



BIOLÓGICOS Y EMBARAZO

¹Daisy Yelena Sánchez Cantos

¹Hospital Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social - Portoviejo

[INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO](#)

Historia del artículo

Recibido: 14/nov/2018

Aceptado: 18/dic/2018

On-line: 22/abr/2019

Palabras clave: productos biológicos, embarazo, enfermedades autoinmunes

[ARTICLE INFORMATION](#)

[Article history:](#)

[Received: 14/nov/2018](#)

[Accepted: 18/dec/2018](#)

[On-line: 22/apr/2019](#)

[Keywords: biological products, pregnancy, Autoimmune Diseases](#)

RESUMEN

En las pacientes con enfermedades autoinmunes que están planificando un embarazo es recomendable reajustar el tratamiento para controlar la actividad de su enfermedad de base para que la vez sea seguro para el feto. Sin embargo, solo un número limitado de medicamentos inmunosupresores pueden ser usados durante el embarazo. Además, hay tomar en cuenta que el 30 al 50% de las gestaciones no son planificadas.

Las enfermedades reumáticas activas incrementan el riesgo de abortos espontáneos, retardo en el crecimiento intrauterino, prematuridad y bajo peso al nacer. Algunos estudios demuestran que discontinuar la terapia biológica puede desencadenar en aumento de la actividad inflamatoria.

La siguiente revisión bibliográfica muestra la experiencia de terapias biológicas en pacientes embarazadas con enfermedades autoinmunes.

ABSTRACT

In patients with autoimmune diseases that are planning pregnancy, it is advisable to readjust the treatment in order to control the activity of the disease and assure safety to the fetus. However, there is only a limit number of immunosuppressive drugs can be used during pregnancy. Also, it must be acknowledged that 30-50% of gestations are not planned.

Active rheumatic diseases augment the risk of spontaneous abortions, intrauterine growth delay, prematurity and low weight birth. Some studies evidence that discontinue of biologic therapy could trigger inflammatory activity.

The following bibliographic review shows the experience of biological therapy in pregnant patients with autoimmune diseases.

INTRODUCCIÓN

En las pacientes con enfermedades autoinmunes que están planificando un embarazo es recomendable reajustar el tratamiento para controlar la actividad de su enfermedad de base y que a la vez sea para el feto. Sin embargo, solo un número limitado de medicamentos inmunosupresores pueden ser usados durante el embarazo¹. Además, hay tomar en cuanto que el 30 al 50% de las gestaciones no son planificadas².

Las enfermedades reumáticas activas incrementan el riesgo de abortos espontáneos, retardo en el crecimiento intrauterino, prematuridad y bajo peso al nacer³. Algunos estudios demuestran que discontinuar la terapia biológica puede desencadenar en aumento de la actividad inflamatoria⁴.

La siguiente revisión bibliográfica muestra la experiencia de terapias biológicas en pacientes embarazadas con enfermedades autoinmunes.

Anti TNF:

Los Anti TNF que se incluyen son: etanercept, infliximab, adalimumab, certolizumab pegol, golimumab y biosimilares de etanercept e infliximab. Todos tiene diferencias estructurales como el infliximab, adalimumab y golimumab que son anticuerpos monoclonales; etanercept contiene una región Fc de IgG1. Certolizumab no tiene región Fc, pero si un fragmento Fab pegol enlazado al TNF alfa y este biológico no atraviesa la placenta. Se han realizado estudios comparando la concentración sérica en sangre materna y fetal observando significativas diferencias⁵.

Se han reportado estudios de la administración de anti TNF durante el primer trimestre del embarazo en pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII) y Artritis Reumatoide (AR). Una publicación de la data del estudio PIANO (Embarazo en EII y Outcomes neonatal) encontraron un riesgo alto de infección en el primer año de vida. Debido a la vida media larga del anti TNF en el recién nacido no se recomienda aplicar las vacunas para

varicela, sarampión, rubeola, rotavirus, influenza, paperas y BCG en los primeros 6 meses de vida⁵.

En el estudio CRIB realizado con Certolizumab Pegol (CZP) de tipo prospectivo acerca del paso placentario durante el embarazo se observó mínimo paso del biológico de la madre al feto y una ausencia de exposición en el tercer trimestre. Participaron 16 madres con una media de 24.4ug/ml de niveles de CZP. De los niveles de cordón umbilical solo 3 tuvieron LLOQ (nivel bajo de cuantificación) mayor 0.032ug/m, de los 16 infantes 2 fueron excluidos pre-protocolo; de los 14, 13 tuvieron niveles menores 0.032 ug/ml con una relación madre-infante 0,0009 por lo que se considera seguro su uso en el embarazo si es necesario controlar la actividad de la enfermedad de base⁶.

El estudio CRADLE evaluó el paso de CZP en la leche materna. Se enrolaron 19 madres tratadas con CZP. El 56% (77/137 muestras de leche) presentaron concentraciones bajas del límite de cuantificación BQL (0.032ug/ml). La dosis de CZP ingerida por el infante (ADID) fue un promedio de 0.003503 mg/kg/d (rango 0 a 0.0104mg/kg/d). El anticuerpo PEG (forma desconjugada de CTZ) no fue cuantificable en 134/137 muestras de leche. Los eventos adversos reportados fueron 1 absceso de mama, 2 infecciones respiratorias maternas y 1 nasofaringitis infantil. Así se demostró una mínima transferencia CPZ en la leche materna RID 0.15% (RID es un índice entre ADID para la dosis materna x 100). Un RID seguro si es menor del 10%⁷.

Se ha sugerido un posible efecto causal de la exposición in útero a antagonistas del TNF alfa (infliximab y etanercept) y la asociación VACTERL (alteraciones vertebrales, atresia anal, defectos cardiacos, traqueo-esofágicos, renal y alteración de extremidades) en una revisión de la base de datos de la FDA de los Estados Unidos. En un estudio de la base poblacional europea no se pudo confirmar dicha relación.

En un estudio prospectivo de 86 mujeres embarazadas (AR y EII) expuestas (97% en el primer trimestre) a anti TNF, no se encontró mayor riesgo de teratogenicidad en comparación con pacientes controles no expuestas a anti TNF y no hubo asociación VATER/VACTERL⁸.

En las recomendaciones de EULAR se sugiere discontinuar Infliximab, adalimumab y golimumab cerca de las 20 semanas de gestación por la alta concentración en el recién nacido. Etanercept puede continuar hasta las 30-32 semanas de gestación. Certolizumab por su mínimo paso placentario puede ser usado en el embarazo¹.

En cuanto a otros biológicos, se recomienda suspender el Rituximab 6 meses antes de la planificación del embarazo⁹. Existe poca evidencia de los efectos teratogénicos del mismo y solo la exposición al segundo y tercer trimestre está asociado a depleción de células B neonatales. La exposición no intencional en el primer trimestre del embarazo es poco probable que sea perjudicial. Un análisis retrospectivo de 153 embarazos con exposición materna a Rituximab encontró 21% de abortos, 90 nacidos vivos (76% a término) y 2% de anomalías congénitas¹⁰.

El tocilizumab se recomienda suspender 3 meses antes de la concepción; pero la exposición no intencional en el primer trimestre es poco probable que sea perjudicial. Existe limitada evidencia con el uso de anakinra, abatacept y belimumab, pero la exposición no intencional en el primer trimestre es poco probable que sea perjudicial.

En la tabla 1¹¹ se expone la compatibilidad de los biológicos durante el embarazo lactancia y compatibilidad con exposición paterna:

El número de abortos y malformaciones congénitas en estudios publicados de pacientes expuestas a tratamientos biológicos¹ se detalla en la tabla 2.

Tsao reportó en un estudio¹² que 6218 mujeres (8.431 embarazos) con enfermedad autoinmune desde enero del 2002 a diciembre del 2012; 131 mujeres (144 embarazos) fueron expuestas a usar un biológico antes y durante el embarazo. Los biológicos más usados fueron etanercept, infliximab y adalimumab. Se encontró estadísticamente significativo el incremento de uso de biológicos desde 2002 al 2012 del 0% al 5,7% respectivamente (p <0.001). En el primer trimestre del embarazo 31% de mujeres (34/110) discontinuaron el tratamiento biológico. En el segundo trimestre 38% de mujeres (30/79) discontinuaron el tratamiento biológico; mientras 98% de esas mujeres que continuaron el biológico en el segundo trimestre (50/51) continuaron el tratamiento hasta el tercer trimestre. Además, las mujeres con AR tenían un Odds ratio de 3,4 (95% intervalo de confianza de 1.33-8.71) más alto que mujeres con EII al discontinuar el biológico durante el embarazo.

A pesar de que la actividad de la AR mejora en el embarazo, un número de pacientes (+50%) tendrán aun su enfermedad activa durante la gestación¹³.

CONCLUSIONES:

- Sigue siendo un reto el manejo terapéutico de una paciente embarazada con enfermedad autoinmune.
- El Nihilismo terapéutico antes y durante la gestación puede traer graves problemas a la madre y el feto. El momento adecuado para embarazarse es crucial.
- La restricción del uso de biológicos en el embarazo se aplica a los pocos efectos teratogénicos comprobados y a los pocos datos de seguridad que ofrecen al feto; pero algunos biológicos se pueden usar para controlar la actividad de la enfermedad autoinmune de forma racional y segura tanto para la madre como el feto durante la gestación y lactancia.
- Son necesarios más estudios que sigan un protocolo, de tipo prospectivo en pacientes con enfermedad autoinmune en etapas tempranas del embarazo o preferiblemente cuando el embarazo es planificado y con un alto seguimiento del mismo, la lactancia y durante al menos el primer año de vida del infante. Estos estudios deberían incluir grupos controles de pacientes embarazadas con enfermedad autoinmune no expuestas a tratamientos biológicos.

Biológicos	Compatibilidad preconcepción	Compatibilidad primer trimestre	Compatibilidad segundo y tercer trimestre	Compatibilidad con la lactancia	Compatibilidad con exposición paterna
Infliximab	Sí	Sí	Suspender a las 16 semanas	Sí	Sí
Etanercept	Sí	Sí	Segundo pero no en tercer trimestre	Sí	Sí
Adalimumab	Sí	Sí	Segundo pero no tercer trimestre	Sí	Sí
Certolizumab	Sí	Sí	Sí	Sí	Sin datos
Golimumab	Sin datos	Sin datos	Sin datos	Sin datos	Sin datos
Rituximab	Suspender 6m antes	No	No	Sin datos	Sí
Tocilizumab	Suspender 3 meses antes	No	No	Sin datos	Sin datos
Anakinra	No	No	No	Sin datos	Sin datos
Abatacept	No	No	No	Sin datos	Sin datos
Belimumab	No	No	No	Sin datos	Sin datos

Tabla 1. Biológicos durante el embarazo lactancia y compatibilidad con exposición paterna

Biológicos	Tipo de publicación	Total de embarazos	Número de abortos	Número de malformaciones	Comparación de malformaciones y abortos con grupos controles	Nivel de evidencia (grado Oxford)
Adalimumab	10 cohortes/5 casos controles/ 2 datas de registros/6 reportes de casos	524	23/191	24/350	No diferencias significativas	+++ 2b
Etanercept	3 cohortes/3 casos controles/2 registros de datos/11 casos reportados	332	12/74	9/251	No diferencias significativas	+++ 2b
Infliximab	9 cohortes/4 casos controles/2 registro de datos/16 casos reportados	1161	64/676	20/756	No diferencias	++++2b
Golimumab	1 cohorte/1 serie de casos	50	13/47	0/26	Con MTX alto riesgo	+ 4
Certolizumab	2 cohortes/1 caso control/ 2 casos reportados	362	52/339	12/267	No se incrementa el riesgo	++ 3b
Rituximab	1 data de registros/20 casos reportados	256	48/210	6/172	Se incrementa el riesgo	++ 4
Anakinra	1 registro de datos/2 casos reportados	40	4/40	2/34	No incrementa el riesgo	+ 4
Abatacept	1 serie de casos/1 caso control	152	40/151	7/87	Con MTX alto riesgo	++ 4
Tocilizumab	1 registro de datos/2 serie de casos	218	47/218	5/128	Con MTX alto riesgo	++ 4
Belimumab	1 registro de datos/ 1 serie de casos	153	41/153	7/71	Alto riesgo por medicación concomitante	++4

Tabla 2. Número de abortos y malformaciones congénitas en pacientes expuestas a tratamientos biológicos

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Götestam Skorpen C, Hoeltzenbein M, Tincani A, Fischer-Betz R, Elefant E, Chambers C, et al. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Ann Rheum Dis.* mayo de 2016;75(5):795–810.
2. Aljotas-Reig J, Esteve-Valverde E, Ferrer-Oliveras R. [Treatment with immunosuppressive and biologic drugs of pregnant women with systemic rheumatic or autoimmune disease]. *Med Clin (Barc).* el 21 de octubre de 2016;147(8):352–60.
3. Østensen M, Andreoli L, Brucato A, Cetin I, Chambers C, Clowse MEB, et al. State of the art: Reproduction and pregnancy in rheumatic diseases. *Autoimmun Rev.* mayo de 2015;14(5):376–86.
4. Atzeni F, Benucci M, Talotta R, Masala IF, Sarzi-Puttini P, Govoni M. What are the dangers of biological therapy discontinuation or dose reduction strategies when treating rheumatoid arthritis? *Expert Rev Clin Pharmacol.* noviembre de 2016;9(11):1403–11.
5. Østensen M. The use of biologics in pregnant patients with rheumatic disease. *Expert Review of Clinical Pharmacology.* el 3 de junio de 2017;10(6):661–9.
6. Mariette X, Förger F, Abraham B, Flynn AD, Moltó A, Flipo R-M, et al. Lack of placental transfer of certolizumab pegol during pregnancy: results from CRIB, a prospective, postmarketing, pharmacokinetic study. *Annals of the Rheumatic Diseases.* febrero de 2018;77(2):228–33.
7. Clowse ME, Förger F, Hwang C, Thorp J, Dolhain RJ, van Tubergen A, et al. Minimal to no transfer of certolizumab pegol into breast milk: results from CRADLE, a prospective, postmarketing, multicentre, pharmacokinetic study. *Annals of the Rheumatic Diseases.* noviembre de 2017;76(11):1890–6.
8. Diav-Citrin O, Otcheretianski-Volodarsky A, Shechtman S, Ornoy A. Pregnancy outcome following gestational exposure to TNF-alpha-inhibitors: A prospective, comparative, observational study. *Reproductive Toxicology.* enero de 2014;43:78-84.
9. Saavedra Salinas MÁ, Barrera Cruz A, Cabral Castañeda AR, Jara Quezada LJ, Arce-Salinas CA, Álvarez Nemegeyi J, et al. Guías de práctica clínica para la atención del embarazo en mujeres con enfermedades reumáticas autoinmunes del Colegio Mexicano de Reumatología. Parte I. *Reumatología Clínica.* septiembre de 2015;11(5):295–304.
10. Chakravarty EF, Murray ER, Kelman A, Farmer P. Pregnancy outcomes after maternal exposure to rituximab. *Blood.* 3 de febrero de 2011;117(5):1499-506.
11. Flint J, Panchal S, Hurrell A, van de Venne M, Gayed M, Schreiber K, et al. BSR and BHPR guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding-Part I: standard and biologic disease modifying anti-rheumatic drugs and corticosteroids. *Rheumatology (Oxford).* 2016; 55 (9):1693–7.
12. Tsao NW, Lynd LD, Sadatsafavi M, Hanley G, De Vera MA. Patterns of Biologics Utilization and Discontinuation Before and During Pregnancy in Women with Autoimmune Diseases: A Population-Based Cohort Study. *Arthritis Care & Research.* julio de 2018;70(7):979–86.
13. De Jong PHP, Dolhain RJEM. Fertility, Pregnancy, and Lactation in Rheumatoid Arthritis. *Rheumatic Disease Clinics of North America.* mayo de 2017;43(2):227–37.