

Asma en el embarazo

Autoras

Anna Sala Marín, Eva Martínez Moragón

Servicio de Neumología. Hospital Universitario Doctor Peset. Valencia, España

Correspondencia

Eva Martínez Moragón

Hospital Universitario Doctor Peset

Av. Gaspar Aguilar, 90. 46017 Valencia, España

Tel.: 961 622 431

E-mail: martinez_evamor@gva.es

Resumen

En este artículo se revisan las modificaciones fisiológicas que se producen durante el embarazo, los efectos del embarazo sobre el asma y las consecuencias del asma sobre el desarrollo fetal. Además, se muestra la evidencia actual respecto a la seguridad de los tratamientos farmacológicos del asma durante el embarazo y un reciente algoritmo de manejo multidisciplinar de la asmática embarazada. En el seguimiento de una paciente con asma gestante se recomienda emplear medidas objetivas para prescribir la medicación necesaria para mantener el control del asma y efectuar visitas periódicas con tareas educativas en cada una de ellas para mejorar la adherencia y enseñar a la paciente a reconocer los síntomas de la pérdida de control.

Introducción

El asma es uno de los problemas médicos más importantes que afectan a la salud de la embarazada, e incluso se considera que es la enfermedad crónica más común en el embarazo¹, ya que la padece aproximadamente el 8% de las embarazadas. Hasta un 20% de las asmáticas embarazadas sufren exacerbaciones de la enfermedad y un 6% precisa ingreso hospitalario por agudización grave. Estas cifras empeoran en las pacientes con asma persistente grave, en las que hasta un 50% puede padecer una exacerbación.

En términos generales, los estudios sugieren que las mujeres asmáticas tienen mayor riesgo de neonatos con menor peso al nacer, partos prematuros y complicaciones gestacionales tales como preeclampsia, hemorragias, hipertensión arterial, placenta previa y necesidad de parto por cesárea.

Es común que las exacerbaciones en la embarazada se asocien a un bajo cumplimiento o adherencia al tratamiento con glucocorticoides inhalados de mantenimiento.

Un mal control del asma materna conlleva un mayor riesgo para el feto que los posibles efectos teratogénicos de los fármacos empleados en el tratamiento habitual del asma, por lo que es conveniente usar estos tratamientos en una paciente embarazada tanto en situación de estabilidad como durante una exacerbación.

Fisiología respiratoria durante el embarazo

DIAGNÓSTICO Y FUNCIÓN PULMONAR MATERNAL

Al igual que en pacientes no embarazadas, el diagnóstico de asma puede confirmarse demostrando una limitación reversible

al flujo aéreo tras tratamiento broncodilatador. La evaluación espirométrica del asma en las pacientes embarazadas es similar a la de las pacientes no embarazadas, ya que la mecánica de la vía aérea no cambia significativamente durante el embarazo. La capacidad vital forzada (FVC), el volumen espiratorio en el primer segundo (FEV_1), la ratio FEV_1/FVC y el pico flujo espiratorio están estables o levemente aumentados en el embarazo². No obstante, algunas mediciones de la función pulmonar sí que se ven afectadas por el embarazo: la capacidad residual funcional (CFR) y sus componentes VRE (volumen de reserva espiratoria) y VR (volumen residual) pueden estar disminuidos. Son varios los estudios que al medir los volúmenes pulmonares estáticos en embarazadas han demostrado una disminución de la CRF (disminución aproximada del 20-30% o de 400 a 700 mL), del VRE (disminución del 15-20% o de 200-300 mL) y del VR (disminución del 15-20% o de 200-400 mL), sobre todo a partir de los 6 meses de embarazo. La broncoprovocación bronquial debe evitarse durante el embarazo.

EFFECTOS DEL EMBARAZO SOBRE LA VENTILACIÓN Y EL INTERCAMBIO DE GASES

El volumen minuto en reposo aumenta entre un 20 y un 50% durante el embarazo y se asocia a un aumento del 30-50% del volumen corriente, sin cambios o con un pequeño aumento de la frecuencia respiratoria (una o dos respiraciones por minuto). Estos cambios son presumiblemente debidos al aumento de los niveles circulantes de progesterona³. El aumento en la ventilación por minuto disminuye la presión alveolar y arterial de dióxido de carbono ($paCO_2$ y $PaCO_2$), mientras que simultáneamente aumentan la presión alveolar y arterial de oxígeno (PAO_2 y PaO_2). La alcalosis respiratoria resultante provoca una compensación secundaria a través de la pérdida renal de bicarbonato. Por lo tanto, los gases sanguíneos durante el embarazo mostrarán una mayor paO_2 (de 100 a 106 mmHg) y una menor $paCO_2$ (de 28 a 30 mmHg) que en mujeres no embarazadas, así como un pH más alcalótico.

EFFECTOS DEL ASMA SOBRE EL EMBARAZO

El asma, especialmente mal controlada o grave, puede incrementar la morbimortalidad tanto materna como fetal. El feto es particularmente sensible a los cambios respiratorios de la madre, a la hipoxemia materna, a la hipocapnia y la alcalosis y a la disminución del flujo sanguíneo uteroplacentario que suceden durante una agudización de asma.

Los estudios epidemiológicos han documentado una mayor incidencia de hiperémesis gravídica, preeclampsia, diabetes gestacional, retraso de crecimiento intrauterino, partos pretérmino, niños de bajo peso al nacer, hipoxia neonatal y mayor mortalidad materna y del recién nacido que en embarazadas no asmáticas⁴⁻¹⁴. El estudio más grande evaluó el resultado de 281.019 embarazos, 37.585 con asma y 243.434 sin asma. Se observó que en los embarazos de mujeres asmáticas existían más abortos espontáneos, hemorragia pre- y postparto, anemia, depresión o parto por cesárea¹⁵. Posteriormente, Mendola et al. también comprobaron que las mujeres embarazadas con asma tenían mayor probabilidad de complicación del embarazo con preeclampsia, parto pretérmino o embolia pulmonar¹⁶. Otro estudio, en 36.000 mujeres embarazadas, demostró que las pacientes asmáticas tenían un 15-20% de mayor riesgo de mortalidad perinatal, preeclampsia, parto pretérmino o bajo peso al nacer comparadas con las mujeres no asmáticas, y que si el asma era grave, aumentaba el riesgo¹⁷.

Los datos disponibles en la literatura permiten concluir que el manejo adecuado del asma durante el embarazo, sin intentar reducir o eliminar medicación (sobre todo glucocorticoides inhalados) por temor a sus efectos secundarios sobre el feto, no incrementa la mortalidad ni la morbilidad maternofetal. Afortunadamente, la mortalidad materna es muy baja y sucede solo en crisis asmáticas de riesgo vital.

Manejo y tratamiento del asma durante el embarazo

El tratamiento del asma durante el embarazo tiene el mismo objetivo y se guía, en general, por los mismos escalones terapéuticos que en las asmáticas no gestantes (Tabla 1). Prácticamente todos los medicamentos empleados en el tratamiento del asma atraviesan la placenta. Sin embargo, son pocos los que tienen repercusiones sobre el feto. El tratamiento ajustado a la gravedad y en las dosis más bajas posibles para conseguir el control del asma es claramente beneficioso frente a los riesgos potenciales del uso de los fármacos habituales durante el embarazo¹⁸.

Tabla 1. Recomendación para el tratamiento de mantenimiento del asma en el embarazo

Escalón	Medicación recomendada	Alternativa	A demanda siempre
1	Ninguna de mantenimiento		SABA
2	Dosis bajas de CGI		SABA
3	Dosis bajas CGI + LABA o Dosis medias de CGI	Dosis CGI bajas + montelukast*	SABA
4	Dosis medias CGI + LABA	Dosis medias CGI + montelukast	SABA
5	Dosis altas de CGI + LABA		SABA
6	Dosis altas de CGI + LABA + corticoides orales	Dosis altas de CGI + LABA + omalizumab **	SABA

* Siempre y cuando la paciente estuviera con esa medicación antes del embarazo y tras analizar riesgos y beneficios.

** Si la paciente estuviera siendo tratada y controlada en el momento de conocer el embarazo (no se ha demostrado riesgo en el estudio EXPECT). Analizar los riesgos y beneficios de subir al siguiente escalón.

TERAPIA FARMACOLÓGICA

Igual que en las no embarazadas, el tratamiento se dividirá en medicamentos de control a largo plazo y en terapia de rescate.

Glucocorticoides inhalados

Son el pilar de la terapia de control del asma durante el embarazo. Múltiples estudios han demostrado que no aumentan los riesgos perinatales asociados a su uso^{7,19-23}. Un estudio reciente, realizado en 4.000 mujeres asmáticas, tampoco encontró aumento del riesgo de mortalidad perinatal asociado con el uso gestacional de glucocorticoides inhalados (GCI)¹³. Debido a que la budesonida es el GCI con mayor cantidad de datos de seguridad gestacional publicados, se considera el GCI de elección para el tratamiento del asma durante el embarazo. Sin embargo, los datos existentes no sugieren que los otros GCI sean inseguros. Un estudio reciente no demostró ninguna diferencia en las incidencias de bajo peso al nacer, parto prematuro o feto pequeño para la edad gestacional en los embarazos de mujeres tratadas con budesonida (n = 608) en comparación con las mujeres tratadas con fluticasona (n = 3.190) durante el embarazo²⁴. En cuanto a la beclometasona, que hasta el año 2000 era el GCI más utilizado durante el embarazo, una revisión sistemática de la literatura no mostró evidencia de un mayor riesgo de resultados adversos²⁵.

Por lo tanto, se puede mantener el GCI previo al embarazo aunque no sea la budesonida si de esta forma se mantiene el asma controlada y si se sospecha que un cambio de tratamiento podría conllevar un empeoramiento en el control de la enfermedad.

Agonistas beta 2 adrenérgicos de acción larga (LABA)

Son la terapia de control complementaria preferida para el asma durante el embarazo. Se debe añadir si los síntomas no se controlan con GCI a dosis medias. Los datos sobre la seguridad del uso de LABA en el embarazo son limitados. Cossette et al. no observaron diferencias estadísticamente significativas entre el uso del salmeterol y del formoterol durante el embarazo y bajo peso al nacer, neonatos pretérmino y fetos pequeños para la edad gestacional²⁴. Un estudio publicado en 2015 mostró un ligero mayor riesgo de fisura palatina y de gastrosquisis²⁵. Sin embargo, los beneficios del uso de LABA durante el embarazo parecen superar los riesgos y su uso no se desaconseja.

Agonistas beta 2 de acción corta (SABA)

Aunque son utilizados como tocolíticos, si se indican en dosis terapéuticas y por vía inhalada no actúan sobre las contracciones del útero y su uso es seguro durante el embarazo.

En un estudio de 2011, retrospectivo, basado en los amplios registros canadienses recogidos entre enero de 1990 y diciembre de 2002, Eltonsy et al. estudiaron las malformaciones aparecidas en 7.182 embarazos de mujeres que habían usado SABA durante el primer trimestre. No se encontró aumento en el riesgo de malformaciones congénitas de cualquier tipo o de malformaciones graves²⁶. También se confirmó que el uso de SABA en el embarazo, incluso a dosis elevadas de más de 10 a la semana, es seguro. Los SABA son actualmente la medicación de elección para el alivio de los síntomas (medicación de rescate) durante el embarazo.

Anticolinérgicos

El bromuro de ipratropio está considerado, en cuanto a la seguridad de uso en el embarazo, como categoría B por la FDA (Tabla 2). En relación con el bromuro de tiotropio, no se dispone de estudios sobre su uso en el embarazo. Está clasificado dentro de la categoría de evidencia C de riesgo en el embarazo. Los

estudios de toxicidad por inhalación en animales no mostraron efectos teratogénicos significativos. No se han realizado estudios controlados durante la gestación que permitan descartar efectos tóxicos. Por este motivo, se recomienda su uso en el embarazo cuando los efectos beneficiosos para la madre compensen los potenciales efectos tóxicos para el feto. Se desconoce su efecto durante el parto.

Tabla 2. Categoría del riesgo de los fármacos usados durante el embarazo según la FDA

Medicación	Categoría FDA
CORTICOIDES INHALADOS	
- Beclometasona	C
- Budesonida	B
- Ciclesonida	C
- Fluticasona	C
- Mometasona	C
BROMURO DE IPRATROPIO	B
LABA	
- Formoterol	C
- Salmeterol	C
ANTILEUCOTRIENOS	
- Montelukast	B
- Zafirlukast	B
OMALIZUMAB	B
CORTICOIDES SISTÉMICOS	
- Dexametasona	C
- Hidrocortisona	C
- Metilprednisolona	C
- Prednisona	C
SABA	
- Salbutamol	C
- Terbutalina	C
- Albuterol	C
- Metaproterenol	C
<p>Categoría B: No existen evidencias de riesgo en humanos. Los estudios en animales no han demostrado un efecto adverso sobre el feto, pero no hay estudios clínicos adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Los estudios de reproducción en animales han demostrado efectos adversos diferentes a una disminución en la fertilidad.</p> <p>Categoría C: Estudios en reproducción animal han mostrado un efecto adverso sobre el feto o no se ha podido demostrar su inocuidad. No hay estudios adecuados y bien controlados en humanos. Los fármacos incluidos en esta categoría solo deben utilizarse cuando los beneficios potenciales justifiquen los posibles riesgos para el feto.</p>	

Antileucotrienos

Un estudio con 180 mujeres embarazadas tratadas con montelukast no encontró un aumento en la tasa inicial de malformaciones congénitas²⁷. Otro estudio reciente de cohortes, retrospectivo, de más de 50.000 embarazos, evaluó el riesgo de malformaciones congénitas en extremidades comparando tres cohortes: mujeres tratadas con montelukast en cualquier momento del embarazo, mujeres tratadas con GCI y un grupo control de no asmáticas. Se vio que las malformaciones congénitas en la cohorte de montelukast se declararon en una tasa similar a las de las otras dos cohortes²⁸.

Basándonos en la experiencia actual, montelukast debería usarse cuando fuese necesario para conseguir el control del asma.

Teofilina

Se han publicado datos tranquilizadores sobre el uso de la teofilina en mujeres embarazadas²⁹. Es una medicación segura durante el embarazo si se mantienen los niveles en plasma entre 5 y 12 mcg/ml. Dombrowski et al. demostraron, en un ensayo clínico aleatorizado prospectivo, de doble ciego, controlado con placebo, con mujeres embarazadas con asma moderada, usando dipropionato de beclometasona inhalado versus teofilina, que no había diferencias significativas en cuanto a exacerbaciones asmáticas ni en los efectos adversos maternos ni en los perinatales³⁰. El principal problema con esta medicación en mujeres embarazadas son los efectos secundarios digestivos y posibles interacciones entre medicamentos que pueden dar lugar a una toxicidad.

Corticoides orales

Son bien sabidos los efectos de los corticoides sistémicos durante el embarazo con una relación dosis-respuesta^{31,32}, como el parto a pretérmino^{19,33}, bajo peso al nacer³² y preeclampsia^{20,22}. En un metaanálisis de casos y controles, la exposición de la embarazada a corticoides orales se relacionó con el aumento del riesgo de aparición de labio leporino, con o sin paladar hendido, en el recién nacido³⁴. Este riesgo no se confirmó en un estudio reciente, con 51.973 mujeres que habían usado corticoides (orales, inhalados, nasales y cutáneos) durante el primer trimestre, entre enero de 1996 y septiembre de 2008, y en el que no se encontró una asociación entre su uso y malformaciones congénitas como el labio leporino, con o sin paladar hendido³⁵.

En un estudio con 83.043 mujeres primíparas, realizado entre 1999 y 2009 en el norte de Dinamarca³⁶ usando los registros del sistema nacional de salud, se recabó información sobre las prescripciones de corticoides sistémicos y las malformaciones congénitas aparecidas en las mujeres que los tomaron. No se encontró evidencia de ninguna asociación entre el uso de los corticosteroides en el primer trimestre del embarazo y el riesgo de malformaciones congénitas en los recién nacidos.

Como cada uno de estos potenciales efectos adversos durante el embarazo con el uso de corticosteroides orales probablemente sea inferior que los riesgos potenciales al sufrir una exacerbación asmática grave —que incluye la mortalidad materna o fetal—,

se recomienda su uso cuando estén indicados según las guías para el tratamiento y el control del asma grave durante el embarazo.

Omalizumab

En la actualidad tiene una categoría B en la clasificación de la FDA, basada en estudios en animales en los que, usando dosis 12 veces superiores a los 75 mg/kg, no provocaron toxicidad materna, embriotoxicidad o teratogenicidad cuando se administró durante toda la organogénesis y no provocó efectos adversos sobre el crecimiento fetal o neonatal cuando se administró durante la fase final de la gestación, parto y lactancia.

En el estudio observacional prospectivo EXPECT, en el que se reclutó a asmáticas embarazadas en tratamiento con omalizumab durante al menos las 8 semanas previas al inicio de la gestación o en cualquier momento desde el inicio del embarazo, no se observó que las proporciones de anomalías congénitas, prematuridad, bajo peso al nacer y tamaño pequeño para la edad gestacional fuesen diferentes a los hallazgos en otros estudios en esta población de asmáticas. Reconociendo que el tamaño de la muestra disponible es pequeño, no se ha observado una aparente mayor prevalencia de nacimientos con malformaciones³⁷.

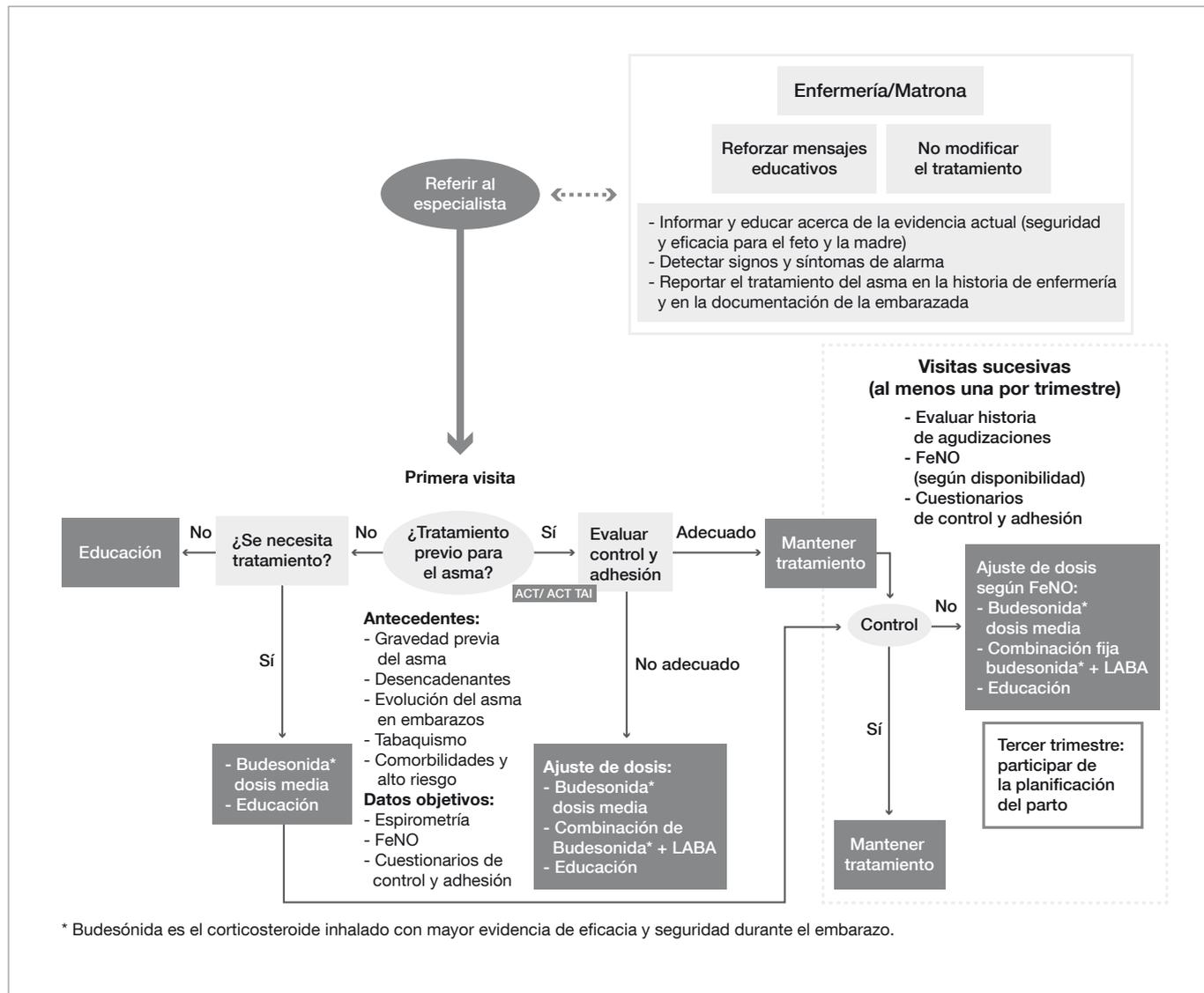
SEGUIMIENTO DE LAS ASMÁTICAS GESTANTES

Es importante establecer desde el inicio un manejo individualizado y multidisciplinar utilizando herramientas lo más objetivas posible para ayudarnos a alcanzar y mantener el control de la enfermedad con la mínima medicación necesaria. La medición del óxido nítrico inhalado y de los síntomas utilizando cuestionarios de control es útil para guiar el tratamiento³⁸. No solo los médicos que atienden a la gestante en cualquier nivel asistencial (ya sea obstetricia, atención primaria o especializada), sino también las enfermeras y las matronas, deben realizar una importante tarea educativa, centrada en identificar los temores de la paciente, mejorar la adherencia al tratamiento de mantenimiento e identificar síntomas de alarma que indiquen que se puede perder el control del asma y lleven a tomar medidas para evitarlo.

Recientemente hemos propuesto un algoritmo multidisciplinar de manejo de la gestante embarazada (Figura 1) que pensamos que puede ayudar a resolver las carencias que todavía existen en el manejo del asma durante el embarazo³⁹. Este algoritmo está basado en la evidencia disponible, que nos indica que los mejores resultados se logran para la madre y el futuro bebé con un enfoque multidisciplinar, centrado en las medidas educativas y administrando los fármacos necesarios para el control de la enfermedad. Planteamos que las revisiones de la paciente deben hacerse de forma periódica, al menos una vez por trimestre, y que las pacientes deben remitirse a un especialista para poder hacer una evaluación más completa tanto de la gravedad del asma como de las medidas objetivas para ajustar el tratamiento de la enfermedad y de sus posibles comorbilidades. Es muy importante además conseguir que la paciente abandone el tabaquismo y evite la obesidad. La adherencia al tratamiento inhalado se puede evaluar usando cuestionarios como el TAI (test de adherencia a inhaladores), y deben reforzarse todas las medidas edu-

cativas en cada visita, eliminando las barreras que impidan una buena adherencia, como son los habituales temores y creencias erróneas acerca del uso de los fármacos en este periodo, así como instruir a la paciente en el manejo adecuado de su sistema de inhalación.

Figura 1. Algoritmo para el manejo del asma en el embarazo



Bibliografía

- Murphy VE, Gibson PG. Asthma in Pregnancy. Clin Chest Med. 2011;32:93–110.
- Grindheim G, Toska K, Estensen ME, Rosseland LA. Changes in pulmonary function during pregnancy: A longitudinal cohort study. BJOG. 2012;119:94–101.
- Wise RA, Polito AJ, Krishnan V. Respiratory physiologic changes in pregnancy. Vol. 26. Immunol Allergy Clin North Am. 2006;26:1–12.
- Murphy VE, Gibson PG, Smith R. Asma during pregnancy: mechanisms and treatment implications. Eur Respir J. 2005;25:731–50.
- Kim S, Kim J, Park SY, Um HY, Kim K, Kim Y, et al. Effect of pregnancy in asthma on health care use and perinatal outcomes. J Allergy Clin Immunol. 2015;136:1215–23. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2015.04.043>.
- Gluck JC, Gluck PA. The effect of pregnancy on the course of asthma. Immunol Allergy Clin North Am. 2006;26:63–80.
- Schatz M, Dombrowski MP, Wise R, Thom EA, Landon M, Mabie W, et al. Asthma morbidity during pregnancy can be predicted by severity classification. J Allergy Clin Immunol. 2003;112:283–8.

8. Gluck JC, Gluck P. The effects of pregnancy on asthma: a prospective study. *Ann Allergy*. 1976;37:164–8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/962194>.
9. Murphy VE. Managing asthma in pregnancy. *Breathe (Sheff)*. 2015;11:259–67.
10. Niswander KR, Berendes H, Deutschberger J, Lipko N, Westphal MC. Fetal morbidity following potentially anoxic obstetric conditions. V. Organic heart disease. *Am J Obstet Gynecol*. 1967;98:871–6. Disponible en: <https://liverpool.idm.oclc.org/login?url=http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=cmedm&AN=6027717&site=ehost-live&scope=site>.
11. Perlow JH, Montgomery D, Morgan MA, Towers CV, Pronto M. Severity of asthma and perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol*. 1992;167:963–7.
12. Schatz M, Zeiger RS, Hoffman CP. Intrauterine growth is related to gestational pulmonary function in pregnant asthmatic women. *Chest*. 1990;98:389–92.
13. Breton MC, Beaulieu MF, Lemièrre C, Rey É, Forget A, Blais L. Risk of perinatal mortality associated with inhaled corticosteroid use for the treatment of asthma during pregnancy. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126:772–7.
14. Murphy VE, Wang G, Namazy J, Powell H, Gibson PG, Chambers C, et al. The risk of congenital malformations, perinatal mortality and neonatal hospitalisation among pregnant women with asthma: a systematic review and meta-analysis. *BJOG*. 2013;120:812–22. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23530780>.
15. Tata LJ, Lewis SA, McKeever TM, Smith CJ, Doyle P, Smeeth L, et al. A comprehensive analysis of adverse obstetric and pediatric complications in women with asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175:991–7.
16. Mendola P, Laughon SK, Männistö TI, Leisher K, Reddy UM, Chen Z, et al. Obstetric complications among US women with asthma. *Am J Obstet Gynecol*. 2013;208:e1–8.
17. Källén B, Rydhstroem H, Aberg A. Asthma during pregnancy--a population based study. *Eur J Epidemiol*. 2000;16:167–71. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10845267>.
18. Wang G, Murphy VE, Namazy J, Powell H, Schatz M, Chambers C, et al. The risk of maternal and placental complications in pregnant women with asthma: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2014;27:934–42.
19. Bracken MB, Triche EW, Belanger K, Saftlas A, Beckett WS, Leaderer BP. Asthma symptoms, severity, and drug therapy: A prospective study of effects on 2205 pregnancies. *Obstet Gynecol*. 2003;102:739–52.
20. Schatz M, Zeiger RS, Harden K, Hoffman CC, Chilingar L, Petitti D. The safety of asthma and allergy medications during pregnancy. *J Allergy Clin Immunol*. 1997;100:301–6.
21. Norjavaara E, De Verdier MG. Normal pregnancy outcomes in a population-based study including 2,968 pregnant women exposed to budesonide. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111:736–42. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12704351.
22. Martel MJ, Rey E, Beaulieu MF, Perreault S, Lefebvre G, Forget A, et al. Use of inhaled corticosteroids during pregnancy and risk of pregnancy induced hypertension: nested case-control study. *BMJ*. 2005;330:230. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=546071&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
23. Källén B, Rydhstroem H, Aberg A. Congenital malformations after the use of inhaled budesonide in early pregnancy. *Obs Gynecol*. 1999;93:392–5.
24. Cossette B, Beaulieu MF, Forget A, Lemièrre C, Larivée P, Rey É, et al. Relative perinatal safety of salmeterol vs formoterol and fluticasone vs budesonide use during pregnancy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2017;112:459–64. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.anai.2014.02.010>.
25. Garne E, Hansen AV, Morris J, Zaupper L, Addor MC, Barisic I, et al. Use of asthma medication during pregnancy and risk of specific congenital anomalies: a european case-malformed control study. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136:1496–502.
26. Eltonsy S, Kettani FZ, Blais L. Beta2-agonists use during pregnancy and perinatal outcomes: a systematic review. *Respir Med*. 2014;108:9–33. Disponible en: <http://www.resmedjournal.com/article/S095461111300262X/fulltext>.
27. Sarkar M, Koren G, Kalra S, Ying A, Smorlesi C, De Santis M, et al. Montelukast use during pregnancy: A multicentre, prospective, comparative study of infant outcomes. *Eur J Clin Pharmacol*. 2009;65:1259–64.
28. Nelsen LM, Shields KE, Cunningham ML, Stoler JM, Bamshad MJ, Eng PM, et al. Congenital malformations among infants born to women receiving montelukast, inhaled corticosteroids, and other asthma medications. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129:251–4.
29. National Heart, Lung, and Blood Institute; National Asthma Education and Prevention Program Asthma and Pregnancy Working Group. NAEPP expert panel report. Managing asthma during pregnancy: recommendations for pharmacologic treatment-2004 update. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115:36–46. Disponible en: www.nhlbi.nih.gov/health/prof/lung/asthma/astpreg/astpreg_full.pdf%5Cnhttp://scholar.google.com/scholar?hl=en&btnG=Search&q=intitle:Working+group+report+on+managing+asthma+during+pregnancy:+recommendations+for+pharmacologic+treatment#5.

30. Dombrowski MP, Schatz M, Wise R, Thom EA, Landon M, Mabie W, et al.; National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network; National Heart, Lung, and Blood Institute. Randomized trial of inhaled beclomethasone dipropionate versus theophylline for moderate asthma during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;190:737–44.
31. Namazy JA, Murphy VE, Powell H, Gibson PG, Chambers C, Schatz M. Effects of asthma severity, exacerbations and oral corticosteroids on perinatal outcomes. *Eur Respir J.* 2013;41:1082–90.
32. Murphy KE, Hannah ME, Willan AR, Hewson SA, Ohlsson A, Kelly EN, et al.; MACS Collaborative Group. Multiple courses of antenatal corticosteroids for preterm birth (MACS): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2008;372:2143–51.
33. Schatz M, Dombrowski MP, Wise R, Momirova V, Landon M, Mabie W, et al.; Maternal-Fetal Medicine Units Network; The National Institute of Child Health and Development; National Heart, Lung, and Blood Institute. The relationship of asthma medication use to perinatal outcomes. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113:1040–5.
34. Park-Wyllie L, Mazzotta P, Pastuszak A, Moretti ME, Beique L, Hunnisett L, et al. Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: prospective cohort study and meta-analysis of epidemiological studies. *Teratology.* 2000;62:385–92.
35. Hviid A, Mølgaard-Nielsen D. Corticosteroid use during pregnancy and risk of orofacial clefts. *CMAJ.* 2011;183:796–804. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3080529&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
36. Bay Bjørn AM, Ehrenstein V, Hundborg HH, Nohr EA, Sørensen HT, Nørgaard M. Use of corticosteroids in early pregnancy is not associated with risk of oral clefts and other congenital malformations in offspring. *Am J Ther.* 2014;21:73–80.
37. Namazy J, Cabana MD, Scheuerle AE, Thorp JM Jr, Chen H, Carrigan G, et al. The Xolair Pregnancy Registry (EXPECT): the safety of omalizumab use during pregnancy. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135:407–12.
38. Powell H, Murphy VE, Taylor DR, Hensley MJ, McCaffery K, Giles W, et al. Management of asthma in pregnancy guided by measurement of fraction of exhaled nitric oxide: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet.* 2011;378:983–90.
39. Martínez-Moragón E, Romero-Falcón A, García-Rivero JL. Algorithm for the management of asthma in pregnant women: a protocol to optimize processes in healthcare. *Expert Rev Respir Med.* 2017;11:1003–12.