

Estrategias de tratamiento de la rinoconjuntivitis y el asma durante el embarazo

L. Prieto Lastra, A. Pérez Pimiento, L.A. González Sánchez, M.I. Rodríguez Cabrerros, M. Rodríguez Mosquera y J.A. García Cubero

Servicio de Alergología. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Madrid. España.

RESUMEN

Introducción: El asma es una enfermedad con alta incidencia sobre todo en gente joven, grupo de población al que pertenecen las mujeres en edad fértil. Hemos revisado los últimos artículos sobre el tema para poder mantener el asma bien controlada y así evitar efectos no deseados tanto en la madre como en el feto.

Igualmente se aborda el control de la rino-conjuntivitis, tan incapacitante para multitud de personas y tan olvidada e infratratada por muchos profesionales.

Intentamos dar una perspectiva que nos parece razonable para el uso de medicación como β -adrenérgicos, corticoides (sistémicos/inhalados/nebulizados), epinefrina e inmunoterapia específica con alérgenos inhalantes.

Material y métodos: Hemos revisado los últimos artículos sobre el tema y los que nos han parecido más relevantes. Además no sólo nos hemos centrado en el aspecto farmacológico, sino que hemos tratado de buscar aquellos textos donde se da también una estrategia de tratamiento global, sin descuidar la educación en el manejo de su enfermedad.

En esta revisión se comprueba que existe medicación suficiente para el control de estas enfermedades por lo que no hay motivo para infratratar.

Conclusiones: El embarazo no es una enfermedad, sino un momento en la vida de una mujer en el que hay que tener mayor control del habitual sobre su patología de base.

El objetivo del tratamiento del asma en el embarazo es que la paciente esté libre de síntomas y prevenir las posibles exacerbaciones, para así evitar un mayor daño fetal, tanto por la medicación que se necesita, como por los efectos de la crisis sobre el feto.

Es importante destacar que casi todos los autores coinciden en que una crisis asmática en una mujer embarazada se trata igual que en una paciente no embarazada.

No hay que dejar de tratar la rino-conjuntivitis por parecer una patología menor ya que se dispone de un importante arsenal terapéutico catalogado como de categoría B por la FDA.

La inmunoterapia específica con alérgenos no está contraindicada en el embarazo, ni hay que suspenderla, pero no está recomendado iniciarlo durante el mismo.

Palabras clave: Asma. Rinoconjuntivitis. Inmunoterapia. Embarazo.

Correspondencia:

L. Prieto Lastra
Hospital Universitario Puerta de Hierro
Servicio de Alergología
San Martín de Porres, 4
28035 Madrid
Correo electrónico: 652652167@amena.com

Treatment strategies in rhinoconjunctivitis and asthma during pregnancy

ABSTRACT

Background: The incidence of asthma is high, especially in young people, a population group that in-

cludes women of reproductive age. We reviewed recent publications on asthma control during pregnancy to avoid undesired effects on both the mother and fetus. The prevalence of rhinoconjunctivitis is also high, although this disease is often under-treated by physicians. The use of β_2 -agonists, corticoids (systemic/inhaled/nebulized), epinephrine and specific allergen immunotherapy is discussed.

Methods: We reviewed recent publications on asthma during pregnancy as well as other articles of interest. Articles providing data on drug therapy, overall strategies and patient education were selected. Sufficient drugs are available for the management of this disease and under-treatment cannot be justified.

Conclusions: Pregnancy is not a disease, but constitutes a period when special care must be taken with underlying diseases. The aim of asthma treatment during pregnancy is to prevent fetal complications due to the effects of medication and asthma crises by keeping the mother symptom free and preventing possible exacerbations. Almost all authors agree that asthma crises in pregnant women should be treated no differently from those in non-pregnant women. Treatment of rhinoconjunctivitis should not be stopped during pregnancy since a wide variety of FDA category B drugs is available. Specific allergen immunotherapy should not be suspended during pregnancy as it is not contraindicated. However, this therapy should not be initiated during pregnancy.

Key words: Asthma. Rhinoconjunctivitis. Immunotherapy. Pregnancy.

INTRODUCCIÓN

El asma es una causa importante de morbi-mortalidad, tanto aguda como crónica, en todo el mundo y, además, su incidencia está aumentando en los últimos años. Representa una de las más frecuentes enfermedades que pueden causar problemas en el embarazo puesto que su prevalencia es de 1-7 % de las mujeres embarazadas^{1,2}. El asma, por lo tanto, es una común y potencialmente grave complicación del embarazo y puede asociarse al aumento de la mortalidad materno-fetal³. El asma mal controlada puede causar multitud de problemas como síntomas respiratorios, asistencia en servicios de urgencias, hospitalizaciones y llegar incluso a la muerte. El asma en el embarazo puede tener efectos no deseados tanto para la madre como para el feto, como son:

- Hipoxemia fetal^{1,4}.
- Aumento de riesgo de muerte perinatal^{1,4}.

- Hipertensión y preeclampsia^{4,6}.
- Parto pretérmino^{4,6,7}.
- Bajo peso al nacimiento^{4,6}.

Aunque algunos autores no han encontrado diferencias en preeclampsia, parto pretérmino, bajo peso al nacer, malformaciones congénitas y el riesgo perinatal de mortalidad⁸).

Otros autores no han encontrado diferencias entre poblaciones de mujeres embarazadas asmáticas bien controladas y aquellas que no son asmáticas^{5,9,10}. Por lo tanto, es importante tener un buen control del asma durante el embarazo y, para ello, hace falta utilizar todas las posibles vías valorando el riesgo/beneficio.

Durante mucho tiempo ha habido reticencias a utilizar corticoides inhalados, dado que en animales se ha encontrado efectos teratogénicos (labio leporino) así como crecimiento intrauterino retardado¹¹⁻¹³, aunque la relevancia de estos efectos en humanos no está tan demostrada¹³⁻²⁰.

Existen estudios que demuestran la seguridad de corticoides inhalados como la beclometasona²¹ y, mas recientemente, la budesonida^{22,23}.

No hay que olvidar que muchas veces esta patología se suele asociar con otra, a priori de menor gravedad pero altamente incapacitante para la normal vida diaria de una persona, la rinitis, que afecta de un 10 a un 25 % de la población general y cuya prevalencia está en aumento.

ESTRATEGIA

El asma es una enfermedad inflamatoria crónica en la que existen múltiples factores desencadenantes, por lo que debe de existir una estrategia preventiva. Los objetivos del control del asma durante el embarazo ya los muestran G. Liccardi et al²⁴ (tabla I).

El mantenimiento de una función respiratoria óptima es importante para evitar tanto una hipoxemia crónica, que pudiera ser responsable de sufrimiento fetal y crecimiento intrauterino retardado, como la

Tabla I

Metas del manejo del asma durante el embarazo

Óptimo control de los síntomas respiratorios, incluyendo exacerbaciones nocturnas
Alcanzar una normal (o cerca de la normal) función respiratoria
Permitir realizar las actividades cotidianas y ejercicio ligero
Evitar o minimizar las exacerbaciones
Prevenir o evitar efectos secundarios de fármacos antiastmáticos, tanto para la madre como para el feto

necesidad de tratamiento por crisis agudas, lo cual implicaría maniobras más agresivas, tanto farmacológicas (altas dosis) como de otro tipo (intubación).

Una estrategia global del asma debe incluir cinco puntos fundamentales, para garantizar una óptima asistencia²⁵:

- Evaluación objetiva de las condiciones clínicas materno-fetales.
- Evitación/control de los factores desencadenantes.
- Tratamiento farmacológico.
- Apoyo educacional.
- Apoyo psicológico.

Por todo esto, para el correcto control de la enfermedad debe existir una estrecha colaboración entre ginecólogos, alergólogos y atención primaria con el fin de que la asistencia sea lo más integrada posible.

Debemos de considerar el embarazo de una mujer con asma moderada o grave, como de alto riesgo, por lo tanto el seguimiento ha de tener en cuenta posibles complicaciones:

- Controles ecográficos, sirven para advertir un crecimiento intrauterino retardado^{26,27}.
- El control de movimientos fetales o patadas es un buen indicador de vitalidad fetal²⁸.
- Evaluación diaria del *peak-flow* es una manera objetiva de valorar el grado de obstrucción bronquial durante el embarazo²⁵.

Teniendo en cuenta que el embarazo es más habitual en mujeres jóvenes y que la causa más frecuente de asma es la exposición a diversos alérgenos, debemos de aconsejar ciertos cuidados medioambientales, como la retirada de alfombras, moquetas, peluches y una eliminación exhaustiva del polvo en aquellas mujeres cuya asma se debe a una sensibilización a los ácaros; mantener las ventanas cerradas y alejarse de las zonas con mayor vegetación problemática en mujeres con asma por sensibilización a algún tipo de polen; evitar el contacto con animales y, sobre todo, no dejarlos entrar en casa ya que el baño habitual puede reducir el número de alérgenos pero el beneficio clínico es algo pobre²⁹ en el caso de las mujeres embarazadas con asma por sensibilización al epitelio de algún animal.

EDUCACIÓN Y FACTORES PSICOLÓGICOS

Una correcta educación es imprescindible para un buen control del asma, ya que la propia paciente debe aprender a conocer sus síntomas y a tratarlos

precozmente. En el caso de las mujeres embarazadas el control de la inflamación de la vía aérea es imprescindible para un correcto control del asma y así evitar otras complicaciones³⁰.

El médico que controla a la embarazada asmática debe conocer la gravedad del proceso en su paciente y los posibles factores desencadenantes que le rodean. Además, el médico le garantizará una mayor disponibilidad a la paciente, y una correcta y simple explicación de la enfermedad, sus riesgos y posibles tratamientos hacen que la combinación de embarazo y asma sea menos preocupante. Sólo en el caso de alteraciones graves del comportamiento se debería requerir la ayuda de un psiquiatra²⁴.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Importancia

El asma necesita ser tratada ya que de por sí la enfermedad es un riesgo tanto para la madre como para el feto, por lo tanto, aunque en teoría una mujer embarazada no debe recibir fármacos, especialmente en el primer trimestre, en esta patología sí está indicado tras valorar los riesgos y los beneficios para ambos²⁵. Algunos de estos riesgos son prematuridad, CIR, bajo peso al nacer, alta mortalidad perinatal, pre-eclampsia.

El potencial efecto teratogénico de los fármacos representa uno de los mayores miedos, aunque la tasa en asmáticas bien tratada es similar a la de la población general^{24,27,31}. Pese a esto utilizaremos la medicación cuando sea necesario, con la menor dosis posible y con los fármacos ya conocidos.

Sólo el 0,7 % de los fármacos tienen la categoría A según la clasificación de la FDA³² (tabla II).

Actualmente no existe prácticamente medicación para el asma que tenga la categoría A.

Tratamiento a largo plazo

Dirigido a evitar problemas tanto a la madre como al niño, las últimas tendencias con los grupos farmacológicos más usados son los siguientes:

β2-agonistas

Como clase farmacológica se considera que no hay asociación con una incidencia elevada de efectos no deseados³³. Los fármacos que se consideran de elección son los inhalados de corta duración: terbutalina, salbutamol y metaprotenerol, ya que son los que

Tabla II
Clasificación de la FDA para los fármacos en el embarazo

Categoría	Riesgo basado en estudios en animales o de información en humanos	Interpretación
A	Estudios controlados en mujeres no demuestran riesgo para el feto en el primer trimestre, y la posibilidad de daño fetal parece remota	No hay evidencia de riesgo aumentado en animales o en humanos
B	Estudios en animales no indican riesgo para el feto y no hay estudios controlados en humanos. O estudios en animales muestran un efecto adverso en el feto, pero estudios en mujeres embarazadas no han demostrado efecto para el feto	No hay evidencia de riesgo en estudios animales pero no hay suficientes datos en humanos
C	Estudios en animales han mostrado efectos teratogénicos o embriocidas del fármaco pero no hay estudios en mujeres o no hay estudios disponibles ni en animales ni en mujeres	Hay evidencia de riesgo en estudios animales, pero no hay datos disponibles en humanos
D	Si existe evidencia de riesgo para el feto humano pero existen beneficios en algunas situaciones que hacen el uso del fármaco aceptable para algunos casos (situaciones que amenacen la vida o enfermedades graves para las cuales fármacos mas seguros no pueden usarse o no son efectivos)	Hay evidencia clara de aumento del riesgo que tiene que ser ponderada con los beneficios del tratamiento
X	Estudios en animales o en humanos han demostrado anormalidades fetales o evidencia de riesgo fetal, y el riesgo es claramente mayor que cualquier posible beneficio	Hay evidencia de aumento del riesgo sin beneficios que lo justifiquen

se llevan usando durante décadas sin efectos significativos en humanos^{33,34}.

La administración oral y parenteral no están recomendadas por su alto número de efectos secundarios²⁵.

Con respecto a los β_2 de larga duración (salmeterol y formoterol), dado que son relativamente recientes, existe poca experiencia, pero la experiencia en humanos parece indicar que no existen problemas aparentemente, aunque en estudios animales no está tan claro^{35,36}.

De todas maneras se pueden prescribir tras valorar el riesgo/beneficio para la paciente y se deben de mantener cuando ya han controlado correctamente el asma de la paciente antes del embarazo²⁴, ya que en pacientes con mal control del asma con corticoides inhalados se ha demostrado como más efectivo añadir salmeterol que doblar la dosis de corticoides³⁷.

Corticoides

Los inhalados tienen un papel importante en el correcto control del asma a largo plazo al reducir la inflamación bronquial y reducir el número de exacerbaciones, pero tienen todos categoría C según la FDA excepto la budesonida y la beclometasona^{22,38,39}.

Los estudios muestran que no aumenta la incidencia de malformaciones congénitas en el embarazo,

aunque las recomendaciones son que se usen (como otros fármacos) sólo cuando sean claramente necesarios tras valorar riesgo/beneficio²⁴.

Un estudio reciente no ha encontrado efecto adverso alguno ni en la madre ni en el feto, tras 8 semanas de tratamiento con fluticasona nasal, aunque en estudios en animales administrada mediante inyección, se han visto defectos en el feto^{40,41}. No se han encontrado diferencias a las dosis utilizadas habitualmente en adultos entre unos corticoides nasales y otros⁴²⁻⁴⁶.

Los corticoides sistémicos pueden ser necesarios para el control del asma durante el embarazo, pero debe de usarse la menor dosis posible. Se han asociado a multitud de efectos no deseados:

- Diabetes mellitus gestacional, parto prematuro, rotura prematura de membranas y bajo peso al nacimiento⁴⁷.
- Preeclampsia^{48,21}.
- Hipertensión².
- Labio leporino^{16,14,49} y otras malformaciones⁵⁰.
- Hiperbilirrubinemia⁴⁶.

A pesar de esto hay algún estudio que duda de la asociación de corticoides y malformaciones congénitas^{24,15}, ya que no han encontrado diferencia alguna y discrepan de la correcta interpretación de los datos de los otros estudios.

Agentes anticolinérgicos

El Bromuro de Ipratropio se usa sobre todo para el tratamiento de la crisis aguda. Aunque no existen datos sobre su uso en el embarazo, sin embargo estudios en animales no se ha encontrado asociación con malformaciones fetales³⁵. Aunque dado que no ofrecen ventajas con respecto a los β 2-agonistas es preferible el uso de éstos.

Modificadores de los leucotrienos

Estudios en animales con zafirlukast y montelukast no han encontrado problemas durante la gestación, pero sí con zileuton³⁵. No se recomienda comenzar con esta medicación durante el embarazo, a no ser que sea necesario, aunque sí se mantendrá en mujeres que los hayan necesitado con anterioridad para controlar la enfermedad³⁶.

Antihistamínicos

Clorfeniramina y tripelenamina son los anti-H recomendados por tener datos sobre su seguridad, tanto en animales³⁵, como en humanos^{34,51,52}. Los estudios con el resto no son muy concluyentes por ser la muestra disponible pequeña, pero no se han encontrado problemas con ceterizina y loratadina por lo que se han clasificado como fármacos B según la FDA y si con hidroxicina, terfenadina, astemizol y fexofenadina que están en la categoría C.

Inmunoterapia específica

Generalmente es tolerada sin problemas y no hay descritas asociaciones con malformaciones ni problemas durante el embarazo o el parto⁵³. La inmunoterapia bien tolerada no debe suspenderse durante el embarazo, pero en nuestra experiencia se puede disminuir la dosis para evitar el riesgo de reacción sistémica. Valorando el riesgo y el beneficio, no se recomienda iniciar nueva inmunoterapia en una paciente embarazada.

Descongestivos nasales orales

El fármaco recomendado era la pseudoefedrina, pero un reciente estudio lo ha asociado con una malformación congénita: Gastrosquisis⁵⁴. Por lo tanto es mejor no utilizar ninguno a no ser que el beneficio sea muy grande.

Tratamiento de la crisis asmática

En el embarazo las crisis son normalmente infra-tratadas, y eso conlleva daño fetal importante. Hay que saber que los potenciales efectos adversos para el feto son mayores en un asma mal controlado que los derivados de la medicación usada para tratarlo⁴⁸.

El tratamiento de una crisis en una embarazada no debe diferir de una paciente que no lo esté. Se deben de usar oxígeno, β 2-agonistas nebulizados, corticoides orales y parenterales, ipratropio nebulizado y en casos graves, β 2-agonistas parenterales o aminofilina.

Muchas veces existe reticencia a la hora de administrar corticoides a estas pacientes, pero el estudio de Cydulka et al⁵⁵, muestra el riesgo de recaer en otra crisis si no se administran corticoides sistémicos en el servicio de urgencias donde son atendidas y/o no siguen tratamiento domiciliario con corticoides orales, con tres veces más riesgo de recaer en las siguientes dos semanas, teniendo que recibir otra vez toda la medicación necesaria que se podía haber ahorrado de haberse tratado correctamente la primera vez.

El uso de epinefrina durante el embarazo está indicada solamente en caso de anafilaxia o de *status* asmático^{56,57}, ya que puede inducir la contracción de los vasos del útero y reducir por lo tanto el aporte sanguíneo al feto⁵⁸.

CONCLUSIONES

El embarazo no es una enfermedad en sí, sino que es un momento en la vida de la mujer en el que hay que tener más control del habitual sobre sus posibles patologías de base.

Los objetivos del tratamiento del asma en el embarazo deben de ser que la paciente esté libre de síntomas y prevenir las exacerbaciones, para así evitar daño fetal, de lo que se deduce que no se debe inframedicar a las pacientes.

Se dispone de un amplio abanico de medicación a utilizar, que debe ser evaluada individualmente para cada paciente, pero no se olvide que si está bien controlada no debe modificarse, puesto que el riesgo de recaer en numerosas exacerbaciones es alto.

No se debe suspender la inmunoterapia específica durante el embarazo, ya que no se ha demostrado contraindicación alguna. Si que es cierto que no se recomienda el comienzo de la misma durante el embarazo, por lo que es preferible posponer el inicio hasta después del parto.

Tampoco hay ser reacios en utilizar determinados fármacos cuando sean necesarios (crisis asmática),

puesto que el riesgo para el feto puede ser mayor si no los usamos. Casi todos los autores llegan a la misma conclusión: se trata igual una reagudización en una paciente embarazada, que en una que no lo está. Recuérdese también que el uso de epinefrina está reservado para el *status* asmático.

No se debe de dejar de tratar la rinoconjuntivitis por parecer una patología menor, ya que es una enfermedad con una gran prevalencia y muy invalidante para la paciente. Además disponemos de un amplio abanico de posibilidades terapéuticas, catalogados como fármacos B por la FDA.

BIBLIOGRAFÍA

- Gordon M, Niswander KR, Berendes H, Kantor AG. Fetal morbidity following potentially anoxiogenic conditions. VII. Bronchial asthma. *Am J Obstet Gynecol.* 1970;106:421-9.
- Alexander S, Dodds L, Armson BA. Perinatal outcomes in women with asthma during pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1998;92:435-40.
- National Institutes of Health: National Heart Lung and Blood institute (US). National Asthma Education Program Report of the Working Group on Asthma and Pregnancy. Bethesda, Md:National Institutes of Health. 1993;93:3279A.
- Kallen B, Rydhstroem H, Aberg A. Asthma during pregnancy—a population based study. *Eur J Epidemiol.* 2000;16:167-71.
- Leherer S, Stone J, Lapinski R, et al. Association between pregnancy-induced hypertension and asthma during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1993;168:1463-6.
- Demissie K, Breckenridge MB, Rhoads GG. Infant and maternal outcomes in the pregnancies of asthmatic women. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;158:1091-5.
- Doucette JT, Bracken MB. Possible role of asthma of preterm labour and delivery. *Epidemiology.* 1993;4:143-50.
- Sachtz M, Zeiger RS, Hoffman CP, et al. Perinatal outcomes in the pregnancies of asthmatic women: a prospective controlled analysis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;151:1170-4.
- Jana N, Vasishta K, Sasha SC, Khunnu B Effect of bronchial asthma on the course of pregnancy, labour and perinatal outcome. *J Obstet Gynecol.* 1995;21:227-32.
- Stenius-Aarnala B, Riikonen S, Terrano K. Slow-release theophylline in pregnant asthmatics. *Chest.* 1995;107:642-7.
- Baxter H, Fraser FC. Production of congenital defects in offspring of female mice treated with cortisone. *McGill Med J.* 1950;19:245-9.
- Walker E. Cleft palate produced in mice by human-equivalent dosage with triamcinolone. *Science.* 1965;149:862-3.
- Reinisch JM, Simon NG, Karow WG, Gandelman R. prenatal exposure to prednisone in humans and animals retards intrauterine growth. *Science.* 1978;202:436-8.
- Robert E, Vollset SE, Botto L, Lancaster PAL, Merlob P, Mastroiacovo P, et al. Malformation surveillance and maternal drug exposure: the MADRE project. *Int J Risk Saf Med.* 1944;6:78-118.
- Czeizel AE, Rockenbauer M. Population-based case-control study of teratogenic potential of corticosteroids. *Teratology.* 1997;56:335-40.
- Rodríguez-Pinilla E, Martínez-Frías ML. Corticosteroids during pregnancy and oral clefts: a case-control study. *Teratology.* 1998;58:2-5.
- Schardein JL. Chemically induced birth defects. 3rd edition. New York: Marcel Dekker; 2000.
- Forest MG, Morel Y, David M. Prenatal treatment of congenital adrenal hyperplasia. *Trends Endocrinol Metab.* 1998;9:2849.
- Lajic S, Wedell A, Bui TH, Ritzen EM, Holst M. Long term somatic follow-up of prenatally treated children with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:3872-80.
- Carlson AD, Obeib JS, Kanelloupolou N, Wilson RC, New MI. Congenital adrenal hyperplasia: update on prenatal diagnosis and treatment. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 1999;69:19-29.
- Schatz M, Zeigner RS, Harden K, Hoffman CP, Chilingar L, Pettiti D. The safety of asthma and allergy medication during pregnancy. *J Allergy Clin Immunol.* 1997;100:301-6.
- Källen B, Rydhstroem H, Aberg A. Congenital malformations after the use of inhaled budesonide in early pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1999;93:392-5.
- Norjavaara E, Gerhardsson de Verdier M. Normal pregnancy outcomes in a population-based study including 2986 pregnant women exposed to budesonide. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;111:736-42.
- Liccardi G, Cazzola M, Canonica GW, Dámato M Dámato G, Passalacqua G. General strategy for the management of bronchial asthma in pregnancy. *Respiratory Medicine.* 2003;97:778-89.
- National asthma education program report of the working groups on asthma and pregnancy. Management of asthma during pregnancy. NIH plub; 1993;93:3279.
- Turner ES, Greenberger PA, Patterson R, Management of the pregnant asthmatic patient. *Ann Intern Med.* 1980;93:905-18.
- Schatz M, Zeiger RS. Asthma and allergy in pregnancy. *Clin Perinatol* 1997;24:407-32.
- Moore T, Piquadio K. A prospective evaluation of fetal movement screening to reduce the incidence of antepartum fetal death. *Am J Obstet Gynecol.* 1989;160:1075-80.
- Klucka CV, Ownby DR, Green J, et al. Cat shedding of field is not reduced by washing, Allerpet C spray or acepromazine. *J Allergy Clin Immunol.* 1995;95:1164-71.
- Nelson-Piercy C. Asthma in pregnancy. *Thorax.* 2001;56:325-8.
- Finell RH. Teratology-general considerations and principles. *J Allergy Clin Immunol.* 1999;103:S337.
- Doering PL, Boothby LA, Cheok M. Review of pregnancy labeling of prescription drugs: is the current system adequate to inform of risks? *Am J Obstet Gynecol.* 2002;187:333-9.
- Schatz M Zeiger RS, Harden K, et al. The safety of inhaled β agonists bronchodilators during pregnancy. *J Allergy Clin Immunol.* 1998;82:686-95.
- Briggs GG, Freeman RA, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation. 5th ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1998.
- Brouwers JR. Advanced and controlled drug delivery systems in clinical disease management. *Pharm World Sci.* 1996;18:153-62.
- American College of obstetricians and Gynecologists, And American College of Allergy, Asthma and Immunology. The use of newer Asthma and allergy medications during pregnancy. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2000;84:475-80.
- Woolcock A, Lundback B, Ringdal N, et al. Comparison of addition of salmeterol to inhaled steroids with doubling of the dose of inhaled steroids. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;153:1481-8.
- Stenius-Aarnala BSM, Hedman J, Teramo KA. Acute asthma during pregnancy. *Thorax.* 1996;51:411-4.
- C, et al. Asthma treated in pregnancy: a randomized controlled study. *Am J Obstet Gynecol.* 1996;175:150-4.
- Ellergard EK, Hellgren M, Karlsson NG. Fluticasone propionate aqueous nasal spray in pregnancy rhinitis. *Clin Otolaryngol.* 2001;26:394-400.
- Medlineplus Drug Information. Fluticasone (inhalation local). Disponible en: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/druginfouspdi/203649.html>.
- Ratner PH, Paull BR, Findlay SR, et al. Fluticasone propionate given once daily is as effective for seasonal allergic rhinitis as

- beclomethasone dipropionate given twice daily. *J Allergy Clin Immunol*. 1992;90:285-91.
43. Anderson M, Berglund R, Greiff L, et al. A comparison of budesonide nasal dry powder with fluticasone propionate aqueous nasal spray in patients with perennial allergic rhinitis. *Rhinology*. 1995;33:18-21.
44. Graft D, Aaronson D, Chervinsky P, et al. A placebo and active-controlled randomized trial of prophylactic treatment of seasonal allergic rhinitis with mometasone furoate aqueous nasal spray. *J Allergy Clin Immunol*. 1996;98:724-31.
45. Mandl M, Nolop K, Lutsky BN. Comparison of once daily mometasone furoate (Nasonex) and fluticasone propionate aqueous nasal sprays for the treatment of perennial rhinitis. 194-079 study group. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1997;79:370-8.
46. Small P, Houle PA, Day JH, et al. A comparison of triamcinolone acetonide nasal aerosol spray and fluticasone propionate aqueous spray in the treatment of allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 1997;100:592-5.
47. Perlow JH, Montgomery D, Morgan MA, et al. Severity of asthma and perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol*. 1992;167:963-7.
48. Stenius-Aarniala B, Piirila P, Teramo K. Asthma and Pregnancy: a prospective study of 198 pregnancies. *Thorax*. 1988;43:12-8.
49. Carmichael SL, Shaw GM. Maternal corticosteroid use and risk of selected congenital anomalies. *Am J Med Genet*. 1999;86:242-4.
50. Fraser FC, Sajoo A. Teratogenic potential of corticosteroids in humans. *Teratology*. 1999;51:45-6.
51. Heinonen OP, Slone D, Shapiro S. Birth defects and drugs in pregnancy. Littleton, Mass: PSG Publishing; 1977.
52. Aselton P, Jick H, Milunsky A, et al. First trimester drug use and congenital disorders. *Obstet Gynecol*. 85;65:45.
53. Metzger MJ, Turner E, Patterson R. The safety of immunotherapy during pregnancy. *J Allergy Clin Immunol*. 1978;61:268-74.
54. Werler MM, Mitchel AA, Shapiro S. First trimester maternal medication use in relation to gastroschisis. *Teratology*. 1996;54:84-92.
55. Global strategy for asthma management and prevention. Scientific information, recommendations for asthma programs. NIH publication; 2002;2:3659.
56. Cousins L, Catanzarite VA. Fetal oxygenation, aci-base balance, and assesment of well-being in the pregnancy complicated by asthma or anaphylaxis. En: Schatz M, Zeiger RS, Claman HN, editors. *Asthma and immunologic diseases in pregnancy and early infancy*. New York: Marcel Dekker Inc; 1998. p. 27.
57. Ciprandi G, Liccardi G, Dámato G, et.al. Treatment of allergic diseases during pregnancy. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 1997;6:557-65.
58. Rosenfeld C, Barton M, Meschia G. Effects of epinephrine on distribution of blood flow in the pregnant ewe. *Ann J Obster Gynecol*. 1996;124;156-63.