la medicación usada para tratar una u otra entidad y/o la presencia de factores epidemiológicamente asociados que no forman parte del cuadro causal por se de estas patologías (20,24-26).

La posible influencia de la medicación tiene soporte teórico en relación con los esteroides y los agonistas Beta<sub>2</sub>, que son los principales grupos farmacológicos para el tratamiento del asma y que podrían modificar la presión arterial (30-34), particularmente en el caso de los esteroides, cuyo uso parece ser más frecuente en asmáticos del sexo femenino (35). Sin embargo, este efecto sería aparentemente paradójico en el caso de los agonistas

Beta<sub>2</sub>, que deberían asociarse en todo caso a un leve efecto protector por su capacidad teórica de generar vasodilatación; esta capacidad, sin embargo, es clínicamente trivial, por lo que estos agentes se consideran de bajo riesgo en el embarazo (36); así, el único mecanismo lógico en que estos agentes podrían contribuir a la génesis de la HIE sería por su uso crónico, que generaría la desensibilización de receptores con un efecto opuesto al esperado, en lo que se ha dado en llamar "farmacología paradójica" (37). De cualquier manera, tanto los agonistas Beta<sub>2</sub> (36) como los esteroides (30) se consideran como de bajo riesgo en el caso, predominante hoy en día, de que su administración sea inhalatoria (34). Finalmente, aunque en la actualidad el uso de la teofilina es menos frecuente en el embarazo por su supuesta asociación con diversas complicaciones maternas y fetales, conviene señalar que la misma no se ha asociado consistentemente con riesgo de preeclampsia, reportándose incluso un efecto protector en algunos casos (38,39). Puede entonces concluirse que la medicación antiasmática, aun cuando no puede descartarse como factor, no podría ser el único involucrado y tal vez ni siquiera sería el principal (21-24,30,39). De cualquier manera, al incluir el uso actual de medicación para el asma y el tipo de fármaco usado, no cambió la asociación reportada, aunque esto puede ser porque solo 33 pacientes reportaron medicación actual, usada solo para las crisis (datos no mostrados).

Así pues, las explicaciones de mayor probabilidad indican la existencia de factores epidemiológicos de asociación, causales o no, cuyo mecanismo se ignora, pero que podría reflejar una hiperreactividad básica del músculo liso a nivel sistémico, expresada como mayor tendencia a la constricción bronquial, vascular e incluso uterina, llevando a crisis asmáticas, hipertensión y prematuridad (24-26,40); la evidencia disponible hasta la fecha señala que esta hiperreactividad podría relacionarse con cambios de actividad y/o sensibilidad a diversas moléculas señalizadoras, sobre todo las que actúan a través de la vía del óxido nítrico y/o cuya función básica sea de tipo autacoide, si bien las que funcionan como neurotransmisores u hormonas no pueden excluirse (7,24,25,41,42).

Una interesante hipótesis para este cambio de reactividad del músculo liso sugiere el concurso de mecanismos inmunológicos, con presencia de mediadores circulantes que afectarían la función muscular. Como posible apoyo a esta teoría, se reporta que el suero de embarazadas hipertensas puede producir constricción vascular *in vitro*, gracias

a un factor sérico soluble que no sólo tiene actividad intrínseca, sino que puede magnificar el efecto de otros mediadores (42-44). Deben destacarse además otras evidencias que favorecen la hipótesis inmunológica de la patogenia de la HIE, en particular el hecho de que tanto la primiparidad como el cambio de paternidad se asocian a mayor riesgo de su presentación (17,18); por otra parte, es relevante mencionar que se ha comprobado que en la embarazada con HIE hay cambios significativos en los niveles de diversos mediadores inmunológicos (17,45-48).

La importancia real de la relación mostrada en este estudio es difícil de determinar. Por una parte, el asma es una patología que frecuentemente se observa asociada al embarazo en Venezuela (2,49), por lo que se podría añadir esta patología a la ya larga lista de factores de riesgo de HIE a considerarse en el control prenatal (17); sin embargo, aunque el efecto del asma es sin duda estadísticamente significativo, su impacto clínico sería bastante menor que el de otros factores conocidos (17), por lo que al tomar en cuenta esta patología como parte de un perfil de riesgo obstétrico no favorecería la ya de por sí problemática posibilidad de prevención de la HIE (3,45,50).

Así, la relevancia de la asociación demostrada quizás esté dada más por la orientación a corto plazo de estudios para conocer factores etiopatogénicos, sobre los cuales, a mayor plazo, podrían enfocarse estudios terapéuticos de la HIE. Así pues, son solo estas nuevas investigaciones, sobre todo de tipo básico, las que tal vez desentrañen los mecanismos moleculares fisiopatogénicos que subyacen en la asociación entre el asma y la HIE.

#### REFERENCIAS

1. Agüero O, Torres JI. Mortalidad materna en la Maternidad Concepción Palacios 1975-1981. *Rev Obstet Ginecol Venez.* 1985;45(2):92-97.
2. Corrochano de Mago A, Sukerman Voldman E, Martínez Gutiérrez E, Guardia MC. Patología no obstétrica y embarazo. *Rev Obstet Ginecol Venez.* 1995;55(4):193-209.
3. Faneite P, González M, Rivera C, Linares M, Faneite J. Incidencia y factores prenatales en el embarazo de riesgo. *Rev Obstet Ginecol Venez.* 2000;60(4):217-221.
4. Faneite P, Rivero R, Montilla A, Ojeda L, Galíndez A, Faneite J. Análisis de la mortalidad perinatal (1993-1997) II: Mortalidad neonatal. *Rev Obstet Ginecol Venez.* 2000;60(2):81-84.
5. Faneite P, Starnieri M. Mortalidad materna directa: Hospital Dr. Adolfo Prince Lara 1992-2000. *Rev Obstet Ginecol Venez.* 2001;61(2):89-94.
6. Kízer S, Moreno C. Mortalidad perinatal institucional en los recién nacidos con peso bajo. *Rev Obstet Ginecol Venez.* 1985;45(2):98-104.
7. Seely EW. Hypertension in pregnancy: A potential window into long-term cardiovascular risk in women. *J Clin Endocrinol Metabol.* 1999;84(6):1858-1861.
8. Torres L, Sanabria M, Mejías L, Hernández C, Fleitas F. Primeras experiencias de la Unidad de Hipertensión Inducida por el embarazo. *Rev Obstet Ginecol Venez.* 1993;53(1):23-26.
9. Uzcátegui O, Toro Merlo J. Morbimortalidad en la eclampsia. *Rev Obstet Ginecol Venez.* 1992;52(3):149-152.
10. Guariglia D, Herrera J. Hipertensión inducida por el embarazo. En: Ziguelboim I, Guariglia D, editores. *Clínica Obstétrica. 2ª edición.* Caracas: Disinlimed, C.A.; 2005.p.369-385.
11. Sukerman E. 2005. Hipertensión arterial crónica y embarazo. En: Ziguelboim I, Guariglia D, editores. *Clínica Obstétrica. 2ª edición.* Caracas: Disinlimed, C.A.; 2005.p.679-688.
12. Remuzzi G, Ruggenti P. Prevention and treatment of pregnancy associated hypertension: What have we learned in the last 10 years? *Am J Kidney Dis.* 1991;18(3):285-305.
13. Siddiqi T. Hypertension during pregnancy in insulin dependent diabetic women. *Obstet Gynecol.* 1991;77(4):514-519.
14. Sukerman Voldman E, Aragonés A, Becerra F, Carpio D, Laitouni J. Perfil epidemiológico para la hipertensión durante el embarazo. *Rev Obstet Ginecol Venez.* 1998;58(1):5-11.
15. Mahfouz AA, el-Said MM, Alakija W, al-Erian RA. Altitude and socio biological determinants of pregnancy associated hypertension. *Int J Gynaecol Obstet.* 1994;44(2):135-138.
16. Pirela EL. Influencia de algunos factores psicosociales en la incidencia de hipertensión arterial inducida por el embarazo y amenaza de parto prematuro en adolescentes. *Med Fam.* 1990;2(3):181-187.
17. Teppa Garrán AD, Dávila JT. Factores de riesgo asociados con la preeclampsia. *Rev Obstet Ginecol Venez.* 2001;61(1):49-56.
18. Tubbergen P, Lachmeijer AM, Althuisius SM, Vlak ME, van Geijn HP, Dekker GA. Change in paternity: A risk factor for preeclampsia in multiparous women? *J Reprod Immunol.* 1999;45(1):81-88.
19. Zhang J, Zeisler J, Hatch MC, Berkowitz G. Risks of hypertensive disorders in the second pregnancy. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2001;15(3):226-231.
20. Demissie K, Breckenridge MB, Rhoads GG. Infant and maternal outcomes in the pregnancies of asthmatic women. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;158:1091-1095.

21. Kallen B, Rydhstroem H, Aberg A. Asthma during pregnancy-a population based study. *Eur J Epidemiol.* 2000;16(2):167-171.
22. Lehrer S, Stone J, Lapinski R, Lockwood CJ, Schachter BS, Berkowitz R, et al. Association between pregnancy-induced hypertension and asthma during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1993;168(5):1463-1466.
23. Liu S, Wen SW, Demissie K, Marcoux S, Kramer MS. Maternal asthma and pregnancy outcomes: A retrospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol.* 2001; 184(2):90-96.
24. Schatz M. Interrelationships between asthma and pregnancy: A review. *J Allergy Clin Immunol.* 1999;103(Suppl):330-336.
25. Schatz M, Zeiger RS. Asthma and allergy in pregnancy. *Clin Perinatol.* 1997;24(2):407-432.
26. Schatz M, Zeiger RS, Hoffman CP, Harden K, Forsythe A, Chilingar L, et al. Perinatal outcomes in the pregnancies of asthmatic women: A prospective controlled analysis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995; 151(4): 1170-1174.
27. Palmer GW, Claman HN. Pregnancy and immunology: Selected aspects. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2002;89(4):350-359.
28. Thompson W. Análisis estadístico de los estudios de casos y controles. *Bol Oficina Sanit Panam.* 1996; 121(1):41-61.
29. Centers for Disease Control. Self-Reported Asthma in Adults and Proxy-Reported Asthma in Children-Washington, 1997-1998. Philadelphia and United States, 1993-1994. *MMWR* 1999;48(40):918-928.
30. Boulet LP, Becker A, Berube D, Beveridge R, Ernst P. Canadian Asthma Consensus Report, 1999. Canadian Asthma Consensus Group. *CMAJ.* 1999;161(11 Suppl):1-61.
31. Boulet LP. Long-versus short acting Beta-2 agonists. *Drugs.* 1994;47(2):207-222.
32. Connolly MJ. Aging, late-onset asthma and the Beta-adrenoreceptor. *Pharmac Ther.* 1993;60:389-404.
33. Nelson HS. Beta-adrenergic bronchodilators. *N Engl J Med.* 1995;333:499-506.
34. Hurlé MA. Fármacos antiasmáticos y broncodilatadores. En: Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A, editores. *Farmacología humana.* 4ª edición. Barcelona: Masson, 2003.p.729-743.
35. Sexton M, Althuis MD, Santanello N, Hyndman S, Williams R, Schmeidler D. Sex differences in the use of asthma drugs: Cross sectional study. *BMJ.* 1998;317:1434-1437.
36. Montes de Oca I. Medicamentos y embarazo. En: Ziguelboim I, Guariglia D, editores. *Clínica Obstétrica.* 2ª edición. Caracas: Disinlimed; C.A., 2005.p.185-198.
37. Bond RA. Is paradoxical pharmacology a strategy worth pursuing? *TiPS.* 2001;22(6):273-280.
38. Dombrowski MP, Bottoms SF, Boike GM, Wald J. Incidence of preeclampsia among asthmatic patients lower with theophylline. *Am J Obstet Gynecol.* 1986;155(2):265-267.
39. Stenius-Aarniala B, Riikonen S, Teramo K. Slow-release theophylline in pregnant asthmatics. *Chest.* 1995;107(3):642-647.
40. Faneite P, Rivera C, González M, Linares M, Faneite J. Prematurez: Problema actual: Hospital "Dr. Adolfo Prince Lara" 1995-1999. *Rev Obstet Ginecol Venez.* 2001;61(3):157-161.
41. Clifton VL, Giles WB, Smith R, Bisits AT, Hempenstall PA, Kessel CG, et al. Alterations of placental vascular function in asthmatic pregnancies. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164(4):546-553.
42. Tan KS, Thomson NC. Asthma in pregnancy. *Am J Med.* 2000;109(9):727-733.
43. Garzetti GG, Cignitti M, Ciavattini A, Marchegiani F, Romanini C, Fabris N, et al. Immunitary system in pregnancy hypertension. *Acta Eur Fertil.* 1991; 22(3):157-158.
44. Tulenko T, Schneider J, Floro C, Sicilla M. The in vitro effect on arterial wall function of serum from patients with pregnancy-induced hypertension. *Am J Obstet Gynecol.* 1987;156(4):817-823.
45. García FJ, Costales CA, Jimeno JM. Fisiopatología y factores etiopatogénicos de la hipertensión arterial en el embarazo. Revisión de la literatura. *Toko Ginecol Práct.* 2000;59(645):194-212.
46. Romero T, Ruíz A, Molina R, Heredia W, Atencio R. Interleucina-10 sérica en preeclampsia. *Rev Obstet Ginecol Venez.* 2000;60(3):165-167.
47. Ruíz A, Romero T, Molina R, Heredia W, Atencio R, Montero MC. Interferón-gamma en el suero de pacientes con preeclampsia. *Rev Obstet Ginecol Venez.* 2000;60(3):161-164.
48. Silver RM, Schwitzer B, McGregor JA. Interleukin-6 levels in amniotic fluid in normal and abnormal pregnancies: Preeclampsia, small-for gestational-age fetus, and premature labor. *Am J Obstet Gynecol.* 1993;169:1101-1105.
49. Essenfeld Sekler E, Contreras J, Saens AM. Patología médica del embarazo en un departamento de Medicina Interna. *Rev Obstet Ginecol Venez.* 1993;53(1):39-45.
50. Shennan AH. Recent developments in obstetrics. *BMJ.* 2003;327:604-608.

Autor para correspondencia: Carmine Pascuzzo Lima. Sección de Farmacología. Departamento de Ciencias Funcionales. Decanato de Medicina "Dr. Pablo Acosta Ortíz". Universidad Centroccidental "Lisandro Alvarado". Avenida Libertador con Avenida Andrés Bello. Barquisimeto, Estado Lara. Venezuela. Teléfonos: 2591837-2591992-4820683 (habitación). e-mail: carminepl@ucla.edu.ve; carminepl@yahoo.com; uec\_cdcht@yahoo.com.