

ACTUALIZACIONES

## *Enfermedades Respiratorias en el Embarazo*

HERNÁN CABELLO A.\*, DENISE MANIEU M.\*\* y MAURICIO RUIZ C.\*

### RESPIRATORY DISORDERS IN PREGNANCY

*The pregnant woman has physiological changes such as hyperventilation and dyspnea. Some pulmonary complications can be unnoticed if signs and symptoms are mild and they can be confused with normal changes. Exacerbations of asthma can cause maternal and / or fetal morbidity and mortality and their treatment is similar to that of non pregnant woman. Community-acquired pneumonia seems not to be different from non pregnant woman in bacterial aetiology or clinical presentation, but there are a lot of options in antibiotic treatment with some restrictions. Finally, pulmonary embolism is uncommon, but can produce maternal mortality related to pregnancy and the use of oral anticoagulants is contraindicated.*

**Key words:** pregnancy, asthma, community-acquired pneumonia, pulmonary embolism.

### RESUMEN

*La mujer embarazada presenta cambios fisiológicos respiratorios como son la hiperventilación y disnea. Algunas complicaciones pulmonares pueden pasar inadvertidas si los signos y síntomas de enfermedad son sutiles y se confunden con los cambios fisiológicos. El asma exacerbada durante el embarazo puede provocar morbimortalidad materna y fetal y el manejo es similar a la paciente no embarazada. La neumonía no parece diferir ni en etiología ni en el cuadro clínico de la no embarazada y su manejo antibiótico tiene algunas restricciones que todo clínico debiera conocer para no perjudicar el desarrollo fetal. Finalmente, el tromboembolismo pulmonar si bien es poco frecuente, puede explicar parte de la mortalidad materna asociada a embarazo y supone algunas restricciones con los anticoagulantes orales.*

La paciente embarazada presenta cambios fisiológicos durante su gestación, algunos de los cuales afectan al sistema respiratorio, destacando entre ellos la hiperventilación. Existe un aumento del volumen minuto, aumento del consumo de oxígeno, disminución del volumen de reserva espiratorio y del volumen residual, con una disminución de la capacidad residual fun-

cional. Estos cambios son debidos a un aumento de la progesterona, la cual actúa estimulando el centro respiratorio. Las consecuencias de la hiperventilación son una reducción de la PaCO<sub>2</sub> (hipocapnia), con aumento de la excreción renal de bicarbonato que determina una leve alcalosis respiratoria. La PaO<sub>2</sub> en el embarazo se encuentra elevada en respuesta a la hipocapnia<sup>1</sup>.

\* Sección Enfermedades Respiratorias, Hospital Clínico Universidad de Chile.

\* Médico Broncopulmonar, Hospital Clínico Universidad de Chile.

\*\* Interna de VII año de Medicina, Campus Norte, Universidad de Chile.

La disnea puede ser un hecho fisiológico que se presenta en un 50% y 75% de las embarazadas durante el segundo y tercer trimestre, respectivamente. La disnea parece ser debida a cambios en la conformación de la pared torácica, a la posición del diafragma y a alteraciones en la sensibilidad del centro respiratorio. Además de los cambios fisiológicos descritos, la embarazada puede desarrollar enfermedades respiratorias agudas, que pueden ser causa de morbimortalidad materna y fetal. Muchos de los cuadros agudos se presentan con signos y síntomas que recuerdan los cambios propios de la gestación y por lo tanto pueden pasar inadvertidos. Entre estas enfermedades debe ser destacada el asma bronquial, la neumonía de la comunidad y la enfermedad tromboembólica.

### Asma y embarazo

El asma se presenta entre 1 a 4% de las embarazadas<sup>2</sup>. Los efectos del embarazo sobre el curso del asma son variados, pudiendo mejorar, permanecer estable o empeorar<sup>2</sup>. El 10% de las embarazadas asmáticas puede presentar crisis durante el trabajo de parto. El asma mal controlada puede ser causa de morbilidad y mortalidad materna y fetal, destacando el retardo de crecimiento intrauterino, prematuridad, bajo peso al nacer y preeclampsia. El tratamiento inadecuado del asma constituye uno de los principales problemas del manejo de esta enfermedad,

debido a temores injustificados acerca de los potenciales efectos adversos de los medicamentos sobre el feto. Debe enfatizarse que un óptimo control del asma es un objetivo primario de su tratamiento durante la gestación. Un tratamiento adecuado se asocia a aumentos del crecimiento fetal, medido por diferentes índices, lo cual sustenta la hipótesis que el asma bien controlada determina un mejor pronóstico perinatal<sup>3,4</sup>. Si bien no hay ninguna medicación antiasmática que garantice su inocuidad en el embarazo, es claro que el tratamiento inadecuado de ella conlleva mayores riesgos que la posibilidad remota de efectos adversos. Se han usado una gran variedad de medicamentos broncodilatadores, siendo bastante seguros y bien tolerados los por vía inhalatoria. Las metilxantinas aumentan el riesgo de reflujo gastroesofágico, este efecto sumado a su estrecho rango terapéutico y baja potencia broncodilatadora desaconseja su uso en las embarazadas. Los corticoides por vía inhalatoria han sido usados y hasta la fecha no se han publicado reacciones adversas reconocidas a su uso, por el contrario el uso sistémico se ha asociado a una mayor incidencia de preeclampsia de modo que su uso debe estar respaldado por el especialista broncopulmonar<sup>3</sup> (Tabla 1).

Hay varios mecanismos por los cuales el asma materna resulta peligrosa para el feto, entre los cuales se encuentra la hipoxemia materna que

Tabla 1. Medicamentos utilizados para el tratamiento del asma durante el embarazo

Clase de Droga	Droga	Mecanismo de acción	Categoría * FDA	Dosis diaria	Dosificación habitual
Broncodilatadores	Salbutamol	$\beta$ - 2 agonista	C	200 - 1.200 $\mu$ g /día	2 <i>puff</i> cada 6 u 8 horas
	Fenoterol	$\beta$ - 2 agonista	C	200 - 800 $\mu$ g /día	2 <i>puff</i> cada 6 u 8 horas
	Teofilina	Metilxantina	C	250 - 750 mg / día	250 mg cada 12 horas **
Antinflamatorios	Beclometasona	Esteroides inhalatorio	C	400 - 2.000 $\mu$ g /día	2 <i>puff</i> cada 12 horas
	Fluticasona	Esteroides inhalatorio	C	250 -1.000 $\mu$ g / día	2 <i>puff</i> cada 12 horas
	Budesonida	Esteroides inhalatorio	C	400 - 1.600 $\mu$ g / día	2 <i>puff</i> cada 12 horas
	Prednisona	Esteroides oral	Sin clasificar	5 - 40 mg / día	5 mg / día

\* Categorías de FDA (Federal Drugs Administration, EE.UU):

A: Los estudios controlados no muestran riesgo. Estudios adecuados, bien controlados en mujeres embarazadas no han demostrado riesgo para el feto.

B: No hay evidencia de riesgo en humanos. Aunque los estudios en animales presenten riesgos, los hallazgos en humanos no; o si no se han hecho estudios apropiados en seres humanos, los hallazgos en animales son negativos.

C: El riesgo no se puede establecer. Faltan estudios en seres humanos y los estudios en animales son positivos para riesgo fetal o no se han realizado. Sin embargo, los beneficios potenciales pueden justificar el riesgo potencial.

D: Evidencia positiva de riesgo. Los datos de investigación o de post venta muestran riesgo para el feto. No obstante, los beneficios potenciales se pueden sopesar con el riesgo potencial.

X: Contraindicada en el embarazo. Los estudios en animales o en seres humanos, o los informes de investigación o de post venta, han mostrado un riesgo fetal que claramente sobrepasa cualquier efecto benéfico para la paciente

\*\* Ajustar dosis para mantener un nivel plasmático de teofilina entre 10 a 20 mg / ml

conduce a hipoxia fetal, hiperventilación e hipocapnia, que reducen el flujo sanguíneo uterino. Además, una crisis de asma desencadena una descarga simpática que produce vasoconstricción uterina, limitando la entrega de oxígeno al feto<sup>5,6</sup>.

Los puntos claves a considerar en el manejo del asma durante el embarazo son<sup>7</sup>:

1. Mediciones objetivas para evaluar la función pulmonar materna y las condiciones del feto.
2. Evitar y controlar los factores desencadenantes del asma.
3. Terapia farmacológica.
4. Educación a la paciente.

La evaluación objetiva de los volúmenes y flujos pulmonares, mediante la espirometría y la flujometría, son esenciales para la monitorización del asma moderada a severa y así poder tratar acorde a la situación clínica de cada paciente. Además, una evaluación funcional puede ser útil para discriminar entre diferentes causas de disnea durante el embarazo.

A pesar que la asociación de asma y alergia es frecuente, especialmente en mujeres jóvenes, el control ambiental de alérgenos rara vez arroja resultados positivos, de todos modos es aconsejable evitar irritantes como humo de tabaco, polución ambiental, aditivos de algunos alimentos. Algunos medicamentos (aspirina, betabloqueadores) capaces de desencadenar exacerbaciones graves del asma deben ser evitados. En relación al uso de los inhibidores de leucotrienos (montelukast, zafirlukast), su uso no está avalado en el embarazo debido a la ausencia de estudios al respecto.

El manejo inicial de una crisis de asma durante el embarazo contempla el uso de  $\beta$ -2 agonistas por vía inhalatoria, en dosis altas y frecuentes, pudiendo llegar a utilizar 6 a 8 inhalaciones cada 20 minutos, durante una hora, tiempo tras el cual la paciente o el médico debe evaluar la condición clínica. Si hay mejoría se podría seguir tratando la crisis en forma ambulatoria, pero en caso contrario se preferirá la hospitalización para evaluación de la gravedad de la exacerbación, utilización de oxígeno suplementario, uso de  $\beta$ -2 agonistas por vía inhalatoria (*puffs* o nebulizaciones), hidratación intravenosa, etc. El uso de corticoides sistémicos ha sido materia de debate pero en los casos severos están justificados dado que su beneficio supera el remoto riesgo de teratogenicidad.

La inmunoterapia no está contraindicada en el asma y embarazo<sup>7</sup>, pero siendo ésta una terapia controvertida y no exenta de riesgos, su uso debe ser restringido a casos aislados y bajo su-

pervisión del especialista. Los virus respiratorios, entre ellos los virus influenza, son una causa frecuente de exacerbación del asma, por ello se recomienda a toda asmática embarazada recibir vacuna anti-influenza durante el segundo o tercer trimestre del embarazo, más aún si coincide el embarazo con el período estacional de influenza<sup>8</sup>, la OMS recomienda la vacuna antigripal a toda embarazada a contar del 2º trimestre.

La vacuna está contraindicada en el primer trimestre del embarazo.

### Neumonía de la Comunidad

La neumonía comunitaria es una infección poco frecuente durante el embarazo. Se presenta principalmente en los dos últimos trimestres de gestación y el mayor riesgo deriva de la potencial mortalidad materna, hecho reconocido en Estados Unidos, pero no comunicado en Chile. Las consecuencias de la neumonía sobre el feto pueden ser un menor peso de nacimiento y trabajo de parto prematuro, pero no hay evidencias de anomalías congénitas que deriven directamente de la neumonía<sup>9</sup>.

La incidencia de neumonía durante el embarazo es variable y oscila entre 1 por cada 2,288 partos a 1 por cada 367 partos (0,04% y 0,2% respectivamente)<sup>10,11</sup> y es similar a la incidencia de neumonías de la población general<sup>12</sup>. La neumonía se asocia en forma significativa a anemia, enfermedades pulmonares previas y abuso de drogas<sup>10</sup>. Otros factores de riesgo adicionales son el tabaquismo, infección por virus VIH y los tratamientos inmunosupresores<sup>13</sup>.

La presentación clínica de la neumonía en el embarazo<sup>12</sup> no difiere de los demás pacientes inmunocompetentes<sup>14</sup>. Es común encontrar tos, fiebre, escalofríos, expectoración herrumbrosa o purulenta, dolor torácico y disnea. Sin embargo, un diagnóstico incorrecto puede ser común al comienzo del cuadro, cuando la presentación clínica es aún incompleta. La tos, en particular, no es un síntoma propio del embarazo y su presencia obliga al clínico a buscar una causa subyacente. El diagnóstico clínico se puede corroborar con una radiografía de tórax pósterior que puede revelar un infiltrado alveolar con broncograma aéreo o focos de condensación radiológica. Puede observarse un derrame pleural asociado a la neumonía (derrame paraneumónico) lo que podría justificar una punción diagnóstica si la cuantía del derrame es importante o la sospecha clínica de empiema es alta. La decisión de confirmar una neumonía con radiografía de tórax debe ser contrapesada con el riesgo potencial de irradiación sobre el

feto. Este riesgo es mayor con una radiografía lateral y muchas veces una proyección frontal es suficiente para confirmar el diagnóstico y excluir complicaciones como abscesos o derrames complicados<sup>12</sup>.

Los agentes etiológicos de la neumonía que se presenta durante el embarazo no difieren de aquellos aislados en pacientes no embarazadas. Los trabajos que han estudiado este aspecto son retrospectivos y carecen de métodos diagnósticos exhaustivos y basan sus conclusiones en hemocultivos y cultivos de expectoración. En la mayoría de ellos no hay estudios serológicos para conocer el valor de las bacterias "atípicas" como agentes etiológicos. Como ocurre con los demás huéspedes inmunocompetentes, el *Streptococcus pneumoniae* constituye la primera causa de neumonía. Otros agentes comunes son *Haemophilus influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae* y *Staphylococcus aureus*. Prácticamente todos los agentes etiológicos que provocan neumonía en el huésped sano<sup>14</sup> se han comunicado como causa de neumonía en la embarazada<sup>11,15</sup>.

No existen antibióticos que estén formalmente autorizados para ser usados durante el embarazo. Sin embargo, hay una amplia experiencia con algunos de ellos que son útiles durante la gestación. Las cefalosporinas, macrólidos y penicilinas son los antimicrobianos más recomendados<sup>12</sup>. Estos antibióticos se han usado con seguridad durante el embarazo y cuentan con un amplio respaldo en el ámbito mundial. Durante el embarazo están contraindicadas las quinolonas, tetraciclinas, cloramfenicol y las sulfonamidas (Tabla 2). No existe experiencia con los ketólidos durante el embarazo. Cualquiera sea la elección de un antimicrobiano para tratamiento empírico, siempre debe quedar cu-

bierto el Neumococo (*S. pneumoniae*), aunque como se trata de una población joven el tratamiento antibiótico óptimo debiera cubrir también los gérmenes atípicos, de modo que los macrólidos son a nuestro juicio una alternativa correcta en aquellos casos en que se decida un tratamiento ambulatorio<sup>16</sup>. No obstante, dada la mayor mortalidad publicada para la neumonía comunitaria que complica el embarazo<sup>13</sup> y al no existir datos fidedignos en nuestro medio que contradigan ese hecho, es necesario considerar la hospitalización de toda embarazada con sospecha de neumonía y en estos casos iniciar tratamiento antibiótico empírico por vía parenteral que incluya un  $\beta$ -lactámico como aminopenicilinas más inhibidores de la  $\beta$  lactamasa (por la posibilidad de *Haemophilus influenzae*) o cefalosporinas de 2<sup>a</sup> ó 3<sup>a</sup> generación no antipseudomónica. El uso adicional de macrólidos dependerá de la sospecha clínica de gérmenes atípicos como compromiso extrapulmonar o evolución subaguda. La adición de un macrólido será perentoria si la neumonía requiere de la hospitalización en unidad de cuidados intensivos.

La seguridad de la vacuna antineumocócica no ha sido evaluada en la embarazada. Sin embargo, no se han visto consecuencias adversas en recién nacidos cuyas madres fueron vacunadas inadvertidamente durante el embarazo<sup>17</sup>. Pese a ello, cuando sea necesario vacunar a una mujer, es preferible hacerlo antes o después del embarazo.

### Trombosis venosa profundo y embolía pulmonar

La gestación y el puerperio representan factores de riesgo para la trombosis venosa profunda (TVP) y el tromboembolismo pulmonar

Tabla 2. Antibióticos en neumonía durante el embarazo

Clase de Antibiótico	Antibiótico	Categoría FDA	Dosis habitual (rango)
Penicilinas	Penicilina sódica	B	1.000.000 UI cada 12 horas
	Ampicilina	B	500 mg cada 6 horas (2 - 4 g)
	Amoxicilina	B	500 mg cada 8 horas (1,5 - 2,25 g)
Cefalosporinas	Cefadroxilo	B	500 mg cada 12 h (1 - 2 g)
	Cefuroxímo	B	500 mg cada 12 h (1 - 2 g)
	Ceftriaxona	B	1 g al día (1 - 2 g)
Macrólidos	Eritromicina*	B	500 mg cada 6 horas (2 - 3 g)
	Claritromicina	B	500 mg cada 12 horas
	Azitromicina	B	500 mg al día

\* El estolato de eritromicina está contraindicado.

(TEP), debido a un estado de hipercoagulabilidad, con disminución de la fibrinólisis y aumento de los factores de coagulación<sup>18</sup>.

Pese a que la incidencia de TVP y TEP durante el embarazo y el puerperio es baja, continúa siendo una importante causa de mortalidad materna<sup>19</sup>. Este riesgo es 6 veces superior al riesgo de la mujer no embarazada y se ve incrementado al aumentar la edad materna, historia previa de TVP, cesárea, tabaco y trombofilia previa<sup>20</sup>.

El origen de la embolía pulmonar es habitualmente TVP de las extremidades inferiores. Sin embargo, en el 50% de éstos, el examen de extremidades inferiores puede ser normal. Además, el edema de las piernas es un síntoma frecuente durante el embarazo y se debe a compresión linfática, y por tanto tiene aún menor valor como herramienta diagnóstica clínica para TVP. Ante la sospecha de TVP el examen de elección es una ecografía con *doppler* de extremidades inferiores, la cual puede hacer evidente la trombosis, es importante señalar que este examen es dependiente del operador<sup>21</sup>.

La complicación más temida de la TVP es el tromboembolismo pulmonar (TEP), el cual puede ser muy difícil de diagnosticar en el embarazo. En la paciente no embarazada los síntomas clásicos de TEP son sensibles pero inespecíficos. En la embarazada la disnea es un síntoma frecuente de modo que debe hacerse hincapié en el inicio agudo o subagudo para sospechar TEP.

En este contexto, la sospecha clínica es lo más importante, pese a que ningún síntoma, signo, anormalidad de laboratorio o combinaciones de ellas sean diagnósticos de TEP.

Dada la mortalidad del TEP no tratado y las complicaciones de la terapia anticoagulante es necesario tener, en lo posible, certeza diagnóstica. Es recomendable iniciar el estudio con un *doppler* de extremidades inferiores ya que la presencia de una TVP es argumento suficiente para justificar el tratamiento anticoagulante ahorrándonos los estudios que impliquen irradiación. Si este examen es normal y la sospecha clínica es alta se debe proceder a otros métodos diagnósticos no invasivos. La cintigrafía ventilación-perfusión (Cx V/Q) tiene un rol establecido para hacer el diagnóstico de TEP. Una cintigrafía de perfusión normal virtualmente excluye el diagnóstico. Además, produce una baja radiación, por debajo de una dosis dañina para el feto, y debe recomendarse como el primer método de estudio pulmonar<sup>22,23</sup>. Dentro de los exámenes no invasivos en la población no embarazada, la tomografía axial computarizada (TAC) de tórax, con *scanner* helicoidal ha ido reemplazando al Cx V/Q como herramienta diagnóstica. No existe experiencia con TAC en embarazadas con sospecha de TEP de modo que no se puede hacer una recomendación específica siendo necesario evaluar caso a caso los riesgos vs beneficios. El TEP masivo entendido como aquel que compromete más del 50% del lecho vascular pulmonar y

Tabla 3. Tratamientos anticoagulantes disponibles para el embarazo

Tipo de Anti-coagulante	Dosis de carga	Dosis de Mantención	Vía	Intervalo de uso	Control	Rango terapéutico útil	Momento del control
Heparina sódica	5.000 - 10.000 UI	1.000 UI / hora	Intravenosa	Infusión continua	TTPA*	1,5 - 2,0 TTPA	30 minutos antes de dosis siguiente
Heparina sódica	5.000 - 10.000 UI	5.000 - 7.500 UI	Intravenosa	4 - 6 h	TTPA	1,5 - 2,0 TTPA	30 minutos antes de dosis siguiente
Heparina sódica	5.000 - 10.000 UI	10.000 - 20.000 UI	Subcutánea	8 - 12 h	TTPA	1,5 - 2,0 TTPA	30 minutos antes de dosis siguiente
Enoxaparina (Clexane ®)	No necesita	1 mg / kg / dosis	Subcutánea	12 h	No necesita		
Dalteparina (Fragmin ®)	No necesita	100 U / kg / dosis	Subcutánea	12 h	No necesita		
Nadroparina (Fraxiparine ®)	No necesita	0,1 ml/10 kg/ dosis	Subcutánea	12 h	No necesita		

\* TTPA: tiempo de tromboplastina activado

que se manifiesta clínicamente como síncope o shock cardiogénico, es una situación de riesgo vital y debe ser manejado con el médico intensivista dándole prioridad a la madre independientemente del riesgo de irradiación fetal.

Los objetivos del tratamiento de TVP y TEP son los mismos que para la población no embarazada. Estos son inhibir el crecimiento del trombo, favorecer la resolución del mismo y prevenir la recurrencia. Para el tratamiento de la TVP y del TEP en el embarazo se utilizan la heparina sódica o estándar o nuevas heparinas de bajo peso molecular (Tabla 3). El uso de heparina sódica requiere de controles del tiempo de tromboplastina activada (TTPA) para ajustar las dosis entre 1,5 y 2 veces el valor basal. Si se opta por heparinas de bajo peso molecular, estas no requieren de controles de TTPA y facilitan el manejo del TEP. Las complicaciones más frecuentes de un tratamiento anticoagulante son las hemorragias derivadas de una anticoagulación excesiva que pueden requerir de interrupción del tratamiento y/o el uso de sulfato de protamina, antagonista específico de la heparina. La dosis de protamina se calcula basándose en la dosis de heparina circulante, permitiendo que 1 ml de protamina neutralice 10.000 U. de heparina.

Dentro de los anticoagulantes orales, la warfarina está contraindicada (categoría X de la normativa de FDA sobre uso de fármacos en el embarazo) debido a que atraviesa la placenta y es teratogénica, comunicándose malformaciones fetales, abortos espontáneos y alto riesgo de mortalidad fetal. Sin embargo, puede ser utilizada durante la lactancia dado que no pasa a la leche materna. Al igual que la warfarina, el acenocumarol (neosintron<sup>®</sup>), está contraindicado durante el embarazo. La terapia trombolítica (estreptokinasa, urokinasa) también está contraindicada durante el embarazo.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1.- WESLEY L. Cardiorespiratory alterations during normal pregnancy. *Crit Care Clin* 1991; 7: 763-75.
- 2.- ESPLIN S, CLARK S. Outpatient management of asthma during pregnancy. *Clin Obstet Gyn* 1998; 41: 555-63.
- 3.- SCHATZ M. Asthma and pregnancy. *Lancet* 1999; 353: 1202-24.
- 4.- SCHATZ M, ZEIGER R, HOFFMAN C, 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; 141: 1170-4.
- 5.- BARRON W M, LEFF A R. Asthma in pregnancy. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 510-51.
- 6.- CLIFTON V, GILES W, SMITH R, BISITS A, HEMPENSTALL P, KESSEL C et al. Alterations of placental vascular function in asthmatic pregnancies. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 546-53.
- 7.- CIPRANDI C, LICCARDI G, D'AMATO G, MOTOLESE A, GIANNETTI A, FASCE R et al. Treatment of allergic disease during pregnancy. *Invest Allergol Clin Immunol* 1997; 7: 557-65.
- 8.- Prevention and control of influenza: Recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP). *MMWR* 1998; 47 (RR-6): 1-26
- 9.- CABELLO C, LUI A, MARTICORENA J, ZAGOLÍN M, RUIZ M, DÍAZ J. Neumonía durante el embarazo: Experiencia de un hospital universitario y revisión del tema. *Rev Chil Enf Respir* 1999; 15: 19-27.
- 10.- BERKOWITS K, LA SALA A. Risk Factors Associated with the Increasing Prevalence of Pneumonia during Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 981-5.
- 11.- BENEDETTI T, VALLE R, LEDGER W. Antepartum Pneumonia in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 144: 413-7.
- 12.- LIM W S, MACFARLANE J T, COLTHORPE C L. Pneumonia and Pregnancy. *Thorax* 2001; 56: 398-405.
- 13.- RODRIGUES J, NIEDERMAN M. Pneumonia Complicating Pregnancy. *Clin Chest Med* 1992; 4: 679-91.
- 14.- Consenso Nacional en Neumonías del adulto adquiridas en la comunidad. *Rev Chil Enf Respir* 1999; 15: 71-105.
- 15.- IE S, RUBIO E, ALPER B, SZERLIP H. Respiratory Complications of Pregnancy. *Obst Gynecol Surv* 2002; 57: 39-46.
- 16.- American Thoracic Society. Guidelines for the management of adults with Community-acquired Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1730-54.
- 17.- CDC. Prevention of Pneumococcal Disease. *MMWR* 1997; 46: 1-19.
- 18.- TOGLIA M R, NOLAN T E. Venous thromboembolism during pregnancy: A current review of diagnosis and management. *Obstet Gynecol Surv* 1997; 52: 60-72.
- 19.- DANILENKO-DIXON D R, HEIT J A, SILVERSTEIN M D, YAWN B P, PETTERSON T M, LOHSE C M et al. Risk Factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism during pregnancy or post partum: A population-based, case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184: 104-10
- 20.- ELDOR A. Thrombophilia, Thrombosis and Pregnancy. *Thromb Haemost* 2001; 86: 104-11.
- 21.- WELLS P S, HIRSH J, ANDERSON D R, LENSING A W A, FOSTER G, KEARON C et al. Accuracy of clinical assessment of deep-vein thrombosis. *Lancet* 1995; 345: 1326-30.
- 22.- SELLMAN J S, HOLMAN R I. Thromboembolism during pregnancy. Risks, challenges, and recommendations. *Postgrad Med* 2000; 108: 71-84.
- 23.- BALAN K K, CRITCHLEY M, VEDAVATHY K K, SIMTH M L, VINJAMURI S. The value of ventilation-perfusion imaging in pregnancy. *Brit J Radiol* 1997; 70: 338-40.