



ARTÍCULO DE REVISIÓN

ASMA BRONQUIAL Y EMBARAZO

Bronchial asthma and pregnancy

*Eduardo Contreras-Zúñiga, M.D.**, *Fernando Sanabria, M.D.***,
*Sandra Ximena Zuluaga-Martínez, M.D.****, *Isabel Cristina Casas-Quiroga, FT*****.

Recibido: enero 22/07 - Revisado: abril 30/07 - Aceptado: septiembre 7/07

RESUMEN

El asma está presente en un 4-7% de mujeres embarazadas. El curso del asma durante el embarazo es variable, un tercio permanece estable, otro tercio mejora y el resto empeoran. Las mujeres asmáticas tienen un riesgo aumentado de hipertensión arterial gestacional, preeclampsia, hiperémesis gravídica, placenta previa, hemorragia vaginal y parto inducido y/o complicado.

Objetivo: el objetivo del presente trabajo es revisar la epidemiología, la clasificación clínica, el diagnóstico y el tratamiento del asma en el embarazo.

Materiales y métodos: con las palabras clave se buscó información en la bases de datos de PUBMED-Medline, Cochrane, SciELO, al igual que en referencias en artículos de revista y textos principalmente de los últimos cinco años. El resultado de esta búsqueda arrojó 84 referencias de las cuales se tomaron las 39 más relevantes.

Resultados: el buen control del asma en el embarazo evita o disminuye las complicaciones maternas y fetales.

Conclusión: un mejor control de la función pulmonar durante el embarazo está asociado de forma independiente con un aumento del crecimiento fetal.

Palabras clave: asma, embarazo, broncoespasmo, falla respiratoria.

SUMMARY

Asthma is present in 4-7% of pregnant women. The course of asthma during pregnancy varies, a third remaining stable, another third improving and the rest getting worse. Asthmatic women have an increased risk of gestational arterial hypertension, preeclampsia, gravidarum hyperemesis, placenta previa, vaginal haemorrhage and induced and/or complicated childbirth.

Objective: this work was aimed at reviewing the epidemiology, clinical classification, diagnosis and treatment of asthma during pregnancy.

Materials and methods: using the key words to search for information in PUBMED/Medline, Cochrane, SciELO databases, as well as in articles in journals and texts, mainly covering the last 5 years. Search results gave 84 references of which the 39 most relevant were taken.

Results: good control of asthma during pregnancy avoids or reduces maternal and foetal complications.

Conclusion: better control of pulmonary function during pregnancy is independently associated with increased foetal growth.

Key words: asthma, pregnancy, bronchospasm, respiratory failure.

* Medicina interna. Fundación Valle del Lili.
Hospital Universitario del Valle. Correo electrónico: edo11@hotmail.com
** Neumólogo. Fundación Valle del Lili.
*** Medicina y cirugía. Angiografía de Occidente S.A.
**** Fisioterapeuta Unidad de Cuidado Intensivo Pediátrico.
Clínica Farallones.

INTRODUCCIÓN

El asma bronquial está caracterizada por una inflamación crónica de la vía aérea, con aumento de la reactividad bronquial ante numerosos estímulos y que es parcialmente reversible,¹ es una de las enfermedades más comunes que se presentan como complicaciones durante el embarazo. Se estima que 1 a 4% de las pacientes en embarazo son afectadas, pero esta cifra puede ser más elevada ya que el 10% o más de la población general padece de hiperreactividad bronquial no específica.¹ El episodio asmático severo durante el embarazo puede llevar a complicaciones serias para la madre y el feto. Si es manejado apropiadamente, la madre y el bebé no deben tener resultados significativamente diferentes de los embarazos de madres no asmáticas.^{1,2}

Aunque la evidencia ha sido contradictoria, los estudios más recientes realizados en este contexto sugieren que los episodios de asma gestacional aumentan los riesgos de mortalidad perinatal, preeclampsia, nacimiento pretérmino y bajo peso al nacer.^{3,4}

El objetivo del presente trabajo es revisar la epidemiología, la clasificación clínica, el diagnóstico y el tratamiento del asma en el embarazo.

Metodología: con las palabras clave antes descritas se buscó información en la bases de datos de PUBMED/Medline, Cochrane, SciELO, al igual que en referencias de artículos de revistas y textos, principalmente de los últimos cinco años. El resultado de esta búsqueda arrojó 84 referencias de las cuales se tomaron las 39 más relevantes.

Diagnóstico

Entre el 50 y 70% de las mujeres embarazadas experimentan disnea, normalmente durante el primer o segundo trimestre del embarazo y no puede ser atribuida al crecimiento fetal.^{5,6} Es fundamental diferenciar el episodio asmático de otras causas de disnea, como los cambios respiratorios inducidos hormonalmente durante la etapa de gestación.^{5,6} Otras causas de disnea gestacional son: anemia, infecciones respiratorias (bronquitis o neumonía), enfermedades cardíacas y la embolia pulmonar.^{5,6}

El trabajo de la respiración en reposo o con pequeños esfuerzos es conocido como la disnea fisiológica del embarazo, situación en la que no hay cambios significativos en la capacidad vital forzada (FVC, por sus siglas en inglés) o en el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁) (**figura 1**). Estos valores se encuentran reducidos solamente si el asma es la causa de los síntomas respiratorios.^{1,7,8} La ocurrencia de asma se caracteriza por síntomas que pueden ser paroxísticos o persistentes y que incluyen ahogo, sibilancias, tos y aumento de las secreciones bronquiales.^{9,10}

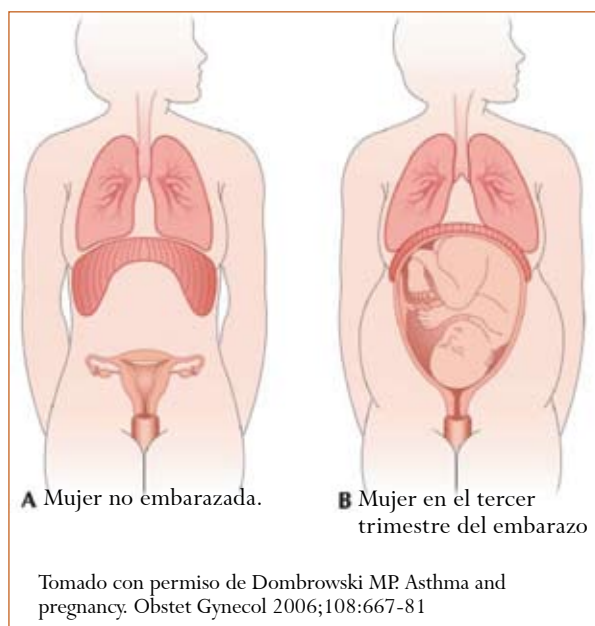


Figura 1. Efectos de embarazo en el pulmón y la anatomía pulmonar

En las pacientes con riesgo de desarrollar episodios severos, las pruebas de función pulmonar entre las cuales están las pruebas con broncodilatadores (**tabla 1**), deben realizarse en cada control durante el embarazo, para evaluar la severidad del cuadro y hacer un control temprano de los síntomas, idealmente por un neumólogo; en pacientes que presenten episodios moderados o severos de obstrucción bronquial deben realizarse mediciones de pico-flujo (*peak flow*) en el hogar por parte de la paciente, e informar rápidamente al médico cualquier fluctuación significativa^{5,11,12} El seguimiento minucioso de

la evolución es importante, ya que los síntomas del asma pueden ser insidiosos y producen una alteración de la función pulmonar lo suficientemente severa como para alterar la oxigenación fetal.¹¹

Tabla 1. Resumen de la prueba con broncodilatadores ^{11, 12}
Diferentes formas de evaluar la prueba broncodilatadora
1. Administrar salbutamol 2 – 4 puff o nebulizado 2,5 mg
2. Repetir la espirometría a los 10 minutos
3. Administrar prednisona o prednisolona 30 mg durante 14 días
4. Repetir la espirometría al finalizar el ciclo
Respuesta significativa
Mejoría en el 15% o 200 ml en el valor del VEF ₁ (respecto al valor normal)
Mejoría en el 9% del VEF ₁ (respecto al valor de referencia)

Para objetivar los hallazgos encontrados en el examen físico y las pruebas de función pulmonar, es útil guiarse por la clasificación de la enfermedad asmática y de esta manera plantear los objetivos y actividades clave dentro del tratamiento.

Clasificación de la severidad del asma en la embarazada⁹

Asma leve intermitente

- Síntomas máximo dos veces por semana.
- Síntomas nocturnos máximo dos veces por mes.
- PEFR o VEF₁ del 80%.

Asma leve persistente

- Síntomas más de dos veces por semana, sin embargo, no todos los días.
- Síntomas nocturnos más de dos veces por mes.
- PEFR o VEF₁ menor del 80%.

Asma moderada persistente

- Síntomas diarios.
- Síntomas nocturnos más de una vez por semana.
- PEFR o VEF₁ entre 60 y 80%.
- Requerimiento regular de medicamentos para controlar los síntomas.

Asma severa

- Síntomas continuos y exacerbaciones frecuentes.
- Síntomas nocturnos frecuentes.
- PEFR o VEF₁ menor del 60%.
- Ingesta regular o frecuente de corticosteroides orales para el control de los síntomas.

Complicaciones maternas y fetales del asma

El asma en las mujeres embarazadas se ha asociado a lo largo de la historia con un aumento considerable de la morbilidad materna. Los estudios realizados hasta el momento han arrojado resultados contradictorios respecto del pronóstico de la madre y del bebé probablemente en virtud del diseño de los mismos, al pobre control de los elementos confusores, sesgo en la información relevante y poca indagación sobre la severidad de los episodios, lo que no permitió una buena categorización de los grupos que se van a estudiar.¹⁰⁻¹³

El interés de los investigadores se ha centrado en la asociación de complicaciones frecuentes del embarazo con la presencia y severidad de episodios obstructivos; algunas de las complicaciones que se han estudiado más frecuentemente en los episodios de asma durante el embarazo son: mortalidad perinatal, hiperémesis gravídica, hipertensión o preeclampsia, parto pretérmino, hipoxia perinatal, bajo peso al nacer, diabetes gestacional, malformaciones congénitas.

Dado que los resultados arrojaban datos contradictorios, recientemente se llevaron a cabo los dos estudios más importantes sobre el tema, cuyo diseño y metodología permiten hacer inferencias y asociaciones válidas^{14,15} entre las variables de interés.

Las conclusiones de los estudios se pueden resumir así: es necesario hacer una clasificación juiciosa de las pacientes de acuerdo con el grado de severidad del episodio asmático. No se puede concluir que haya asociación significativa entre parto pretérmino, diabetes gestacional, preeclampsia, malformaciones en las madres con asma leve intermitente o persistente. Las madres con episodios de asma severa tienen mayor riesgo de presentar diabetes gestacional y parto pretérmino, la utilización de corticosteroides y teofilina se asoció con el aumento de riesgo de parto prematuro, y la incidencia de preeclampsia fue mayor en el grupo de pacientes que presentaron síntomas a diario y en aquellas en quienes se administró teofilina.

Principios para el manejo del asma durante el embarazo

El objetivo principal del tratamiento de la enfermedad asmática durante el embarazo es mantener una adecuada oxigenación del feto previniendo los episodios de hipoxia en la madre; los demás objetivos del tratamiento son similares a aquellas pacientes no gestantes con asma, entre ellos se encuentran:^{16,17}

- Lograr y mantener la mejoría de los síntomas.
- Prevenir las exacerbaciones (hasta las de intensidad más severa).
- Mantener la función pulmonar, medida por PEF o VEF₁, lo más cerca posible a lo normal.
- Permitir realizar actividades normales de la vida diaria, incluyendo el ejercicio.
- Minimizar los efectos adversos de los medicamentos.
- Prevenir el desarrollo de una obstrucción irreversible de la vía aérea.
- Prevenir las muertes por asma.

La falta de adherencia al tratamiento es el error más común cuando se tratan embarazadas asmáticas, esta situación puede evitarse cuando se realiza un manejo interdisciplinario entre todos los profesionales relacionados con el abordaje

del paciente.^{16,17} Es importante identificar de manera clara y temprana cuáles son los factores desencadenantes del asma, y de acuerdo con estos hallazgos, instaurar un tratamiento médico agresivo, no solo para el alivio de los síntomas agudos, sino también para la prevención de futuras crisis.¹⁶⁻¹⁸

Teniendo en cuenta lo anterior, se han determinado cuatro pilares del tratamiento del asma en las pacientes embarazadas, ellos son:

Realización de mediciones objetivas de la función pulmonar

Se ha demostrado ampliamente en la literatura cómo la medición del VEF₁ (volumen espiratorio forzado en el primer segundo) es, de manera independiente, el mejor marcador de la función pulmonar. En las pacientes gestantes se ha determinado que un VEF₁ menor del 80% se asocia con aumento en el riesgo de parto pretérmino (menos de 32 semanas) y peso menor de 2.500 g. La prueba que puede ser efectuada en casa es el pico flujo o PERF con un dispositivo fácil de usar y económico, además puede ser realizada por la paciente, lo cual genera información valiosa de la evolución de la enfermedad y permite detectar de forma temprana algún signo de deterioro, de manera que pueda administrarse a tiempo el tratamiento adecuado. El valor normal del PERF en mujeres gestantes se encuentra entre 380 y 550 ml.^{9,19}

Control de los disparadores de asma

El estudio de la respuesta inmunológica en las pacientes gestantes ha generado una evidencia interesante respecto de la mayor susceptibilidad de las mismas a agentes externos que pudieran explicar un alto porcentaje de los casos de asma aguda materna no atribuibles a causas comunes. De esta manera, es claro que existe una fuerte asociación entre la presencia de alergias y el asma durante el embarazo, cerca de un 75-80% de estas pacientes tienen test positivo en piel para alér-

genos como: polen, ácaros del polvo y del hogar, caspa de animales (mascotas) y esporas, así como también son susceptibles a agentes como el humo del cigarrillo, ingesta de medicamentos (aspirina o beta-bloqueadores)¹³ e incluso a aromas demasiado fuertes. Especial consideración merece el fenómeno del tabaquismo durante el embarazo, el cual ha demostrado ser un factor desencadenante de episodios asmáticos; cerca del 23,8% de madres fuman durante el embarazo; y dado que el monóxido del carbono, la nicotina, y el cianuro cruzan la placenta y entran a la circulación fetal, los niveles de estas sustancias tóxicas se elevan de manera importante, incluso hasta exceder los niveles de la madre. Esto se relaciona con el alto porcentaje de complicaciones en las gestantes fumadoras, tales como: aborto espontáneo, placenta previa, abrupcio de placenta, nacimiento pretérmino y muerte perinatal.^{20,21}

La limitación de la exposición a los agentes mencionados disminuye los síntomas de obstrucción, controla la hiperreactividad bronquial y a su vez disminuye la necesidad de prescripción de medicamentos.

Educación del paciente

Las pacientes en embarazo deben estar informadas que un apropiado control de los síntomas obstructivos está relacionado con un mejor pronóstico para el bebé y limita las complicaciones durante el parto. Es importante que las pacientes que tienen alto riesgo de desarrollar episodios de asma moderada o severa sean instruidas en la medición objetiva de la función pulmonar y en la utilización correcta de los inhaladores.

Terapia farmacológica

El tratamiento farmacológico actual para las pacientes con episodios asmáticos da importancia al manejo del componente inflamatorio de la vía aérea¹⁴ para disminuir la hiperreactividad bronquial y prevenir los síntomas de obstrucción severa.

Tratamiento de emergencia en episodios agudos

Debe monitorearse la frecuencia cardiaca fetal durante el ataque de asma y observarse las desaceleraciones o la ausencia de variabilidad. Una PCO₂ de más de 35 mmHg indica retención de CO₂ durante el embarazo y puede señalar fracaso respiratorio inminente.¹⁷

Antes de prescribir una droga se deben realizar consideraciones sobre los posibles efectos adversos maternos como adormecimiento, temblores o náuseas, así como los efectos directos en el feto, dentro de los cuales se han descrito: teratogenicidad, retraso del crecimiento y toxicidad, es importante tener en cuenta que la presencia y severidad de los efectos descritos puede variar durante las diferentes fases de embarazo.²²

Beta 2 agonistas

La administración de beta 2 agonistas de corta acción está recomendada para las pacientes asmáticas en embarazo, independientemente del grado de severidad,¹⁸ y son el medicamento preferido en los casos de crisis moderada y severa. Los agentes terapéuticos disponibles en el mercado son terbutalina, salbutamol y albuterol.²³⁻²⁵

Las dosis altas de beta agonistas pueden causar efectos colaterales, como taquicardia, hiperglucemia, hipokalemia, nerviosismo y temblor en la madre y el recién nacido expuesto, pero sus beneficios superan de manera amplia las reacciones relativamente menores. Se debe tener en cuenta que aquellas pacientes que requieren dosis progresivamente más frecuentes de broncodilatadores deben ser consideradas como candidatas para el inicio de terapia antiinflamatoria adicional.²⁴⁻²⁶

Históricamente se ha utilizado la epinefrina para el manejo de los pacientes en crisis obstructivas severas, sin embargo en la actualidad el uso de epinefrina para el estado asmático se ha cuestionado por dos razones: es teratogénica en algunas especies animales y ha sido reemplazada por el uso de beta estimulantes inhalados que han mostrado mayor efectividad.^{23, 27, 28}

Anticolinérgicos - bromuro de ipratropium

El ipratropium es el agente anticolinérgico utilizado en pacientes que no toleran los agonistas beta 2, además de jugar un papel esencial como tratamiento coadyuvante en el manejo de pacientes en estado asmático, también llamado asma potencialmente fatal.^{2,7} El mecanismo de acción del ipratropium se relaciona con la inhibición de la contracción colinérgica del músculo liso bronquial y la reducción de la secreción de las glándulas de la submucosa. El bromuro de ipratropium antagoniza los receptores M2 y M3 y genera broncodilatación.²⁸⁻³⁰

Una única dosis de anticolinérgico no es efectiva para el tratamiento de la crisis de asma moderada y es inefectiva para el tratamiento de las exacerbaciones severas. La adición de múltiples dosis de anticolinérgico a los beta 2 agonistas parece segura, mejora la función pulmonar y evita el ingreso hospitalario en uno de cada 12 pacientes tratados.^{28,29}

Corticosteroides

La administración de corticosteroides inhalados se constituye actualmente en el tratamiento de preferencia para el manejo a largo plazo del asma persistente, así como en el tratamiento de episodios agudos en virtud del reconocimiento del asma como una enfermedad predominantemente inflamatoria. Históricamente ha existido la controversia respecto del efecto negativo de los esteroides en el curso normal del embarazo; estudios recientes han demostrado que los esteroides inhalados son seguros, no se ha encontrado evidencia de incremento en la mortalidad perinatal o en la incidencia de malformaciones congénitas.^{3,6} De los esteroides disponibles en el mercado, se prefiere la utilización de budesonida, dado que la mayoría de los estudios de seguridad y efectividad se han llevado a cabo con este medicamento, otorgándole una clasificación clase IIB.^{31,32}

De otro lado, la utilización de corticosteroides orales durante el primer trimestre del embarazo se ha asociado con un riesgo tres veces mayor de paladar hendido en los recién nacidos, adicionalmente los

esteroides orales se han asociado con un aumento en la incidencia de preeclampsia, parto pretérmino y bajo peso al nacer.^{33,34} Un estudio realizado recientemente encontró que los neonatos cuyas madres habían recibido medicación con esteroides orales tenían un déficit promedio de 200 g de peso en el nacimiento en comparación con el grupo control.^{35,36} Las recomendaciones actuales avalan el uso de esteroides cuando estén indicados para el manejo a largo plazo de los episodios de asma severa¹⁴ durante el embarazo. Para las exacerbaciones agudas la dosis apropiada de metilprednisolona es de 120-180 mg/kg divididas en tres o cuatro dosis titulables, de acuerdo con la mejoría clínica, hasta dosis de 60-80 mg/día. El uso a largo plazo de corticosteroides sistémicos puede generar riesgo de hiperglucemia con las complicaciones asociadas de la misma. Se debe tener precaución para utilizarla en pacientes con diabetes mellitus preexistente o gestacional, de igual manera se han encontrado reportes aislados de sufrimiento fetal.³³⁻³⁷

Teofilina

La administración de teofilina puede considerarse como una terapia alternativa para los pacientes con asma leve persistente y como coadyuvante en los episodios de asma moderada y severa persistente durante el embarazo.^{12,38}

Se han reportado efectos adversos en la utilización de teofilina, tales como insomnio, palpitaciones y náuseas, los cuales en ocasiones resultan difíciles de diferenciar de los síntomas normales del embarazo, así como efectos tóxicos que van desde síntomas gastrointestinales leves a severos hasta arritmias cardíacas y convulsiones, la recomendación actual cuando se va a administrar este medicamento a las pacientes gestantes es monitorizar continuamente los niveles de teofilina, de manera que se encuentren entre 5-12 mcg/mL.^{12,14,38}

Dentro de los aspectos atractivos de la terapia con teofilina se encuentra el control de los síntomas por períodos de tiempo prolongados (10-12 horas), por lo que se considera una opción interesante para

adicionar a la terapia con corticosteroides inhalados en el asma nocturna y a los beta 2 agonistas durante el día; sin embargo, este medicamento no está recomendado para las pacientes en crisis severa.^{22,26,27}

Se han reportado efectos inmunomoduladores, antiinflamatorios y propiedades broncoprotectivas, además de que fácilmente puede potenciar el efecto de los corticosteroides.²⁷

La utilización de teofilina ha mostrado ser benéfica en pacientes embarazadas hospitalizadas con riesgo de desarrollar falla respiratoria. La dosis recomendada es de 6 mg/kg, seguido por una dosis de mantenimiento inicial de 0,5 mg/kg/h. Si la paciente venía consumiendo previamente xantinas, no se debe administrar dosis de carga, y la dosis de mantenimiento debe ser el 50% de la dosis convencional.¹⁷

Inhibidores de los mastocitos

El cromoglicato de sodio y el nedocromil sódico son drogas no corticosteroides con propiedades antiinflamatorias modestas, su efecto consiste en bloquear la fase aguda y tardía de la respuesta pulmonar a los alérgenos, así como prevenir la hiperreactividad bronquial.^{11,25} Los dos agentes están prácticamente exentos de efectos secundarios, pero su efecto en la disminución de los síntomas es tardío por lo que no son útiles durante los ataques agudos de asma.^{11, 12, 25}

Inhibidores de los leucotrienos

La administración de los inhibidores de los leucotrienos (motelukast y zafirlukast) ha mostrado tener un efecto benéfico, manifestado objetivamente como una mejoría de la función pulmonar medida con el VEF₁²⁶, sin embargo, los datos existentes para evaluar la seguridad de la exposición en pacientes gestantes son sumamente limitados.^{1,26}

Hasta el momento se menciona que los inhibidores de los leucotrienos pueden utilizarse como una terapia alternativa en las pacientes con asma leve persistente y como tratamiento coadyuvante en los cuadros de asma moderada o severa persistente.^{1,2,12}

CONCLUSIÓN

El asma es una enfermedad común que se incrementa durante el embarazo. El asma leve y moderada se asocia con un pronóstico materno y perinatal positivo, especialmente cuando el manejo ha sido apropiado y a tiempo.

Los episodios de asma severa, por el contrario, se han relacionado con aumento del riesgo de parto pretérmino, preeclampsia y retraso en el crecimiento uterino. De no ser controlados a tiempo, los episodios de asma severa pueden resultar en aumento de la morbilidad y mortalidad materna.

La terapia en la embarazada con asma se debe basar en la evaluación objetiva de la función pulmonar, en evitar la exposición a agentes disparadores del cuadro, en controlar frecuentemente la paciente y administrar en forma pertinente los medicamentos, estos de acuerdo con el grado de severidad del cuadro deberán ser continuados incluso hasta el período de lactancia.

REFERENCIAS

1. Adams BK, Cydulka RK. Asthma evaluation and management. *Emerg Med Clin North Am* 2003;21:315-30.
2. Alhoun W. Mild asthma: is it time for a new classification? En: American Asthma Association Initiative Annual Meeting; Denver, USA; 2003.
3. Hansen WF, Yankowitz J. Pharmacologic therapy for medical disorders during pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 2002;45:136-52.
4. Jadad AR, Moher M, Browman GP, Booker I, Sigous C, Fuentes M, et al. Systematic reviews and meta-analysis on treatment of asthma: critical evaluation. *BMJ* 2000;320:537-40.
5. Environmental allergen avoidance in allergic asthma. Ad Hoc Group of Environmental Allergens and Asthma from the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. 2004. Visitado 2006 Jun 28. Disponible en: http://www.aaaai.org/media/resources/academy_statements/position_statements/ps36.asp
6. Finotto S, Neurath MF, Glickman JN, Qin S, Lehr HA, Green FH, et al. Development of spontaneous airway changes consistent with human asthma in mice lacking T-bet. *Science* 2002;295:336-8.

7. Murdock MP. Asthma in pregnancy. *J Perinat Neonatal Nurs* 2002;15:27-36.
8. Paris-Kohler A, Megret-Gabeaud ML, Fabre C, Mares P, Vincent D. The allergic pregnant woman. *Allerg Immunol (Paris)* 2004;33:399-403.
9. Dombrowski MP. Asthma and pregnancy. *Obstet Gynecol* 2006;108:667-81.
10. Dombrowski MP, Schatz M, Wise R, Momirova V, Landon M, Mabie W, et al. Asthma during pregnancy. *Obstet Gynecol* 2004;103:5-12.
11. National Asthma Education Program. Report of the working group on asthma and pregnancy: management of asthma during pregnancy. Bethesda, MD: National Heart, Lung, and Blood Institute. National Institutes of Health. NIH Pub No. 93-3279A; 1993.
12. National Institutes of Health (NIH), National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI), National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 2. Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. Clinical Practice Guidelines. NIH Pub No. 97-4051. Bethesda, MD: NIH, July 1997. Visitado 2006 Jun 28. Disponible en: <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/asthgdln.pdf>.
13. Rodrigo GJ, Rodrigo C, Hall JB. Acute asthma in adults: a review. *Chest* 2004;125:1081-102.
14. Boulet LP, Becker A, Berube D, Beveridge R, Ernst P. Canadian asthma consensus report, 1999. Canadian Asthma Consensus Group. *CMAJ* 1999;161(11 Suppl): S1-61.
15. 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.
16. British guideline on the Management of Asthma. Thorax. British Thoracic Society. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. *Thorax* 2003;58 (Suppl 1):1-94.
17. Powrie RO. Drugs in pregnancy. *Respiratory disease. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2001;15:913-36.
18. Lao TT, Huengsborg M. Labour and delivery in mothers with asthma. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1990;35:183-90.
19. Schatz M, Dombrowski MP, Wise R, Momirova V, Landon M, Mabie W, et al. Spirometry is related to perinatal outcomes in pregnant women with asthma. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194:120-6.
20. Barnes PJ, Chung KF, Page CP. Inflammatory mediators of asthma: an update. *Pharmacol Rev* 1998;50:515-96.
21. Bousquet J, Jeffery PK, Busse WW, Johnson M, Vignola AM. Asthma: from bronchoconstriction to airways inflammation and remodelling. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1720-45.
22. National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute, National Asthma Education and Prevention Program. Working group report on managing asthma during pregnancy: recommendations for pharmacologic treatment, update 2004. Visitado 2006 Jun 28. Disponible en: http://www.nhlbi.nih.gov/health/prof/lung/asthma/astpreg/astpreg_full.pdf
23. Barnes PJ. Scientific rationale for inhaled combination therapy with long-acting beta2-agonists and corticosteroids. *Eur Respir J* 2002;19:182-91.
24. Cockcroft DW, Murdock KY. Comparative effects of inhaled salbutamol, sodium cromoglycate, and beclomethasone dipropionate on allergen-induced early asthmatic responses, late asthmatic responses, and increased bronchial responsiveness to histamine. *J Allergy Clin Immunol* 1987;79:734-40.
25. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. National Institutes of Health. National Heart, Lung, and Blood Institute. NIH Pub No. 02-3659. Revised 2002.
26. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention NHLBI/WHO Workshop Report. 2002. Visitado en 2006 Jun 28. Disponible en: <http://www.ginasthma.com>.
27. Juergens UR, Degenhardt V, Stober M, Vetter H. New insights in the bronchodilatory and anti-inflammatory mechanisms of action of theophylline. *Arzneimittelforschung* 1999;49:694-8.
28. Plotnick LH, Ducharme FM. Combined inhaled anticholinergics and Beta 2 agonists for initial treatment of acute asthma (Cochrane review). En: *The Cochrane Library, Issue 3, 2002*. Oxford, UK: Update Software.
29. Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA). Ediciones Mayo S.A. 2003.
30. Sears MR. Natural history and epidemiology. En: Fitzgerald JM, Ernst P, Boulet LPh, O'Byrne PM, eds. *Evidence-based asthma management*. Hamilton (Ont): BC Decker Inc.; 2001.

31. Ernst P, Spitzer WO, Suissa S, Cockcroft D, Habbick B, Horwitz RI, et al. Risk of fatal and near-fatal asthma in relation to inhaled corticosteroid use. *JAMA* 1992;268:3462-4
32. Haahtela T, Jarvinen M, Kava T, Kiviranta K, Koskinen S, Lehtonen K, et al. Comparison of beta 2-agonist, terbutaline, with an inhaled corticosteroid, budesonide, in newly detected asthma. *N Engl J Med* 1991;325:338-92.
33. Sorensen TK, Dempsey JC, Xiao R, Frederick IO, Luthy DA, Williams MA. Maternal asthma and risk of preterm delivery. *Ann Epidemiol* 2003;13:267-72.
34. Kallen B, Rydhstroem H, Aberg A. Congenital malformations after the use of inhaled budesonide in early pregnancy. *Obstet Gynecol* 1999;93:392-5.
35. Lemanske RF Jr, Sorkness CA, Mauger EA, Lazarus SC, Boushey HA, Fahy JV, et al. Inhaled corticosteroid reduction and elimination in patients with persistent asthma receiving salmeterol: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2001;285:2594-603.
36. Rowe BH, Spooner CH, Ducharme FM, Bretzlaff JA, Bota GW. Corticosteroids for preventing relapse following acute exacerbations of asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(1):CD000195.
37. Janson C, Anto J, Burney P, Chinn S, de Marco R, Heinrich J, et al. The European Community Respiratory Health Survey: what are the main results so far? *European Community Respiratory Health Survey II. Eur Respir J* 2001;18:598-611.
38. Dombrowski MP, Schatz M, Wise R, Thom EA, Landon M, Mabie W, et al. Randomized trial of inhaled beclomethasone dipropionate versus theophylline for moderate asthma during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:737-44.

Conflicto de intereses: ninguno declarado.