

S. Duque, M. Reche y
M^a C. López-Serrano

Servicio de Alergia. Hospital
Universitario La Paz. Madrid.

Revisión

Asma y embarazo

El asma puede considerarse la enfermedad que con mayor frecuencia puede complicar el embarazo. Asimismo, durante la gestación se producen una serie de cambios fisiológicos que pueden alterar el curso de la enfermedad asmática. El reconocimiento del asma como un proceso inflamatorio conduce a intentar una aproximación terapéutica rápida y eficaz, a la vez que lo más segura posible mediante una monitorización extremadamente cuidadosa del tratamiento de la embarazada asmática. Los estudios realizados hasta el momento actual no han encontrado una asociación entre riesgo aumentado de preeclampsia, malformaciones congénitas, prematuridad o bajo peso al nacimiento en niños cuyas madres durante el embarazo estuvieron expuestas a agonistas beta, estabilizadores de membrana, teofilina o corticosteroides inhalados. La conclusión más importante es que la embarazada asmática debe tratarse correctamente, ya que el asma descontrolada es más peligrosa para la madre y para el feto que los efectos secundarios ocasionales que se pudieran derivar de un uso correcto de la medicación.

Palabras clave: Asma bronquial. Efectos adversos. Embarazo.

Asthma and pregnancy

Asthma may be the most common potentially serious medical problem to complicate pregnancy. Various physiologic changes in gestation may variably affect this pulmonary disease. The recognition of asthma as an inflammatory condition, has led to a very specific approach to its management, that can readily and safely, be applied to the pregnant woman. Drugs administered to pregnant women must be carefully monitored. Existing observational cohort data do not associate an increased risk of preeclampsia, total congenital malformations, preterm birth, or low birth weight infants with maternal exposures to inhaled beta agonists, theophylline, cromolyn, or inhaled corticosteroids. Based on this information, benefit-risk considerations suggest that asthmatic pregnant women must be treated because under or not treatment, is more dangerous for both, the woman and the foetus compared to eventual drug side effect.

Key words: Adverse effects. Bronchial Asthma. Pregnancy.

El asma es una complicación frecuente y potencialmente grave en las mujeres embarazadas¹. Diversos estudios retrospectivos^{2,3} mostraban una prevalencia de la enfermedad asmática en embarazadas en torno a l 1%; sin embargo, estudios más recientes muestran que el asma afecta aproximadamente al 7% de las mujeres en edad de procrear.

Correspondencia:
Dra. M^a Concepción López
Serrano. Servicio de Alergia
Hospital Universitario La Paz
Paseo de la Castellana 261
28046 Madrid

El asma es la enfermedad respiratoria que con mayor frecuencia complica un embarazo y además, un asma mal controlada incrementa la morbilidad y mortalidad tanto materna como fetal^{4,6}.

Los objetivos del tratamiento de la embarazada asmática son similares a los que se tienen en las mujeres no gestantes, es decir, controlar los síntomas asmáticos, mejorar al máximo la función pulmonar, prevenir las exacerbaciones y minimizar en lo posible los efectos secundarios de la medicación utilizada⁷.

Además de estos objetivos comunes, en la mujer gestante se deben valorar, asimismo, otros aspectos, con el propósito final de conseguir el nacimiento de un niño sano.

El manejo apropiado de la mujer gestante embarazada incluye los siguientes aspectos: educación e información a la paciente sobre los cambios fisiológicos respiratorios que se producen durante el embarazo; efectos que el embarazo tiene sobre el asma bronquial; efectos del asma en la gestación y seguridad y eficacia de las distintas medicaciones antiasmáticas.

Este artículo trata sobre todos ellos y discute, asimismo, diversos protocolos de tratamiento de la gestante embarazada.

CAMBIOS FISIOLÓGICOS RESPIRATORIOS DURANTE EL EMBARAZO

Durante el primer trimestre del embarazo hay un aumento del volumen corriente (VC), producido por un mecanismo de hiperventilación debido a la acción de la progesterona, que aumenta la sensibilidad del centro respiratorio al CO₂ por un lado y, por otro, estimula directamente el centro respiratorio. La gasometría arterial de una gestante muestra un aumento de la PO₂ (99-106 mmHg), un descenso de la PCO₂ (26-30 mmHg) y un aumento del pH (7,42-7,46).

Esta alcalosis respiratoria fisiológica de la mujer gestante debe tenerse en cuenta a la hora de la interpretación de una gasometría arterial durante una crisis asmática, ya que una PO₂ menor de 70 mmHg en la embarazada representa una hipoxemia grave y una PCO₂ mayor de 35 mmHg indica un fallo respiratorio agudo⁶.

Otra consecuencia de la hiperventilación es la disnea que se produce durante el inicio del embarazo en un 60-75% de las embarazadas. Este tipo de disnea, típica del primer trimestre, así como la disnea producida al final del

embarazo como consecuencia de la elevación del diafragma por el crecimiento uterino, son fisiológicas y deben diferenciarse de la disnea asmática.

Otras modificaciones fisiológicas que se producen en relación con los volúmenes pulmonares son la disminución del volumen de reserva espiratorio (VRE) y del volumen residual (VR) hasta del 20%, lo que conlleva una disminución de la capacidad residual funcional (CRF). Estos cambios pueden atribuirse a la elevación del diafragma y la modificación del tórax por el crecimiento uterino.

A pesar de la disminución del VRE y de la CRF, la capacidad vital (CV) y la capacidad pulmonar total (CPT) no cambian de forma significativa durante el embarazo⁵. Esta conservación de la CV y de la CPT se consigue gracias a un aumento de la movilidad de las costillas. Éstas amplían su ángulo de inserción, pasando de 68° a 103° con lo que aumenta el diámetro transversal del tórax, cuya circunferencia en su parte inferior crece entre 5 y 7 cm⁸.

Existe cierta controversia en relación con el efecto del embarazo sobre las pruebas de función respiratoria. Algunos trabajos refieren una disminución del flujo pico espiratorio y del flujo espiratorio máximo en el primer segundo en la posición supina de la gestante; sin embargo, la mayoría de los autores refieren que no hay cambios significativos y consideran que la espirometría y el pico de flujo son de utilidad para el diagnóstico diferencial entre la disnea fisiológica de la embarazada y la disnea de causa asmática⁹.

Otro cambio fisiológico que se produce en las vías respiratorias es una congestión nasal vascular que da lugar a hemorragias nasales y congestión nasal. Este efecto se cree debido, por un lado, a la acción de los estrógenos que aumentan el volumen circulatorio, y por otro, a la acción vasodilatadora de la progesterona^{9,10}.

EFFECTOS DEL EMBARAZO SOBRE EL ASMA

Los estudios más recientes sugieren que los efectos del embarazo sobre el asma son impredecibles, pero aproximadamente un tercio de las pacientes mejoran de su asma, otro tercio empeora y el tercio restante permanece estable. Asimismo, las pacientes con un asma más grave antes de la gestación, son las que presentan mayor riesgo de empeoramiento durante el embarazo¹¹⁻¹³.

Un estudio prospectivo realizado con 900 mujeres mostraba que la mayoría (73%) de las gestantes que experimen-

tan cambios de su asma durante el parto, revierten a su estado basal previo a la gestación tres meses después del parto¹⁰.

Diversos estudios mostraron cómo los síntomas asmáticos tienden a mejorar durante el tercer trimestre, y que las exacerbaciones asmáticas son más frecuentes entre las semanas 24 y 36 de gestación. En el postparto, del 26 al 42% de las pacientes sufren una crisis de asma. Además, estos cambios en el asma tienden a mantenerse durante los sucesivos embarazos¹⁴.

Las razones que explican cómo el embarazo puede afectar el curso de la enfermedad asmática permanecen no aclaradas. Recientemente se ha observado que la respuesta a la metacolina aumenta durante la fase luteínica del ciclo ovárico en mujeres asmáticas¹⁵. Además, se ha observado que mujeres sanas tienen una variación cíclica en la densidad de los receptores β_2 -adrenérgicos y su respuesta a la isoprenalina, más elevados durante la fase luteínica. Este efecto parece mediado por la acción de la progesterona^{16,17}. Se requieren más estudios sobre los efectos de la progesterona y otras hormonas en la función y regulación de los β_2 -adrenorreceptores.

La influencia del sexo fetal en la evolución del asma puede aportar evidencia adicional de un posible efecto hormonal. Diversos estudios han mostrado que las madres de fetos varones mostraban una mejoría de su asma, así como menor uso de la medicación antiastmática que aquellas madres de fetos de sexo femenino^{18,19}.

EFFECTOS DEL ASMA SOBRE EL EMBARAZO

El asma, especialmente la más grave o la peor controlada, puede incrementar la morbimortalidad tanto materna como fetal. Diversos estudios han mostrado que las mujeres asmáticas embarazadas tienen tres veces más riesgo de sufrir hiperemesis gravídica, dos veces más de tener hemorragia uterina, así como de sufrir mayores estancias hospitalarias y un riesgo mayor de preeclampsia, placenta previa y de sufrir una cesárea^{9,11,20}.

La frecuencia de parto prematuro es más común en las mujeres embarazadas asmáticas, especialmente en aquellas que son corticoide-dependientes²¹.

Asimismo, diversos efectos adversos en el feto se han ligado a la existencia de asma durante el embarazo. El compromiso fetal aparece fundamentalmente relacionado con un mal control del asma. Las crisis asmáticas repetidas pueden conducir a un crecimiento intrauterino retardado, prematuridad y bajo peso al nacer^{22,23}.

Una de las hipótesis para explicar estos efectos adversos parece ser el mal control de la enfermedad asmática, que conduce a una hipoxemia materna y fetal. Un estudio reciente muestra que aquellas mujeres que incumplen su tratamiento antiastmático durante el embarazo tienen niños con más bajo peso al nacimiento²⁴. Otro estudio que confirma este dato es el de Schatz¹⁰, que observó que la incidencia de prematuridad y niños con bajo peso al nacimiento se relacionan fundamentalmente con la raza afroamericana y la menor ganancia de peso materno de la madre durante el embarazo¹¹.

Asimismo, otras situaciones que acompañan al asma mal controlada, como la hipertensión arterial, la alcalosis, la hipocapnia o la deshidratación, podrían afectar a la oxigenación fetal por reducción del flujo placentario.

Otro de los factores podría ser las anomalías del sistema nervioso autónomo, que afectarían al músculo liso bronquial, vascular y uterino. Algunos datos sugieren que las pacientes con asma manifiestan hiperreactividad alfa-drenérgica e hipoactividad beta-drenérgica, lo que se traduce en hipertensión periférica y disminución del flujo placentario.

Por último, factores patogénicos podrían ser los mediadores que actúan sobre el músculo liso, como la endotelina y la angiotensina, involucradas en la preeclampsia y que también pueden ocasionar broncoconstricción^{7,11}.

TRATAMIENTO DE LA EMBARAZADA ASMÁTICA

El Programa Nacional de Prevención y Educación del Asma de EEUU reunió en 1997 a diversos especialistas para unificar las recomendaciones y guías terapéuticas que había que dar a la embarazada asmática¹¹. Las principales conclusiones que extrajo este grupo de expertos fueron las siguientes:

1. El asma en la mujer embarazada debe tratarse de igual forma que en la mujer no gestante, evitando en lo posible las exacerbaciones asmáticas maternas y además, consiguiendo el nacimiento de un niño sano.

2. Durante su embarazo, la atención materna y fetal debe ser integrada entre los distintos especialistas, monitoreando cuidadosamente el crecimiento fetal, los síntomas maternos y la función respiratoria materna.

3. Como en cualquier asma, la medicación debe incluir broncodilatadores y si la intensidad es moderada o grave, tratamiento antiinflamatorio de base.

El 100% de los estudios revisados en los últimos 5 años^{5,6,9-11,25,26} coinciden en aseverar que es preferible para el desarrollo fetal y para el curso del embarazo, un asma materna controlada con medicación, que un asma mal controlada clínica y/o espirométricamente.

Medicación broncodilatadora

Agonistas β_2 adrenérgicos: Diversos estudios han mostrado seguridad en el uso de β_2 -agonistas de acción corta como el salbutamol y la terbutalina^{7,26}. No se han observado con estos fármacos efectos adversos en las tasas de malformaciones congénitas, mortalidad perinatal, bajo peso al nacimiento o complicaciones en el parto, por lo que se puede concluir que estos fármacos son seguros durante el embarazo.

Sin embargo, la seguridad de los β_2 -agonistas de larga duración, como el salmeterol y el formoterol, está más en entredicho y se reserva para pacientes con importantes síntomas nocturnos que les impiden conciliar el sueño²⁷.

En algunas ocasiones en el asma más grave se utilizan por vía intravenosa agonistas β_2 ; esta medicación debe utilizarse con precaución, ya que, especialmente si se administran junto a corticoides sistémicos, pueden producir edema pulmonar²⁸.

Teofilina: La evidencia actual es que el uso de teofilina durante el embarazo no se asocia con un mayor riesgo de teratogenicidad. Hay que tener en cuenta que el aclaramiento de teofilina se reduce aproximadamente el 20% durante el tercer trimestre del embarazo, por lo que se requiere una monitorización cuidadosa de sus concentraciones séricas durante todo el embarazo^{6,29}.

Existen estudios contradictorios con respecto a la asociación entre el uso de la teofilina durante el embarazo y la incidencia de preeclampsia²⁵. Schatz et al.²⁶, en un estudio posterior con mayor número de pacientes, llegaron a la conclusión de que no hay una asociación estadísticamente significativa entre el uso de teofilina y la incidencia de preeclampsia.

Anticolinérgicos: Diversos estudios^{5,11,27}, muestran que existe seguridad respecto al uso de bromuro de ipratropio durante el embarazo.

Estabilizadores de membrana

Los estudios realizados con cromoglicato^{5,11,27}, muestran una gran seguridad en su uso; éste es de elección frente al Nedocromil que debe reservarse para aquellos casos de asma persistente que hubieran respondido bien a esta medicación previamente al embarazo²⁷.

Medicación antiinflamatoria

Antileucotrienos: No existe ningún estudio con este tipo de fármacos en mujeres embarazadas, por lo que se recomienda no utilizarlos de forma rutinaria durante el embarazo. Con montelukast y zafirlukast, los estudios realizados en animales han sido bastante seguros, por lo que podrían utilizarse en asmáticas mal controladas clínicamente como adyuvantes, en aquellas mujeres que previamente al embarazo hubieran respondido bien a la medicación²⁷. En diversos trabajos recientemente publicados, las recomendaciones actuales son las de continuar durante el embarazo el tratamiento con montelukast o zafirlukast, en las pacientes que tengan un asma resistente y hubiesen respondido previamente de forma adecuada a esta medicación³⁰⁻³³.

Corticosteroides: Varios estudios muestran la eficacia de los corticoides inhalados para disminuir las exacerbaciones asmáticas en las embarazadas y conseguir con ello un mejor control clínico de estas pacientes^{25,34,35}.

Referente a su seguridad, las primeras publicaciones datan de la época de los años 80 y no fueron del todo tranquilizadoras, ya que detectaban bajo peso al nacimiento hasta en el 14%³⁶. Sin embargo, estudios posteriores^{9-11,23,26,27} no encontraron asociación entre los corticoides inhalados y las malformaciones fetales, los partos prematuros o la mortalidad fetal. La beclometasona inhalada y la budesonida deben considerarse como los corticoides inhalados de elección, ya que se tiene una mayor experiencia y han demostrado ser bastante seguros⁷. Existe menos experiencia con el resto de corticoides inhalados. Según algunos autores, la fluticasona debe reservarse para pacientes con asma grave que requieran altas dosis de corticosteroides inhalados³⁰.

Con respecto a los corticoides orales, diversos trabajos^{21,34,37,38} los han asociado con un aumento de la morbilidad materna y fetal. Sin embargo, no se pudo demostrar si este efecto negativo se debía a la propia acción del fármaco o más bien era por presentar estas pacientes un asma más grave. Cuando en los estudios de seguridad se tienen en cuenta otras potenciales variables de confusión, como la edad, la raza, el nivel socioeconómico, la intensidad clínica del asma, la paridad, el número de exacerbaciones y el hábito tabáquico, entre otras, la única asociación estadísticamente significativa que se encontraba era la mayor incidencia de preeclampsia en aquellas pacientes que tomaban corticoides orales²⁶.

Papel de la inmunoterapia durante el embarazo

Las conclusiones a las que llegan la mayoría de los

estudios^{5,9,11} sobre la inmunoterapia específica en la embarazada son las siguientes: no debe iniciarse durante el embarazo; en general, si es bien tolerada, no debe suspenderse durante el embarazo y se suspenderá la pauta de inmunoterapia si el asma está mal controlada o concurren otras contraindicaciones.

Por tanto, el embarazo no supone que sea necesario suspender la inmunoterapia, que puede continuarse, siempre y cuando no exista riesgo elevado de anafilaxia, para evitar reacciones graves que pudieran provocar la pérdida del feto.

Papel de los antihistamínicos en la mujer embarazada

Los antihistamínicos atraviesan la barrera placentaria. En animales de experimentación se ha visto cierta teratogenicidad. Por ello, la FDA los encuadra en la categoría C, es decir, que durante el embarazo sólo deben usarse en caso de máxima necesidad, excepto cetirizina y loratadina, que están incluidos en la categoría B, de bajo riesgo. Aunque todos son excretados por la leche materna, los de segunda generación son seguros en la lactancia³⁹. Con respecto a loratadina, según un informe reciente del Prof. Kallen, publicado por la SMBR (Swedish Medical Birth Registry), se relacionan 15 casos de hipospadias con la exposición de las gestantes a este antihistamínico. Sin embargo, durante los 14 años que lleva comercializada la loratadina, el sistema de Farmacovigilancia de SP no ha recibido ningún caso de hipospadias. Diversos estudios realizados en Canadá, Israel y Suecia no confirman esta señal, y con relación a las Autoridades Sanitarias, hasta febrero de 2002, no habían recibido ningún caso en ninguno de los siguientes países: Austria, Bélgica, Dinamarca, Finlandia, Francia, Italia, Holanda, Portugal, España e Inglaterra.

Con respecto a la desloratadina no ha aparecido ninguna anomalía fetal, incluyendo hipospadias; éstos no han aparecido ni en los ensayos clínicos llevados a cabo para su registro, en los que estaban incluidas 20 pacientes embarazadas, en ninguna de las cuales se produjeron complicaciones, ni en el período que lleva el fármaco en el mercado (enero 2001) a través de farmacovigilancia que incluye 4 embarazadas.

Otros autores^{40,41} consideran la clorfenilamina el antihistamínico de elección para la mujer embarazada.

Otros autores⁴² recomiendan como tratamiento de primera línea para la rinitis de la embarazada el uso de cromoglicato sódico intranasal y beclometasona.

Esquema práctico de tratamiento de la embarazada asmática

En las consideraciones prácticas del tratamiento de la embarazada asmática no hay que olvidar aspectos cruciales como la educación de la paciente, la monitorización de la función pulmonar mediante pico de flujo al menos dos veces al día y la individualización del tratamiento de cada paciente de acuerdo con sus necesidades y estado clínico, con el objetivo final de mantener a la madre clínica y espirométricamente lo mejor posible y conseguir el nacimiento de un niño sano.

Para aquellas pacientes con asma leve intermitente, el uso ocasional de β_2 -adrenérgicos de rescate es suficiente. Aquellas pacientes que ya requieran broncodilatador a diario deberían iniciar tratamiento antiinflamatorio. La budesonida o la beclometasona inhaladas son el tratamiento de elección (100 a 800 $\mu\text{g}/\text{día}$). Se debe intentar mantener a la paciente con la mínima dosis eficaz de corticosteroide, pero las reducciones de dosis deben realizarse lentamente, del 25% al 50% en cada paso. Si las pacientes no están controladas con este tratamiento, hay varias opciones; una es aumentar la dosis de beclometasona inhalada hasta 2000 $\mu\text{g}/\text{día}$, o añadir un β_2 agonista de larga duración o una teofilina oral. Para los casos de asma más graves se requiere tratamiento con corticoides orales^{7,41}.

CONCLUSIONES

Según toda esta información, las consideraciones sobre beneficio/riesgo sugieren que la paciente asmática embarazada debe recibir la medicación antiastmática durante su gestación, ya que aunque algunos medicamentos, especialmente los corticoides orales, conlleven algún riesgo, el peligro tanto para la madre como para el feto es mucho mayor con un asma mal controlada, clínica y/o espirométricamente, que conlleve cierto grado de hipoxia^{41,42}.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mason E, Rosene-Montella K, Powrie R. Medical problems during pregnancy. *Med Clin North Am* 1998; 82: 249-265.
2. Greenberger PA, Patterson R. Management of asthma during pregnancy. *N Engl J Med* 1985; 312: 897-902.
3. Hernández E, Angell CS, Johnson JWC. Asthma during pregnancy: current concepts. *Obstet Gynecol* 1980; 55: 739-743.
4. Lappinsky SE, Kruczynski K, Slutsky AS. Critical care in the pregnant patient. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 427-455.

5. Schatz M. The course and management of asthma and allergic diseases during pregnancy. En: Middleton E, Reed CE, Ellis EF, Adkinson NF, Yunginger JW, ed. *Alergia. Principios y práctica*, Cap 65, vol II, 3ª Ed. Barcelona: Salvat Editores SA; 1992.
6. Rita K, et al. Acute asthma among pregnant women presenting to the emergency department. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 887-882.
7. Tan KS, Thomson NC. Asthma in pregnancy. *Am J Med* 2000; 109: 727-733.
8. Campbell LA, Klocke RA. Implications for the pregnant patient. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1051-1054.
9. Myron A, et al. When allergy and asthma complicate pregnancy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998; 81: 30-34.
10. Schatz M. Special considerations for the pregnant woman with airway disease. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101: 373-378.
11. AAAAI. The pharmacotherapy of asthma during pregnancy. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: S329-S376.
12. Gluck JC, Gluck PA. The effects of pregnancy on asthma: a prospective study. *Ann Allergy* 1976; 37: 164-168.
13. White RJ, Coutts II, Gibbs CJ, MacIntyre C. A prospective study of asthma during pregnancy and the puerperium. *Resp Med* 1989; 83: 103-106.
14. Schatz M, Harden K, Forsythe A. The course of asthma during pregnancy, postpartum and with successive pregnancies: a prospective analysis. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 81: 509-517.
15. Dauletbaev N, Gorijatchkina L, Ametov A. Pulmonary function and bronchial hyperresponsiveness in various phases of the menstrual cycle. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: A515.
16. Wheeldon N, Newnham D, Coutie W. Influence of sex-steroid hormones on the regulation of lymphocyte β_2 -adrenoceptors during the menstrual cycle. *Br J Clin Pharmacol* 1994; 37: 583-588.
17. Tan KS, McFarlane LD, Coutie WJ, Lipworth BJ. Effects of exogenous female sex-steroid hormones on lymphocyte β_2 -adrenoceptors in normal females. *Br J Clin Pharmacol* 1996; 41: 414-416.
18. Beecroft N, Cochrane GM, Milburn HJ. Effect of sex of fetus on asthma during pregnancy: blind prospective study. *BMJ* 1998; 317: 856-857.
19. Dodds L, Armson BA, Alexander S. Use of asthma drugs is less among women pregnant with boys rather than girls. *BMJ* 1999; 318: 1011.
20. Alexander S, Dodds L, Armson BA. Perinatal outcomes in women with asthma during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1998; 92: 435-440.
21. Demissie K, Breckenridge MB, Rhoads GC. Infant and Maternal Outcomes in the pregnancy of asthmatic women. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 1091-1095.
22. Jana N, Vaishta K, Saha SC, Khunnu B. Effect of bronchial asthma on the course of pregnancy, labour and perinatal outcome. *J Obstet Gynecol* 1995; 21: 227-232.
23. Fitzsimmons R, Greenberger PA, Patterson R. Outcome of pregnancy in women requiring corticosteroids for severe asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 78: 349-353.
24. Olesen C, Thrane N, Nielsen GL, Sorensen HT, Olsen J. A Population-based prescription study of asthma drugs during pregnancy: changing the intensity of asthma therapy and perinatal outcomes. *Respiration* 2001; 68: 256-261.
25. Stenius-Aarniala B, Hedman J, Teramo K. Acute asthma during pregnancy. *Thorax* 1996; 51: 411-414.
26. Schatz M, Zeiger RS, Harden K. The safety of asthma and allergy medications during pregnancy. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100: 301-306.
27. Schatz M. Asthma and pregnancy. *Lancet* 1999; 353: 1202-1204.
28. Hardy CC, Lorigan P, Ratcliffe A, Carroll KB. Asthma in pregnancy complicated by iatrogenic pulmonary oedema. *Postgrad Med J* 1989; 65: 407-409.
29. Carter BL, Driscoll CE, Smith GD. Theophylline clearance during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1986; 68: 555.
30. Piercy N. Asthma in pregnancy. *Thorax* 2001; 56: 325-328.
31. Spector SL. Safety of antileukotriene agents in asthma management. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001; 86 (6 Suppl. 1): 18-23.
32. Dean NL, Sadat A, Jackson R, Worf A. A thirty month intervention program targeting asthma and comorbid allergic rhinitis in incarcerated women. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: S249.
33. ACOG and AAAAI. Managing asthma and allergy medications during pregnancy. *J Respir Dis* 2000; 21: 744-746.
34. Stenius-Aarniala M. Asthma and Pregnancy. *Chest* 1995; 107: 642-647.
35. Wendel PJ, Ramin SM, Barnett-Hamm C. Asthma treatment in pregnancy: a randomised controlled study. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 150-154.
36. Greenberger PA, Patterson R. Beclomethasone dipropionate for severe asthma during pregnancy. *Ann Intern Med* 1983; 98: 478-480.
37. Alexander S. Perinatal outcomes in women with asthma during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1998; 92: 435-440.
38. Rodriguez-Pinilla E. Corticosteroids during pregnancy and oral clefts. *Teratology* 1992; 45: 361-367.
39. López-Serrano MC. Antihistamínicos. En: Pelta R, Rubio M, ed. *Diagnóstico diferencial en Alergia e Inmunología clínica*. Drug Farma S.L. 2001; cap VIII, p.: 541-550.
40. Mazzotta P. Treating allergic rhinitis in pregnancy. *Drug Saf* 1999; 20: 361-375.
41. ACOG and AAAAI. The use of newer asthma and allergy medications during pregnancy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000; 84: 475-480.
42. Schatz M. The efficacy and safety of asthma medications during pregnancy. *Semin Perinatol* 2001; 25: 145-152.