



Revisión

Medicamentos inmunosupresores y biológicos en el embarazo, la lactancia y la fertilidad en enfermedades inmunomediadas



Olatz Ibarra Barrueta^a, Estela García Martín^{b,*}, Piedad López Sánchez^c, Esther Ramírez Herráiz^d, Vicente Merino Bohórquez^e y Arantza Ais Larisgoitia^f

^a Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Galdakao-Usansolo, Galdakao, España

^b Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Infanta Sofía, Madrid, España

^c Servicio de Farmacia, Hospital General de Tomelloso, Tomelloso, España

^d Servicio de Farmacia, Hospital Universitario de la Princesa, Madrid, España

^e Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España

^f Servicio de Farmacia, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 30 de julio de 2022

Aceptado el 12 de agosto de 2022

On-line el 27 January 2023

Palabras clave:

Enfermedades inflamatorias inmunomediadas

Embarazo

Lactancia

Fertilidad

Exposición paterna

Inmunosupresores

Biológicos

R E S U M E N

Objetivo: el objetivo de esta revisión es reunir la evidencia disponible de los diferentes medicamentos utilizados en las enfermedades inflamatorias inmunomediadas en la gestación y lactancia, su influencia en la fertilidad femenina y masculina, consejos sobre su suspensión antes de la concepción y servir de ayuda en la práctica clínica habitual para un mejor consejo al paciente en la planificación familiar.

Método: se realizó una búsqueda bibliográfica, donde se seleccionaron los artículos publicados (estudios de revisión, observacionales y series de casos) en lengua inglesa o española hasta abril de 2020 que analizaban el manejo del embarazo, la lactancia y/o la fertilidad en pacientes con tratamientos utilizados en las enfermedades inflamatorias inmunomediadas de dermatología, reumatología y digestivas.

Resultados: se seleccionaron un total de 95 referencias y se sintetizó la información de cada medicamento en tablas. Los fármacos contraindicados en el embarazo son los retinoides tópicos, pimecrolimus, inhibidores de la ciclooxigenasa 2, metotrexato, micofenolato de mofetilo, leflunomida, acitretina y tiopurinas. La falta de datos desaconseja el uso de apremilast, tofacitinib, baricitinib, anakinra, abatacept, tocilizumab y los nuevos biológicos. Mientras que son seguros los salicilatos y los emolientes tópicos, el paracetamol, la terapia ultravioleta, la hidroxicloroquina y en la terapia biológica los anti-TNF se consideran de bajo riesgo, siendo el certolizumab el de elección durante todo el embarazo y la lactancia. La mayoría son compatibles con la exposición paterna, excepto algunos como la sulfasalazina, micofenolato y leflunomida, que se recomienda la suspensión del tratamiento previa a la concepción, y la ciclosporina con requerimientos de dosis inferiores a 2 mg/kg/día.

Conclusiones: en este contexto de tratamientos crónicos con potencial teratogénico, es necesario visibilizar la importancia de la planificación gestacional para seleccionar el fármaco más seguro.

Ante la calidad de los datos disponibles, sigue siendo necesaria la continua actualización de la información, así como el promover estudios observacionales de cohortes de pacientes embarazadas, lactantes y hombres en edad fértil, incluso realizar estudios prospectivos, con el fin de generar una mayor evidencia científica.

© 2022 Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (S.E.F.H.). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Biological and immunosuppressive medications in pregnancy, breastfeeding and fertility in immune mediated diseases

A B S T R A C T

Objective: The objective of this review is to gather the available evidence on the different drugs used in immune-mediated inflammatory diseases in pregnancy, lactation, their influence on female and male fertility, advice on discontinuation before conception and to help in routine clinical practice for better patient advice on family planning.

Methods: A bibliographic search was carried out, where published articles (review studies, observational studies and case series) in English or Spanish until April 2020 that analyzed the management of pregnancy, lactation and/or fertility in patients on treatment in immune-mediated diseases were selected.

Keywords:

Immune-mediated inflammatory diseases

Pregnancy

Lactation

Fertility

Paternal exposure

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: egarciamartin@salud.madrid.org (E. García Martín).

Immunosuppressants
Biologicals

Results: A total of 95 references were selected and the information on each drug was synthesized in tables. Drugs contraindicated in pregnancy are topical retinoids, pimecrolimus, cyclooxygenase 2 inhibitors, methotrexate, mycophenolate mofetil, leflunomide, acitretin, and thiopurines. The lack of data advises against the use of apremilast, tofacitinib, baricitinib, anakinra, abatacept, tocilizumab and the new biologicals. Topical salicylates, paracetamol, ultraviolet therapy and hydroxychloroquine treatment are safe, and anti-TNF biological therapy are considered low risk, with certolizumab being the drug of choice throughout pregnancy and lactation.

Most are compatible with paternal exposure except for sulfasalazine, mycophenolate and leflunomide, for which suspension of treatment prior to conception is recommended, and cyclosporine with dose requirements of less than 2mg/kg/day.

Conclusions: In this context of chronic treatments with teratogenic potential, it is necessary to highlight the importance of pregnancy planning to select the safest drug. Given the quality of the available data, it is still necessary to continuously update the information, as well as to promote observational studies of cohorts of pregnant patients and men of childbearing age, including prospective studies, in order to generate more scientific evidence.

© 2022 Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (S.E.F.H). Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

Las enfermedades inflamatorias inmunomediadas (IMID) son un grupo de enfermedades consecuencia de una inflamación crónica sistémica, causada por una alteración del sistema inmune que puede afectar a distintos órganos. Incluyen enfermedades tan heterogéneas como la artritis reumatoide (AR), la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerosa, la psoriasis (PSO), la espondilitis anquilosante, la artropatía psoriásica, la hidradenitis supurativa, el lupus y la uveítis.

Aunque la prevalencia de estas enfermedades es difícil de concretar, en un estudio epidemiológico transversal realizado en España, se diagnosticaron un 6,39% de pacientes con una IMID relevante en el 2017, siendo las de mayor prevalencia la PSO (2,69%) y la AR (1,07%)¹ y con una afectación importante en las mujeres y en la edad fértil. Hace unos años, el tratamiento activo y un buen control de las IMID limitaban el deseo gestacional². Actualmente, gracias al arsenal terapéutico disponible y los estudios en práctica clínica, la gestación, la lactancia y las consultas de fertilidad son temas a abordar con los pacientes.

El objetivo de esta revisión sistemática es recopilar y sintetizar la evidencia disponible de los diferentes medicamentos utilizados en las IMID, tanto en la gestación, la lactancia, su influencia en la fertilidad femenina y masculina, así como dar recomendaciones de modificar el tratamiento antes de la concepción.

Método

Se realizó una búsqueda bibliográfica de la literatura disponible empleando términos Medical Subject Heading (MeSH), en las siguientes bases de datos: Medline (vía Pubmed), Web of Science y The Cochrane Library, con la finalidad de recopilar información sobre el manejo de medicamentos en el contexto de la concepción, el embarazo y la lactancia en las IMID.

Se seleccionaron los artículos con base en los siguientes criterios de inclusión: publicados en lengua inglesa o española hasta el 2020 que analizaron el manejo del embarazo, la lactancia o la fertilidad en pacientes con tratamientos utilizados en las IMID de dermatología, reumatología y digestivas; principalmente estudios de revisión y observacionales, pero también series de casos. En caso de información redundante, se seleccionaron aquellos artículos de mayor calidad y mayor número de casos.

Se combinaron los siguientes términos: «pregnancy», «therapy during pregnancy», «fertility», «breastfeeding», «male exposition», «dermatology», «rheumatology», «digestive»; con medicamentos empleados en las IMID y se restringió la búsqueda a enfermedades autoinmunes. La revisión de los artículos seleccionados se realizó de forma independiente por 2 autores y las discrepancias fueron resueltas por un tercer revisor. Inicialmente se revisaba el título y el resumen, y si

cumplían los criterios establecidos, se pasaba a la revisión de texto completo.

Resultados

De la búsqueda inicial de 6.013 referencias se seleccionaron 32 artículos que cumplían los objetivos del estudio. Posteriormente, tras la revisión de los artículos y su bibliografía, se añadieron hasta completar las 93 referencias que se utilizaron para sintetizar la información disponible y resumirla en las tablas.

Tratamientos tópicos y antiinflamatorios (tabla 1)

Salicilatos y emolientes

Los salicilatos y emolientes son de elección para su uso durante el embarazo. La absorción sistémica del tratamiento tópico depende de la concentración, del tiempo de aplicación y puede llegar a ser del 10 al 25% de lo aplicado sobre la piel³, por ello se recomienda evitar concentraciones altas (> 3%), grandes cantidades (> 20 g/día) o usarlo bajo oclusión, para evitar la penetración⁴⁻⁶.

En la lactancia se recomienda evitar la aplicación de tratamientos tópicos en el pecho, en grandes extensiones de la piel, ni por periodos prolongados, para impedir la absorción directa por el lactante, aunque es muy poco probable que alcance cantidades significativas en la leche materna^{10,7}.

Retinoides tópicos

En general los retinoides, adapaleno, tazaroteno y tretinoína, son potencialmente teratogénicos en el embarazo⁸. Sin embargo, en los estudios preclínicos no se observaron efectos teratogénicos, mutagénicos, ni carcinógenos a las dosis utilizadas, aunque puede producirse teratogenicidad si se aplica en más del 20% de la superficie corporal^{4,5}.

En la lactancia el tazaroteno presenta una absorción transcutánea mínima, por lo que el riesgo parece bajo^{4,8}.

Pimecrolimus

Debido a su mayor tamaño molecular, pimecrolimus de forma tópica tiene una pobre absorción sistémica y no existe o es insignificante la acumulación sistémica después de aplicaciones repetidas, en grandes superficies corporales (hasta un 69%) o en su uso a largo plazo⁹. No obstante, no se recomienda su uso durante el embarazo^{10,7}.

Fototerapia

La terapia con luz ultravioleta (UV)B y la UVB de banda estrecha (UVBBE) parece ser segura durante el embarazo. Sin embargo, puede haber depleción de folato materno, por lo que se recomienda suplementación con ácido fólico⁵. En cuanto a la terapia PUVA (psoraleno más radiación UVA), en un estudio que incluía 107 pacientes

Tabla 1
Tratamientos tópicos y antiinflamatorios

	Estudios	Embarazo	Lactancia	Exposición paterna/ fertilidad	¿Cuándo suspender el tratamiento?
Salicilatos y emolientes	Schwarb 1999 ³ Rademarker 2018 ⁴ Hoffman 2015 ⁵ Bae Y-SC 2012 ⁶ Butleer 2014 ⁷	Son de elección vitar concentraciones altas, grandes cantidades y oclusión	Evitar aplicación en el pecho, no utilizar en grandes extensiones ni periodos prolongados		Seguros durante el embarazo Valorar durante el 3 ^{er} trimestre
Antralina o ditranol	Rademarker 2018 ⁴	Sin datos. No se recomienda	Compatible con la lactancia		Suspender el tratamiento 4 semanas antes del embarazo
Análogos de vitamina D	Hoffman 2015 ⁵ Bae Y-SC 2012 ⁶ Butleer 2014 ⁷	Anomalías esqueléticas en animales Valoración riesgo- beneficio	Compatible con la lactancia		-
Retinoides tópicos	Bangsgaard 2015 ⁸ Rademarker 2018 ⁴ Hoffman 2015 ⁵	CONTRAINDICADO Teratógenos. Realizar un test de embarazo previo al inicio y usar contracepción durante la terapia	Riesgo muy bajo durante la lactancia		Retirar el tratamiento 4 semanas antes del embarazo
Pimecrolimus	Pariser 2009 ⁹ Rademarker 2018 ⁴ Koh 2019 ¹⁰ Butleer 2014 ⁷	No se recomienda su uso durante el embarazo	Compatible con la lactancia. Evitar la aplicación en el pecho		-
Fototerapia	Hoffman 2015 ⁵ Rademarker 2018 ⁴ Bangsgaard 2015 ⁸	UVB y UVBBE. Se recomienda suplementación con ácido fólico Contraindicada la PUVA	UVB: segura, administrar protector solar en el pecho. UVA: retrasar la lactancia 5 h desde la última dosis		PUVA: 3 meses antes de la concepción
AINE clásicos	Toda 2017 ¹¹ Flint II 2016 ¹² Smeele 2019 ¹³ Sapag Duran 2012 ¹⁴ Mícu 2018 ¹⁵	AAS a dosis bajas seguro Indometacina máximo 2 días Precaución AINE durante el 3 ^{er} trimestre de embarazo	Compatible con la lactancia. Los de mayor experiencia son ibuprofeno, diclofenaco y naproxeno	Compatible Afectación: fertilidad femenina y masculina	Suspender AINE en la semana 32 de gestación
Inhibidores COX-2	Sapag Duran 2012 ¹⁴ Dathe 2018 ¹⁶ Gardiner 2006 ¹⁷ Flint II 2016 ¹²	CONTRAINDICADO	Transferencia mínima del celecoxib	Infertilidad femenina reversible	Interrumpir el tratamiento durante el embarazo

PUVA: psoraleno más radiación UVA; UVBBE: UVB de banda estrecha.

se detectaron casos de parto prematuro y anomalías fetales. Este medicamento es considerado como categoría C de embarazo de la FDA (*Food and Drug Administration*). Psoraleno, que se administra oralmente a los pacientes para aumentar la reactividad de la piel a los rayos UVA, tiene un riesgo teórico de efectos teratogénicos y mutagénicos, debido a la síntesis de ADN y la inhibición de la división celular. Se recomienda evitar durante el embarazo^{4,5,8}.

Paracetamol y AINE clásicos

El paracetamol es el fármaco más seguro como analgésico y antipirético en el embarazo. Estudios experimentales en animales y estudios de cohortes prospectivos en humanos, no mostraron un incremento de las malformaciones a las dosis terapéuticas usadas y es compatible en la periconcepción y durante todo el embarazo. Existe evidencia que sugiere una asociación positiva, aunque débil, del uso de paracetamol prenatal y cuadros de alergia y asma en los niños, los adolescentes y en las etapas adultas de la vida, probablemente asociado a la disminución de los niveles de glutatión en el pulmón, produciendo daño oxidativo e inflamación. Por ello, se recomienda el uso intermitente, en la dosis efectiva más baja y por el menor tiempo posible^{11,12}.

No se han descrito riesgos teratogénicos o de aborto al utilizar los AINE clásicos durante el primer trimestre de embarazo, pero en el tercer trimestre puede provocar el cierre prematuro del ductus arterioso, hipertensión pulmonar, anuria neonatal, anemia, aumento del riesgo de hemorragia pre y posparto y oligohidramnios. Además, puede provocar disminución de la agregación plaquetaria en el feto, incrementando el riesgo de hemorragia intracraneal en prematuros o neonatos de bajo peso.

El ácido acetilsalicílico a dosis altas (más de 3 g) inhibe la contractilidad uterina y prolongan la gestación, mientras que a dosis bajas usadas como agente antiplaquetario han mostrado ser seguras durante el embarazo¹².

Los AINE se pueden utilizar de forma segura durante la lactancia, aunque se ha descrito cierto riesgo de ictericia y kernícterus^{10,12}. Los de mayor experiencia de uso son el ibuprofeno, diclofenaco y naproxeno. En la fertilidad masculina, se han descrito alteraciones del esperma dependiente de la dosis de AINE utilizadas en los padres en tratamiento, y en las mujeres los AINE inhiben la producción de prostaglandinas, que juegan un papel en la ovulación e implantación de los blastocistos¹³⁻¹⁵.

Inhibidores COX-2

Los inhibidores de la COX-2 presentan un riesgo incrementado de cierre prematuro del ductus arterioso especialmente durante el tercer trimestre de embarazo, por lo tanto, su uso se encuentra contraindicado en ese período¹⁴.

En un estudio observacional se comparó a 174 mujeres en tratamiento con inhibidores de la COX-2 durante el primer trimestre de embarazo frente a 521 sin dicha exposición. No se encontraron diferencias significativas en los abortos espontáneos, ni en las anomalías congénitas, aunque sí fueron superiores los abortos electivos en el grupo de pacientes expuestas¹⁶.

En la cohorte de embarazadas de Quebec, la exposición a los inhibidores de la COX-2 en los 3 meses previos al parto, se asoció a un riesgo aumentado de prematuridad 2,46 veces superior frente a las que no lo usaron, y en el caso de celecoxib el riesgo aumentó en 3,41 veces, por lo que concluyen que el uso de celecoxib en el embarazo avanzado puede aumentar el riesgo de prematuridad¹⁸.

Algunos estudios realizados con celecoxib en humanos, demuestran una transferencia mínima del fármaco en la leche materna inferior al 0,3%, por ello, su uso se considera seguro durante la lactancia¹⁷, aunque algunas guías lo contraindican¹².

Los datos de fertilidad masculina en inhibidores de COX-2 son limitados y hacen referencia a los anteriores del uso con AINE. Mientras que, en la fertilidad femenina, al igual que con los AINE clásicos, debido a

la alteración en la ruptura de los folículos ováricos se ha asociado con infertilidad reversible, por lo que se recomienda evitar su uso en las mujeres que intenten concebir¹².

Immunomoduladores (tabla 2)

Aminosalicilatos

Con los aminosalicilatos, mesalazina y sulfasalazina (SSZ), no se han descrito efectos adversos y se consideran de riesgo bajo en el embarazo. La SSZ tiene efectos antifolicos, por lo que se recomienda no exceder dosis de 2 g/día e indicar un suplemento de ácido fólico en el período prenatal y durante todo el embarazo. Pueden usarse durante la lactancia materna debido a que la cantidad que se excreta en la leche materna es muy pequeña, pero se recomienda usar con precaución ya que se han descrito casos de sangre en heces¹⁹, diarrea en los lactantes e ictericia en el recién nacido^{10,20}.

Se ha observado oligospermia reversible, astenozoospermia y teratozoospermia en los hombres tratados con SSZ, por lo que se recomienda su suspensión antes de la concepción^{21,22}.

Tiopurinas

En los animales, a dosis similares a la de los humanos, el tratamiento materno con azatioprina (AZA) o mercaptopurina (6-MP) durante el embarazo es claramente teratogénico, pero la información en los humanos es limitada. Debido a que inhiben la síntesis de ácidos nucleicos, es posible que el tratamiento con estos medicamentos interfiera con la replicación del ADN en las células germinales²³.

En el registro PIANO (*Pregnancy Inflammatory bowel disease And Neonatal Outcomes*), se estudió el efecto de la exposición a tiopurinas y anti-TNF, desde la concepción al parto, en más de 1.000 mujeres. El uso de tiopurinas o anti-TNF no se asoció a anomalías congénitas o complicaciones del embarazo, no obstante, hubo un aumento significativo en las infecciones infantiles tardías a los 9 y 12 meses de edad entre los 107 bebés expuestos a tiopurina combinada con anti-TNF (RR 1,50; IC 95%, 1,08–2,09)²⁴. Debido al potencial de infecciones infantiles tardías podría considerarse suspender la tiopurina después de la concepción²⁵.

En las mujeres con enfermedad inflamatoria intestinal en tratamiento con tiopurinas, se vio un mayor riesgo de malformaciones congénitas en comparación con las mujeres sanas (RR 1,45; IC 95%: 1,07 a 1,96; p = 0,02), sin embargo, no lo hubo en comparación con los controles de la enfermedad (RR 1,37; IC 95%: 0,92 a 2,05; p = 0,1)²⁶. Aunque la mayoría de la bibliografía existente se decanta por no recomendar la administración de tiopurinas a pacientes embarazadas^{10,25,28,29,35}, estos datos brindan soporte para su uso en las pacientes con alto riesgo de recaída^{27,28}.

Se ha detectado la presencia de 6-MP en el calostro y en la leche materna de las mujeres que recibían tratamiento con AZA. En caso de lactancia materna, se recomienda esperar 4 horas tras la última dosis, debido a que el pico de 6-MP en la leche ocurre dentro de las primeras 4 horas tras la ingesta³⁰.

Aunque se han notificado casos de anomalías congénitas de padres tratados con AZA o 6-MP³¹, en el metaanálisis de Akbari³², la exposición paterna a tiopurinas en el momento de la concepción no se asoció con anomalías congénitas de forma significativa, siendo el OR combinado de 1,87 (IC 95%, 0,67 a 5,25).

Corticoides

La hidrocortisona, cortisona, prednisolona y metilprednisolona se inactivan en la placenta por lo que su uso es seguro para el feto. Aunque la prednisolona no presenta un riesgo teratogénico en los humanos a dosis terapéuticas, se recomienda evitar en el primer trimestre dosis altas (1–2 mg/kg) por riesgo de hendidura palatina³³. Dosis mayores de 20 mg/día pueden provocar la hipoplasia de las suprarrenales en el feto con insuficiencia suprarrenal transitoria tras el parto. Dosis superiores a 5–10 mg/día de prednisolona se asocian a mayor riesgo de diabetes

gestacional, hipertensión arterial, edema, ruptura prematura de la membrana y osteoporosis y el uso crónico provoca una supresión de la producción de la hormona adrenocorticotropa (ACTH).

Los corticoides se pueden administrar durante la lactancia, se recomienda realizar la lactancia 4 horas después de la toma de la medicación, sobre todo si es superior a 20 mg de prednisolona/día^{10,34} para minimizar la exposición infantil.

Datos en hombres expuestos a prednisolona no mostraron un incremento de malformaciones debido a la exposición paterna^{15,35,34,36}.

Metotrexato

El metotrexato (MTX), categoría X por la FDA, está contraindicado durante el embarazo por su efecto teratogénico en los humanos^{25,35}, especialmente en el primer trimestre del embarazo, incluso a dosis menores a 30 mg por semana. De hecho, el efecto embrioletal es utilizado para el tratamiento del embarazo ectópico³⁷. Sin embargo, un estudio de cohortes multicéntrico prospectivo de 324 embarazadas expuestas al MTX, concluye que la incidencia de aborto espontáneo y el riesgo de defectos congénitos fue mayor en el grupo de expuestos posconcepción respecto al grupo comparado no expuesto al fármaco; mientras que entre las 136 embarazadas expuestas al MTX preconcepción no se detectó mayor riesgo^{38,39}.

Se excreta en la leche materna y la larga vida media del MTX provoca su acumulación en los tejidos de los lactantes, es por eso que su uso en lactancia se encuentra contraindicado¹⁰.

Ciclosporina A y tacrólimus

La ciclosporina A (CsA) atraviesa la barrera placentaria y puede alcanzar concentraciones en sangre fetal de hasta el 50% de la concentración en la sangre materna⁴⁰. La FDA lo clasifica como riesgo X, aun así, no se han comunicado efectos teratogénicos en los humanos.

No se ha demostrado un impacto negativo en la fertilidad masculina y femenina de los pacientes en tratamiento con CsA^{4,15,41,42}. En varias cohortes, de 19, 26 y 212 hombres en tratamiento con CsA encontraron diferencias entre la motilidad y la forma asociadas a una mayor dosis, y un espermatograma normal a los 2 años tras el trasplante, considerándose ese intervalo recomendable para la concepción^{15,43,44}. Tampoco se detectaron incrementos en las malformaciones congénitas en los niños gestados de padres expuestos a CsA⁴⁴. Se puede concluir que las dosis inferiores a 2 mg/kg/día de CsA no parecen tener un efecto negativo en la fertilidad masculina, ni la exposición paterna producir daño fetal^{15,43,44}.

En el caso de tacrólimus, los datos disponibles no muestran ninguna evidencia de un aumento del riesgo en el embarazo comparado con otros inmunosupresores. Sin embargo, se han notificado casos de abortos espontáneos, por lo que, se pueden considerar otras alternativas más seguras^{25,27,29}.

Micofenolato de mofetilo

El ácido micofenólico es un agente teratogénico y no debe utilizarse durante el embarazo⁴⁵. Los resultados de un estudio europeo multicéntrico de cohortes prospectivo, con 57 embarazos con exposición al micofenolato de mofetilo (MMF) identificó una incidencia acumulada del 45% de abortos espontáneos y 26% de riesgo de malformaciones congénitas graves⁴⁶. Se recomienda suspender el tratamiento 6 semanas antes de la concepción^{10,27,47}.

Está contraindicado durante el periodo de lactancia materna, debido al riesgo potencial de reacciones adversas graves al MMF en los niños lactantes^{10,27,47}.

Datos de 3 estudios basados en el registro de embarazos después de la exposición paterna a los derivados de MMF no muestran un incremento en la incidencia de malformaciones congénitas en niños de padres expuestos comparados con controles y con la población general⁴⁸. Aun así, se recomienda que suspendan la medicación 3 meses antes de intentar la concepción¹⁰.

Tabla 2
Inmunomoduladores

	Estudios	Embarazo	Lactancia	Exposición paterna/ fertilidad	¿Cuándo suspender el tratamiento?
<i>Aminosalicilatos</i>	Koh 2019 ¹⁰ Rahimi 2008 ²⁰ Branski 1986 ¹⁹ Mouyis 2019 ²¹ Flint I 2016 ²²	De riesgo bajo SSZ: dosis de < 2g/día y suplemento de ácido fólico	Compatible con la lactancia	SSZ: suspender 3 meses antes de concepción (oligospermia reversible, astenozoospermia, teratozoospermia)	Seguros durante el embarazo
<i>Tiopurinas</i>	Polifka 2002 ²³ Mahadevan 2012 ²⁴ Mahadevan 2017 ²⁵ Hutson 2013 ²⁶ Puchner 2019 ²⁷ Biancone 2017 ²⁸ Cury 2012 ²⁹ Christensen 2008 ³⁰ Norgard 2004 ³¹ Akbari 2013 ³²	CONTRAINDICADO Valoración riesgo-beneficio	Evitar un periodo de 4 horas desde la ingesta materna	Compatible probablemente	Suspender 3 meses antes de la concepción en hombres y mujeres
<i>Corticoides</i>	Bae Y-SC 2012 ⁶ Flint I 2016 ²² Park-Wyllie 2000 ³³ Kavanaugh 2015 ³⁴	Utilización posiblemente segura Evitar dosis altas en primer trimestre	Compatible Lactancia 4 horas después de la toma del medicamento	Compatible No altera la fertilidad masculina, ni femenina	
<i>Metotrexato</i>	Koh 2019 ¹⁰ Micu 2018 ¹⁵ Mahadevan 2012 ²⁴ McConell 2016 ³⁵ Zakhem 2019 ³⁶ Nurmohamed 2011 ³⁷ Weber-Schoendorfer ^{38,39}	CONTRAINDICADO	CONTRAINDICADO	No parece mayor riesgo de malformaciones congénitas	Mujer: suspender 3-6 meses antes y añadir ácido fólico Hombre: suspender 3 meses antes
<i>Ciclosporina A</i>	Rademarker 2018 ⁴ Koh 2019 ¹⁰ Micu 2018 ¹⁵ Puchner 2019 ²⁷ Petri 2003 ⁴⁰ Leroy 2015 ⁴¹ Haberman 1991 ⁴² Georgiou 2016 ⁴³ Xu 2011 ⁴⁴	Valoración riesgo-beneficio	La CsA pasa a la leche materna. Recomendaciones a favor y en contra Considerar el contenido en etanol de algunas presentaciones	Dosis inferiores a 2 mg/kg/ día de CsA (para evitar la astenoteratozoospermia y en exposición paterna)	
<i>Tacrolimus</i>	Micu 2018 ¹⁵ Mahadevan 2017 ²⁵ Puchner 2019 ²⁷ Cury 2012 ²⁹ Georgiou 2016 ⁴³	Valoración riesgo-beneficio	Compatible	Menor volumen y motilidad del esperma Sin datos concluyentes que contraindiquen la exposición paterna	
<i>Micofenolato de mofetilo</i>	Koh 2019 ¹⁰ Puchner 2019 ²⁷ Coscia 2015 ⁴⁵ Hoeltzenbein 2016 ⁴⁶ Skorpen 2016 ⁴⁷ Midtvedt 2017 ⁴⁸	CONTRAINDICADO	CONTRAINDICADO	Suspender 3 meses antes de intentar la concepción	6 semanas antes de la concepción
<i>Hidroxicloroquina</i>	Flint II 2016 ¹² Micu 2018 ¹⁵ Kavanaugh 2015 ³⁴ Motta 2005 ⁴⁹ Levy 2001 ⁵⁰ Osadchy 2011 ⁵¹	Compatible	Compatible	Compatible	No necesario suspender el tratamiento ante planificación de embarazo
<i>Leftunomida</i>	Cassina 2012 ⁵² Warnke 2013 ⁵³ Chambers 2010 ⁵⁴ Brent 2001 ⁵⁵	CONTRAINDICADO	CONTRAINDICADO	Suspender 3 meses antes de intentar la concepción	Suspender cuando se planifique el embarazo y realizar lavado con colestiramina o carbón activo
<i>Acitretina</i>	Koh 2019 ¹⁰ Picardo 2019 ⁵⁶ Millsop 2013 ⁵⁷	CONTRAINDICADO	CONTRAINDICADO	Compatible	Contraíndicada en el embarazo (riesgos hasta 3 años después del tratamiento)
<i>Apremilast</i>	Rademarker 2018 ⁴ Micu 2018 ¹⁵	CONTRAINDICADO	CONTRAINDICADO	No datos fertilidad (no efecto en animales)	Suspender 2 días antes de la concepción
<i>Tofacitinib</i>	Micu 2018 ¹⁵ Skorpen 2016 ⁴⁷ Picardo 2019 ⁵⁶ Clowse 2016 ⁵⁸	CONTRAINDICADO	CONTRAINDICADO	Altera la fertilidad en ratas hembra, pero no en ratas macho	En mujeres en edad fértil, se recomiendan métodos anticonceptivos durante y hasta al menos 4-8 semanas después del tratamiento
<i>Baricitinib</i>	Gerosa 2018 ⁵⁹	CONTRAINDICADO	CONTRAINDICADO	Estudios en animales: no afecta la espermatogénesis, pero sí la fertilidad femenina	Se recomienda un anticonceptivo eficaz durante y por lo menos una semana después del tratamiento

SSZ: sulfasalazina.

Hidroxicloroquina

La hidroxicloroquina (HCQ) es el antipalúdico de elección en las mujeres con deseo de embarazo y enfermedad reumática²². Un estudio observacional prospectivo con 40 bebés nacidos de madres afectadas por enfermedades reumáticas y tratadas con HCQ no encontró relación con las malformaciones congénitas o las infecciones neonatales y determinó que el parto prematuro fue la principal complicación (20,5%), pudiendo estar relacionada con la enfermedad reumática materna⁴⁹.

Los resultados del estudio de HCQ doble ciego y controlado con placebo, no revelaron anomalías congénitas, ni tampoco una alteración neurooftalmológica y auditiva a los 1,5-3 años de edad de los niños nacidos⁵⁰. Tampoco mostró evidencia de toxicidad ocular fetal una revisión sistemática que incluyó 12 estudios con un total de 588 nacidos vivos de madres tratadas con cloroquina o HCQ durante el embarazo⁵¹.

La HCQ atraviesa la placenta siendo la concentración en la sangre del cordón umbilical aproximadamente igual a la materna, mientras que la excreción en la leche materna es muy baja (< 0,2 mg/kg/día), siendo compatible con la lactancia materna²².

Leflunomida

La leflunomida y su metabolito activo, la teriflunomida, provocan graves defectos natales y existen casos publicados de malformaciones en los niños nacidos de madres expuestas a leflunomida durante el embarazo⁵².

En caso de exposición, la eliminación de la teriflunomida se puede acelerar mediante la administración de colestiramina y alternativamente carbón activo^{34,41,53}. En un estudio en mujeres con AR que quedaron embarazadas durante el tratamiento con leflunomida y fueron tratadas con colestiramina, la tasa de malformaciones fue similar al 3-4% esperado en la población en general^{54,55}.

Se desconoce si se excreta en la leche materna, aunque sí lo hace en animales y su uso está contraindicado por el riesgo elevado de efectos secundarios en el lactante^{10,34}.

Acitretina

Este medicamento es teratogénico y embriotóxico en los animales, por lo que su uso se encuentra contraindicado en el embarazo y en lactancia materna^{10,56}. No parece afectar a la fertilidad masculina⁵⁷ y los estudios postautorización del fármaco indican ausencia de riesgo reproductivo⁵⁶.

Apremilast

Su uso durante el embarazo y la lactancia está contraindicado. Entre los efectos del apremilast sobre el embarazo se incluyeron: pérdida embriofetal en los animales, disminución del peso fetal y retraso en la osificación en ratones a dosis superiores a la dosis máxima humana actualmente recomendada. No se observaron dichos efectos cuando la exposición en los animales fue a dosis 1,3 veces la exposición clínica⁴.

Inhibidores de la JAK: tofacitinib y baricitinib

Los datos en los humanos son escasos y confusos debido al uso frecuente concomitante con el MTX. Se ha demostrado que tofacitinib es teratogénico en ratas y conejos, y afecta al parto y al desarrollo peri y posnatal.

Los resultados de las bases de datos de seguridad clínica de tofacitinib y de estudios poscomercialización en AR, así como informes de eventos adversos, reveló que, de los 47 embarazos, hubo un nacimiento de un bebé con una anomalía congénita y 7 abortos espontáneos, 3 de ellos en combinación con MTX⁵⁸.

Se desconoce si tofacitinib se excreta en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en los lactantes ya que el bajo peso molecular de la molécula de tofacitinib podría facilitar su paso a la leche materna. Como medida de precaución, está contraindicado su uso durante la lactancia^{47,56}.

No hay datos suficientes sobre el uso de baricitinib en las mujeres embarazadas y si se excreta en la leche materna. Los estudios en animales han mostrado toxicidad, siendo teratogénico en ratas y conejos debido a que afecta al desarrollo óseo en el útero a dosis elevadas, así como la excreción del baricitinib en la leche materna. No se puede excluir un riesgo en el feto o recién nacido, por lo que, en general, está contraindicado durante el embarazo y la lactancia⁵⁹.

Terapia biológica (tabla 3)

Los primeros biológicos en aparecer fueron los anti-TNF, debido a su mayor experiencia de uso, son de preferencia frente a los nuevos anticuerpos de dianas terapéuticas como interleukina (IL) 12, IL-17 o IL-23.

Adalimumab

Al igual que otros anti-TNF, el adalimumab es considerado como categoría B en el embarazo. En un registro de 500 mujeres embarazadas, no se demostró evidencia de embriotoxicidad, teratogenicidad y abortos espontáneos⁶⁰. En otros estudios posteriores en las mujeres con AR o la enfermedad de Crohn, el riesgo relativo de defectos congénitos o de abortos espontáneos no fue mayor en el grupo de los expuestos a adalimumab, pero presentaron un riesgo mayor de parto prematuro respecto a las mujeres sanas independientemente de la exposición a adalimumab^{61,62}.

Debido al mayor paso transplacentario en el segundo y tercer trimestre, el tratamiento con anti-TNF durante todo el embarazo podría llevar a una inmunosupresión neonatal con un riesgo aumentado de infecciones, es por ello que la vacunación con vacunas vivas debería evitarse al menos en los 6 primeros meses⁶³ o suspender el tratamiento con adalimumab entre la semana 20-24 de gestación^{22,47}.

Se excreta a través de la leche materna en concentraciones muy bajas y por vía oral, la IgG se somete a proteólisis intestinal y tiene una biodisponibilidad escasa, por lo que puede utilizarse durante la lactancia, ya que los casos notificados no muestran efectos adversos en los niños⁷.

Un estudio reciente analizó el semen de 14 pacientes expuestos al fármaco, sin influencia en la fertilidad masculina ni daño en su descendencia¹⁵, ni efectos relevantes ni negativos sobre la fertilidad⁶⁴.

Etanercept

Existen varios estudios de cohortes y caso control de más de 300 mujeres embarazadas sin observarse aumento en el riesgo de defectos congénitos importantes⁴⁷, aunque se ha descrito el caso de un niño con enfermedad de Vater tras el uso de etanercept durante el embarazo⁶⁵. En 138 mujeres expuestas a etanercept, se produjeron 6 abortos espontáneos y 2 interrupciones (una anomalía cardíaca y un síndrome de Turner), y 130 nacimientos sin patrón de malformaciones⁹³.

Se ha notificado que etanercept se excreta en la leche materna tras la administración subcutánea. En las guías mencionadas anteriormente se sugiere que es compatible con la lactancia^{22,47}. Según una revisión reciente de anti-TNF, etanercept no parece influir en la fertilidad masculina ni dañar su descendencia⁶⁶.

Infliximab

Es un anticuerpo monoclonal IgG1 contra el TNF. En 260 mujeres incluidas en el registro PIANO y expuestas a infliximab durante el embarazo, no se detectó un aumento de anomalías congénitas comparado con un grupo control⁶⁷. A partir de la semana 30 de gestación, los niveles medios de infliximab permanecen detectables hasta los 6 meses y alcanzan unos niveles del 160% de los de la madre⁶⁸.

Se excreta en la leche y se recomienda evitar la lactancia durante al menos 6 meses después del tratamiento, aunque en el registro PIANO no se encontró riesgo de infección o retraso en el crecimiento en los

Tabla 3
Terapias biológicas

	Estudios	Embarazo	Lactancia	Exposición paterna	¿Cuándo suspender el tratamiento?
<i>Adalimumab</i>	Micu 2018 ¹⁵ Flint I 2016 ²² Grunewald 2015 ⁶⁰ Chambers 2010 ⁶¹ Burmester 2017 ⁶² Pottinger 2018 ⁶³ Heppt 2017 ⁶⁴	Categoría B en el embarazo. Segura en el 1er trimestre	Compatible	Compatible No hay influencia en fertilidad	Suspender entre 20 y 24 semanas de embarazo o evitar vacunas vivas los 6 primeros meses
<i>Etanercept</i>	Carter 2006 ⁶⁵ Mahadevan 2017 ²⁵ Flint I 2016 ²² Clark 2010 ⁶⁶	Bajo riesgo en 1er y 2do trimestre	Compatible	Compatible No influencia en fertilidad	Suspender a 24–32 semanas del embarazo (t1/2 70 h)
<i>Infliximab</i>	Flint I 2016 ²² Mahadevan 2017 ²⁵ Nielsen 2013 ⁶⁷ Ostensen 2014 ⁶⁸ Matro 2015 ⁶⁹ Paschou 2009 ⁷⁰ Perdichizzi 2007 ⁷¹ Villiger 2010 ⁷²	Bajo riesgo y compatible en el 1er y 2do trimestre	Compatible/evitar	Compatible	Suspender entre la semana 16-20 de gestación (t1/2 8-9.5 días)
<i>Certolizumab</i>	Micu 2018 ¹⁵ Flint I 2016 ²² Clowse 2016 ⁷³ Cohen 2016 ⁷⁴	Fármaco de elección en el embarazo	Compatible	Compatible	Seguro a lo largo del embarazo
<i>Golimumab</i>	Micu 2018 ¹⁵ Flint I 2016 ²² Matro 2015 ⁶⁹	Sin datos. Probablemente segura en el 1er trimestre	Poco probable excreción en leche materna	Compatible No datos en fertilidad	
<i>Anakinra</i>	Micu 2018 ¹⁵ Flint I 2016 ²² Ostensen 2014 ⁷⁵ Fischer-Betz 2011 ⁷⁶ Chang 2014 ⁷⁷ Youngstein 2017 ⁷⁸	Valoración riesgo-beneficio	Sin datos. No se recomienda	Sin datos en fertilidad	No necesaria la discontinuación antes de la concepción por su vida media corta (t1/2 4-6 h)
<i>Abatacept</i>	Flint I 2016 ²² Pham 2012 ⁷⁹ Kumar 2015 ⁸⁰	No se recomienda	Sin datos. No se recomienda	Sin datos	Métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y hasta 14 semanas después de la última dosis
<i>Tocilizumab</i>	Micu 2018 ¹⁵ Skorpen 2016 ⁴⁷ Hoeltzenbein 2012 ⁸¹ Sakurai 2012 ⁸²	CONTRAINDICADO	Sin datos	No sugiere un efecto relevante	Suspender 3 meses antes de la concepción en mujeres y hombres
<i>Rituximab</i>	Koh 2019 ¹⁰ Butler 2014 ⁷ Micu 2018 ¹⁵ Skorpen 2016 ⁴⁷ Ostensen 2014 ⁶⁸ Chakravarty 2011 ⁸³ Klink 2008 ⁸⁴ Owczarek 2020 ⁸⁵	Valoración beneficio/riesgo	No se recomienda la lactancia ni durante los 12 meses siguientes	No parece que afecte a la fertilidad	Métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y hasta 6-12 meses después del tratamiento
<i>Ustekinumab</i>	Koh 2019 ¹⁰ Micu 2018 ¹⁵ Flint I 2016 ²² Mahadevan 2017 ²⁵ Skorpen 2016 ⁴⁷ Owczarek 2020 ⁸⁵ Schaufelberg 2014 ⁸⁶	Es preferible evitar su uso en el embarazo	No se recomienda (hasta 15 semanas después del tratamiento)	Sin datos de fertilidad Compatible con exposición paterna	Se recomienda usar métodos anticonceptivos hasta 15 semanas después del tratamiento Posiblemente seguro hasta 8-10 semanas antes del parto
<i>Vedolizumab</i>	Mahadevan 2017 ²⁵ Wieringa 2018 ⁸⁷ Moens 2020 ⁸⁸ Julsgaard 2018 ⁸⁹	Es preferible evitar su uso en el embarazo	Se considera seguro, pero se requieren más estudios	Sin datos	Métodos anticonceptivos al menos durante 18 semanas después de la última dosis Posiblemente seguro hasta la semana 30-32
<i>Risankizumab</i>	Owczarek 2020 ⁸⁵	Es preferible evitar su uso en el embarazo	Se debe decidir si interrumpir según valoración individual	Compatible No afecta la fertilidad en los monos	Métodos anticonceptivos efectivos hasta al menos 21 semanas después del tratamiento
<i>Secukinumab</i>	Koh 2019 ¹⁰ Flint I 2016 ²² Warren 2018 ⁹⁰	Sin datos Posiblemente seguro durante el primer trimestre de embarazo	Se desconoce si se excreta. No se recomienda su uso durante la lactancia y hasta 20 semanas después	Compatible No afecta la fertilidad en los animales	Método anticonceptivo al menos 20 semanas después del tratamiento
<i>Ixekizumab</i>	Rademarker 2018 ⁴ Irani 2015 ⁹¹	Sin datos. Es preferible evitar su uso en el embarazo	Sin datos	No afecta la fertilidad en animales	Método anticonceptivo efectivo hasta 9-10 semanas después del tratamiento
<i>Tildrakizumab</i>	Haycraft 2020 ⁹²	Es preferible evitar su uso en el embarazo	Sin datos de excreción en la leche materna. Es preferible evitarlo	Compatible No afecta la fertilidad en los animales	Método anticonceptivo efectivo hasta al menos 17 semanas tras finalizar el tratamiento Evitar vacunas vivas hasta 17 semanas después del tratamiento

t1/2: tiempo de vida media

niños, cuyas madres estaban en tratamiento con tiopurinas o anti-TNF⁶⁹ y hay guías que lo consideran compatible.

Una serie discreta de casos describe que infliximab no afecta a la fertilidad masculina ni femenina, no siendo genotóxico ni embriotóxico⁷⁰, aunque datos in vitro muestran un descenso en la motilidad e integridad del espermatozoides^{71,72}.

Certolizumab

Es el fármaco biológico de elección en el embarazo disponiendo de un registro de 1.137 pacientes en los que no se evidencia teratogenicidad o incremento del riesgo de muerte fetal⁷³. Su semivida de eliminación es de 14 días, pero al no disponer de región Fc, no atraviesa la placenta y las guías recomiendan mantener el tratamiento durante todo el embarazo^{22,47}.

Ha demostrado una mínima transferencia del plasma materno a la leche por lo que puede administrarse durante la lactancia⁷⁴. Y en relación a la fertilidad masculina, datos de un ensayo clínico en 20 varones sanos muestran que certolizumab no presenta efectos negativos en la calidad y resto de propiedades del semen comparado con un placebo¹⁵.

Anakinra

Anakinra, inhibidor de la IL 1 α e IL 1 β , a pesar de su detección en el líquido amniótico, en estudios en animales no mostró efectos negativos en el feto incluso a dosis 100 veces superiores a las terapéuticas⁷⁵. Existen series de casos publicados que describen algún aborto espontáneo y 2 nacimientos con anomalías congénitas^{76–78}. En general, no se recomienda continuar durante el embarazo^{22,47} y tampoco en lactancia por falta de datos.

Abatacept

En estudios en animales, el abatacept atraviesa la placenta, alcanzando concentraciones fetales de 1,7–2,4 veces más bajas que en suero materno. No ha demostrado teratogenicidad en ratones a dosis hasta 30 veces superiores a las utilizadas en los humanos⁷⁹. En un estudio reciente en 151 embarazos expuestos a abatacept, se produjeron 86 nacimientos, 40 abortos espontáneos y 19 electivos, habiendo recibido MTX concomitante el 51,3%. Siete de los niños nacidos vivos presentaron anomalías congénitas y de ellos, 3 estuvieron expuestos a otras medicaciones concomitantes teratogénicas como micofenolato y leflunomida⁸⁰.

Tocilizumab

Tocilizumab es un anticuerpo monoclonal inhibidor de los receptores de IL-6. En las mujeres en tratamiento concomitante con MTX, se observó un alto grado de abortos, pero no de malformaciones congénitas⁴⁷. Por falta de datos, no se recomienda el uso de tocilizumab durante el embarazo, ni en la lactancia⁸¹.

Los datos no clínicos disponibles no sugieren un efecto sobre la fertilidad femenina durante el tratamiento con tocilizumab⁸² y en relación a la fertilidad masculina, en animales se estudiaron dosis hasta 10 veces superiores a las empleadas en los humanos y no hubo alteraciones. Tampoco se registraron malformaciones congénitas en 22 embarazadas de padres expuestos¹⁵.

Rituximab

Es un anticuerpo monoclonal que se une específicamente al antígeno CD20 de los linfocitos B. No se han determinado los niveles de linfocitos B en recién nacidos de madres expuestas a rituximab, sin embargo, se han notificado depleción transitoria de células B y linfocitopenia en algunos niños nacidos de madres expuestas a rituximab durante el embarazo⁴⁷.

La exposición previa al embarazo y durante el primer trimestre parece no exponer al feto a un riesgo excesivo⁸³, aunque se han registrado datos de linfopenia transitoria o neutropenia. Durante el segundo y tercer trimestre de embarazo, produce depleción de células

B en el feto, que se recupera a lo largo de los 6 primeros meses de vida⁷⁵. Los estudios revelan un incremento de abortos, se desconoce si relacionados directamente por la exposición al fármaco o la propia enfermedad, pero no de malformaciones congénitas^{47,83}.

Se desconoce si el rituximab se excreta en la leche materna⁴⁷. Sin embargo, teniendo en cuenta que la IgG materna se excreta en la leche, las mujeres no deben dar el pecho a sus hijos durante el tratamiento con rituximab ni durante los 12 meses siguientes^[7].

Los niños expuestos durante el embarazo al tratamiento materno con rituximab mostraron una respuesta normal a la vacunación, sin embargo, debido a los pocos datos disponibles, se recomienda precaución^{75,84}.

Ustekinumab

Anticuerpo monoclonal IgG1 que inhibe las citoquinas IL-12 e IL-23. Aunque los estudios en animales no muestran efectos dañinos sobre el embarazo, desarrollo embrional/fetal, parto o desarrollo posnatal, no existen datos suficientes sobre la utilización de ustekinumab en las mujeres embarazadas y es preferible evitarlo^{10,85}. Se han notificado 26 casos de mujeres embarazadas expuestas a ustekinumab, detectándose 5 abortos espontáneos (19%), un porcentaje similar al de la población en general⁸⁶. Otras revisiones consideran a ustekinumab como posiblemente seguro, recomendándolo incluso hasta 8–10 semanas antes del parto²⁵.

Vedolizumab

Anticuerpo monoclonal que actúa como antagonista de los receptores de integrina $\alpha 4\beta 7$, que se expresa mayoritariamente en los linfocitos T colaboradores que migran al intestino.

Una serie de casos de 24 mujeres en tratamiento con vedolizumab provocó el nacimiento de 12 bebés vivos, 4 abortos espontáneos, 5 abortos selectivos y una anomalía congénita⁹⁴. A pesar de que su vida media es 3 veces superior a la del infliximab (25 días), los niveles en recién nacidos fueron inferiores a los maternos en 7 embarazos expuestos al tratamiento⁸⁷.

En el estudio europeo observacional caso-control retrospectivo CONCEIVE en mujeres con EII embarazadas, 79 expuestas a vedolizumab, frente al grupo control de 186 expuestas a anti-TNF y 184 no expuestas, no se encontraron diferencias significativas en la tasa de aborto espontáneo entre los grupos vedolizumab y anti-TNF, ni entre vedolizumab y no expuestas. En los recién nacidos la media de edad gestacional, el peso y la prematuridad fue similar entre los grupos, incluso la corregida por la actividad de la enfermedad durante el embarazo. Tampoco hubo diferencias en anomalías congénitas, ni se detectaron malignidades al año del nacimiento, aunque probablemente sean necesarios más estudios prospectivos para confirmar estos datos⁸⁸.

Se ha detectado vedolizumab en la leche materna con un pico menor al 1% de las concentraciones séricas^{89,95}. Por ello se considera seguro, pero se requieren más estudios que evalúen la influencia sobre el sistema inmune de los lactantes²⁵.

Secukinumab

Secukinumab es un anticuerpo de tipo IgG1/ κ monoclonal, íntegramente humano, que inhibe la IL-17A. No se dispone de datos suficientes sobre el uso de secukinumab en las mujeres embarazadas. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales en el embarazo, el desarrollo embrionario o fetal, el parto o el desarrollo posnatal.

Se analizaron los registros que incluían 238 casos de mujeres expuestas y 54 casos con exposición paterna. La mayoría de las pacientes suspendieron el tratamiento con secukinumab en el primer trimestre de embarazo. La tasa de aborto espontáneo fue de 10,3% y hubo 3 casos de anomalías congénitas, en línea con la tasa en la población en general⁹⁰.

Ixekizumab

Ixekizumab es un anticuerpo monoclonal de tipo IgG4 que inhibe la IL-17A. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales en el embarazo, el desarrollo embrionario o fetal, el parto o el desarrollo postnatal. No se dispone de datos suficientes sobre el uso de ixekizumab en las mujeres embarazadas y se recomienda evitar su uso⁴, aunque al tratarse de un anticuerpo IgG4 se supone que el paso a través de placenta es menor que con otros anticuerpos monoclonales con estructura IgG1⁹¹.

Se desconoce si ixekizumab se excreta en la leche materna o se absorbe tras la ingestión. Al ser una proteína de gran peso molecular se cree que no se absorbe tras las primeras semanas posparto^{4,86}.

Tildrakizumab

Tildrakizumab es un anticuerpo monoclonal de tipo IgG1/κ humanizado que inhibe la IL-23. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales en la reproducción y los datos en las mujeres embarazadas son limitados. En los ensayos clínicos con tildrakizumab de mujeres que se quedaron embarazadas no se evidenció un incremento en las tasas de abortos espontáneos ni se notificaron anomalías congénitas⁹².

Se desconoce si el tildrakizumab se excreta en la leche materna. Tampoco se dispone de datos sobre la respuesta a las vacunas de microorganismos vivos, por lo que se recomienda evitarlos durante el tratamiento ni durante al menos las 17 semanas posteriores⁸⁵.

Discusión

La información sintetizada en esta revisión pretende actualizar la evidencia existente y ser de utilidad para un adecuado consejo a las mujeres y los hombres con deseo gestacional, así como, para tomar la mejor de las decisiones en caso de embarazo accidental.

Son medicamentos teratogénos a evitar durante el embarazo los retinoides, la terapia PUVA, los inhibidores de la COX, tiopurinas, MTX, MMF, la leflunomida y la acitretina. La falta de datos haría desaconsejable el uso de los inhibidores de la JAK, apremilast; mientras que el paracetamol, la hidroxycloloquina y los corticoides serían relativamente seguros. En cambio, un estudio prospectivo reciente (registro PIANO), indica la importancia de controlar la actividad de la enfermedad antes y durante el embarazo con tratamientos libres de corticoides, debido a un riesgo aumentado de parto prematuro e infecciones serias a los 9 y 12 meses tras su uso en el segundo y/o tercer trimestre en pacientes con EII⁹⁶.

Los anti-TNF se consideran de bajo riesgo en el primer y segundo trimestre del embarazo, siendo el certolizumab el fármaco de elección durante todo el embarazo y la lactancia. Recientemente un metaanálisis en pacientes con EII, encuentra que la actividad de la enfermedad se relaciona con una mayor incidencia de partos prematuros, peso bajo al nacer y pequeños para la edad gestacional. Mientras que el uso de anti-TNF durante el embarazo se asocia con una incidencia mayor de ingreso en cuidados intensivos y bajo peso al nacer⁹⁷. Finalmente, el resto de los biológicos, por disponer de datos limitados, se deben utilizar con precaución y tras una valoración individualizada de riesgo- beneficio.

Existen limitaciones importantes asociadas a la calidad de los datos disponibles. En general son estudios de bajo poder estadístico; no ajustados por factores confusores, como puede ser la actividad de la enfermedad o el uso de concomitante de FAME; el impacto del embarazo en el curso de la enfermedad; la heterogeneidad de los estudios en cuanto a la variación de la exposición a biológicos, la definición de resultado adverso y el periodo de seguimiento. Todo ello limita la extrapolación de los hallazgos y obliga a considerar estos datos con precaución.

La ausencia de datos consistentes sobre la exposición paterna lleva a no recomendar su uso, pero esto no quiere decir que tengamos datos en contra de su utilización, y en los programas de planificación familiar el consejo gestacional también ha de incluir a los hombres con deseo de ser padres.

Es por ello que sigue siendo necesaria la continua actualización de los datos, así como el promover estudios observacionales de cohortes de pacientes embarazadas y exposición paterna, con el fin de generar más evidencia. Son básicos los registros de madres y padres expuestos a medicamentos, como el registro PIANO, registro del *British Association of Dermatologist Biologics Intervention Register*, *European Psoriasis Registry Network*, *Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry*⁹⁸, para ir generando datos de mayor calidad. Así como las guías y recomendaciones de las sociedades científicas⁹⁹ que establecen por consenso y basados en la evidencia disponible, recomendaciones de buenas prácticas, como el uso de contracepción para evitar el embarazo no planificado, consejo preconcepcional para planificar el embarazo en periodos de enfermedad estable y mientras se usa medicación compatible con el embarazo, y permitir la decisión compartida con el paciente.

Conflicto de intereses

El trabajo se ha llevado a cabo sin conflicto de intereses.

Financiación

El trabajo se ha llevado a cabo sin financiación.

Bibliografía

- Puig L, Ruiz de Morales JG, Dauden E, Luis Andreu J, Cervera R, Adán A, et al. La prevalencia de diez enfermedades inflamatorias inmunomediadas (IMID) en España. *Rev Esp Salud Pública*. 2019;93:e1–19.
- Alijotas-Reig J, Esteve-Valverde E. Pregnancy and autoimmune diseases. *Med Clin (Barc)*. 2017;148(4):161–3. doi: 10.1016/j.medcli.2016.11.008.
- Schwarz FP, Gabard B, Ruffi T. Percutaneous absorption of salicylic acid in man after topical administration of three different formulations. *Dermatology*. 1999;198(1):44–51. doi: 10.1159/000018063.
- Rademaker M, Agnew K, Andrews M, Armour K, Baker C, Foley P, et al. Psoriasis in those planning a family, pregnant or breast-feeding. The Australasian Psoriasis Collaboration. *Australas J Dermatol*. 2018;59(2):86–100. doi: 10.1111/ajd.12641.
- Hoffman MB, Farhangian M, Feldman SR. Psoriasis during pregnancy: characteristics and important management recommendations. *Expert Rev Clin Immunol*. 2015;11(6):709–20. doi: 10.1586/1744666X.2015.1037742.
- Bae YS, Van Voorhees AS, Hsu S, Korman NJ, Lebwohl MG, Young M, et al. Review of treatment options for psoriasis in pregnant or lactating women: from the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol*. 2012;67(3):459–77. doi: 10.1016/j.jaad.2011.07.039.
- Butler DC, Heller MM, Murase JE. Safety of dermatologic medications in pregnancy and lactation Part II lactation. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70(3). doi: 10.1016/j.jaad.2013.09.009 417.e1–e10.
- Bangsgaard N, Rørbye C, Skov L. Treating psoriasis during pregnancy: safety and efficacy of treatments. *Am J Clin Dermatol*. 2015;16(5):389–98. doi: 10.1007/s40257-015-0137-5.
- Pariser D. Topical corticosteroids and topical calcineurin inhibitors in the treatment of atopic dermatitis: focus on percutaneous absorption. *Am J Ther*. 2009;16(3):264–73. doi: 10.1097/MJT.0b013e31818a975c.
- Koh YP, Tian EA, Oon HH. New changes in pregnancy and lactation labelling: Review of dermatologic drugs. *Int J Womens Dermatol*. 2019;5(4):216–26. doi: 10.1016/j.ijwd.2019.05.002.
- Toda K. Is acetaminophen safe in pregnancy? *Scand J Pain*. 2017;17:445–6. doi: 10.1016/j.sjpain.2017.09.007.
- Flint J, Panchal S, Hurrell A, van de Venne M, Gayed M, Schreiber K, et al. BSR and BHPR Standards, Guidelines and Audit Working Group. BSR and BHPR guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding-Part II: analgesics and other drugs used in rheumatology practice. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55(9):1698–702. doi: 10.1093/rheumatology/kev405.
- Smeele HTW, Dolhain RJEM. Current perspectives on fertility, pregnancy and child-birth in patients with rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2019;49(3 Suppl):S32–5. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.09.010.
- Sapag Durán AM, Nasswette G. Riesgo de drogas antirreumáticas frecuentemente usadas durante el embarazo. *Rev Arg Reumatol*. 2012;23(4):62–70.
- Micu MC, Ostensen M, Villiger PM, Micu R, Ionescu R. Paternal exposure to antirheumatic drugs-what physicians should know: review of the literature. *Semin Arthritis Rheum*. 2018;48(2):343–55. doi: 10.1016/j.semarthrit.2018.01.006.
- Dathe K, Padberg S, Hultsch S, Koehler LM, Meixner K, Fietz AK, et al. Exposure to cox-2 inhibitors (coxibs) during the first trimester and pregnancy outcome: a prospective observational cohort study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2018;74(4):489–95. doi: 10.1007/s00228-017-2385-1.

17. Gardiner SJ, Doogue MP, Zhang M, Begg EJ. Quantification of infant exposure to celecoxib through breast milk. *Br J Clin Pharmacol*. 2006;61(1):101–4. doi: 10.1111/j.1365-2125.2005.02520.x.
18. Bérard A, Sheehy O, Girard S, Zhao JP, Bernatsky S. Risk of preterm birth following late pregnancy exposure to NSAIDs or COX-2 inhibitors. *Pain*. 2018;159(5):948–55. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001163.
19. Branski D, Kerem E, Gross-Kieselstein E, Hurvitz H, Litt R, Abrahamov A. Bloody diarrhea: a possible complication of sulfasalazine transferred through human breast milk. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1986;5(2):316–7.
20. Rahimi R, Nikfar S, Rezaie A, Abdollahi M. Pregnancy outcome in women with inflammatory bowel disease following exposure to 5-aminosalicylic acid drugs: a meta-analysis. *Reprod Toxicol*. 2008;25(2):271–5. doi: 10.1016/j.reprotox.2007.11.010.
21. Mouyis M, Flint JD, Giles IP. Safety of anti-rheumatic drugs in men trying to conceive: a systematic review and analysis of published evidence. *Semin Arthritis Rheum*. 2019;48(5):911–20. doi: 10.1016/j.semarthrit.2018.07.011.
22. Flint J, Panchal S, Hurrell A, van de Venne M, Gayed M, Schreiber K, et al. BSR and BHPR Standards, Guidelines and Audit Working Group. 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. doi: 10.1093/rheumatology/kev404.
23. Polifka JE, Friedman JM. Teratogen update: azathioprine and 6-mercaptopurine. *Teratology*. 2002;65(5):240–61. doi: 10.1002/tera.10043.
24. Mahadevan U, Martin CF, Sandler RS, Kane SV, Dubinsky M, Lewis JD, et al. PIANO: a 1000 patient prospective registry of pregnancy outcomes in women with IBD exposed to immunomodulators and biologic therapy [abstract]. *Gastroenterology*. 2012;142(Suppl 1):S149. doi: 10.1016/S0016-5085(12)60561-7.
25. Mahadevan U, McConnell RA, Chambers CD. Drug safety and risk of adverse outcomes for pregnant patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2017;152(2):451–62. doi: 10.1053/j.gastro.2016.10.013.
26. Hutson JR, Matlow JN, Moretti ME, Koren G. The fetal safety of thiopurines for the treatment of inflammatory bowel disease in pregnancy. *J Obstet Gynaecol*. 2013;33(1):1–8. doi: 10.3109/01443615.2012.716106.
27. Puchner A, Groochenig HP, Sautner J, Helmy-Bader Y, Juch H, Reinisch S, et al. Immunosuppressives and biologics during pregnancy and lactation: a consensus report issued by the Austrian Societies of Gastroenterology and Hepatology and Rheumatology and Rehabilitation. *Wien Klin Wochenschr*. 2019;131(1):29–44. doi: 10.1007/s00508-019-1448-y.
28. Biancone L, Annesse V, Ardizzone S, Armuzzi A, Calabrese E, Caprioli F, et al. Safety of treatments for inflammatory bowel disease: clinical practice guidelines of the Italian Group for the Study of Inflammatory Bowel Disease (IG-IBD). *Dig Liver Dis*. 2017;49(4):338–58. doi: 10.1016/j.jidd.2017.01.141.
29. Cury DB, Moss AC. Treatment of Crohn's disease in pregnant women: drug and multidisciplinary approaches. *World J Gastroenterol*. 2014;20(27):8790–5. doi: 10.3748/wjg.v20.i27.8790.
30. Christensen LA, Dahlerup JF, Nielsen MJ, Fallingborg JF, Schmiegelow K. Azathioprine treatment during lactation. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;28(10):1209–13. doi: 10.1111/j.1365-2036.2008.03843.x.
31. Norgard B, Pedersen L, Jacobsen J, Rasmussen SN, Sorensen HT. The risk of congenital abnormalities in children fathered by men treated with azathioprine or mercaptopurine before conception. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;19(6):679–85. doi: 10.1111/j.1365-2036.2004.01889.x.
32. Akbari M, Shah S, Velayos FS, Mahadevan U, Cheifetz AS. Systematic review and meta-analysis on the effects of thiopurines on birth outcomes from female and male patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19(1):15–22. doi: 10.1002/ibd.22948.
33. Park-Wyllie L, Mazzotta P, Pastuszak A, Moretti ME, Beique L, Hunnisset L, et al. Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: prospective cohort study and meta-analysis of epidemiological studies. *Teratology*. 2000;62(6):385–92. doi: 10.1002/1096-9926(200012)62:6<385::AID-TERA5>3.0.CO;2-Z.
34. Kavanaugh A, Cush JJ, Ahmed MS, Bermas BL, Chakravarty E, Chambers C, et al. Proceedings from the American College of Rheumatology Reproductive Health Summit: the management of fertility, pregnancy, and lactation in women with autoimmune and systemic inflammatory diseases. *Arthritis Care Res*. 2015;67(3):313–25. doi: 10.1002/acr.22516.
35. McConnell RA, Mahadevan U. Pregnancy and the patient with inflammatory Bowel disease fertility, treatment, delivery, and complications. *Gastroenterol Clin N Am*. 2016;45(2):285–301. doi: 10.1016/j.gtc.2016.02.006.
36. Zakhem GA, Motosko CC, Mu EW, Ho RS. Infertility and teratogenicity after paternal exposure to systemic dermatologic medications: a systematic review. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(4):957–69. doi: 10.1016/j.jaad.2018.09.031.
37. Nurmohamed L, Moretti ME, Schechter T, Einarson A, Johnson D, Lavigne SV, et al. Outcome following high-dose methotrexate in pregnancies misdiagnosed as ectopic. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;205(6). doi: 10.1016/j.ajog.2011.07.002.533.e1-e3.
38. Weber-Schoendorfer C, Hoeltzenbein M, Wacker E, Meister R, Schaefer C. No evidence for an increased risk of adverse pregnancy outcome after paternal low-dose methotrexate: an observational cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(4):757–63. doi: 10.1093/rheumatology/ket390.
39. Weber-Schoendorfer C, Chambers C, Wacker E, Beghin D, Bernard N, Network of French Pharmacovigilance Centers. Pregnancy outcome after methotrexate treatment for rheumatic disease prior to or during early pregnancy: a prospective multicenter cohort study. *Arthritis Rheum*. 2014;66(5):1101–10. doi: 10.1002/art.38368.
40. Petri M. Immunosuppressive drug use in pregnancy. *Autoimmunity*. 2003;36(1):51–6. doi: 10.1080/0891693031000067296.
41. Leroy C, Rigot JM, Leroy M, Decanter C, Le Mapihan K, Parent AS, et al. Immunosuppressive drugs and fertility. *Orphanet J Rare Dis*. 2015;10:136. doi: 10.1186/s13023-015-0332-8.
42. Haberman J, Karwa G, Greenstein SM, Soberman R, Glicklich D, Tellis V, et al. Male fertility in cyclosporine-treated renal transplant patients. *J Urol*. 1991;145(2):294–6. doi: 10.1016/s0022-5347(17)38318-0.
43. Georgiou GK, Dounousi E, Harissis HV. Calcineurin inhibitors and male fertility after renal transplantation - a review. *Andrologia*. 2016;48(5):483–90. doi: 10.1111/and.12477.
44. Xu LG, Yang YR, Wang HW, Qiu F, Peng WL, Xu HM, et al. Characteristics of male fertility after renal transplantation. *Andrologia*. 2011;43(3):203–7. doi: 10.1111/j.1439-0272.2010.01052.
45. Coscia LA, Armenti DP, King RW, Sifontis NM, Constantinescu S, Moritz MJ. Up date on the teratogenicity of maternal mycophenolate mofetil. *J Pediatr Genet*. 2015;4(2):42–55. doi: 10.1055/s-0035-1556743.
46. Hoeltzenbein M, Elefant E, Vial T, Finkel-Pekarsky V, Stephens S, Clementi M, et al. Teratogenicity of mycophenolate confirmed in a prospective study of the European Network of Teratology Information Services. *Am J Med Genet A*. 2012;158A(3):588–96. doi: 10.1002/ajmg.a.35223.
47. Skorpene CG, 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*. 2016;75(5):795–810. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208840.
48. Midtvedt K, Bergan S, Reisæter AV, Vikse BE, Åsberg A. Exposure to mycophenolate and fatherhood. *Transplantation*. 2017;101(7):e214–7. doi: 10.1097/TP.0000000000001747.
49. Motta M, Tincani A, Faden D, Zinzini E, Lojaco A, Marchesi A, et al. Follow-up of infants exposed to hydroxychloroquine given to mothers during pregnancy and lactation. *J Perinatol*. 2005;25(2):86–9. doi: 10.1038/sj.jp.7211208.
50. Levy RA, Vilela VS, Cataldo MJ, Ramos RC, Duarte JL, Tura BR, et al. Hydroxychloroquine (HCQ) in lupus pregnancy: double-blind and placebo-controlled study. *Lupus*. 2001;10(6):401–4. doi: 10.1191/096120301678646137.
51. Osadchy A, Ratnapalan T, Koren G. Ocular toxicity in children exposed in utero to antimalarial drugs: review of the literature. *J Rheumatol*. 2011;38(12):2504–8. doi: 10.3899/jrheum.110686.
52. Cassina M, Johnson DL, Robinson LK, Braddock SR, Xu R, Jimenez JL, et al. Pregnancy outcome in women exposed to leflunomide before or during pregnancy. *Arthritis Rheum*. 2012;64(7):2085–94. doi: 10.1002/art.34419.
53. Warnke C, Stüve O, Kieseier BC. Teriflunomide for the treatment of multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg*. 2013;115(Suppl 1):S90–4. doi: 10.1016/j.clineuro.2013.09.030.
54. Chambers CD, Johnson DL, Robinson LK, Braddock SR, Xu R, Lopez-Jimenez J, et al. Birth outcomes in women who have taken leflunomide during pregnancy. *Arthritis Rheum*. 2010;62(5):1494–503. doi: 10.1002/art.27358.
55. Brent RL. Teratogen update: reproductive risks of leflunomide (arava); a pyrimidines synthesis inhibitor: counseling women taking leflunomide before or during pregnancy and men taking leflunomide who are contemplating fathering a child. *Teratology*. 2001;63(2):106–12. doi: 10.1002/1096-9926(200102)63:2<106::AID-TERA1017>3.0.CO;2-R.
56. Picardo S, Seow CH. A Pharmacological approach to managing inflammatory bowel disease during conception, pregnancy and breastfeeding: biologic and oral small molecule therapy. *Drugs*. 2019;79(10):1053–63. doi: 10.1007/s40265-019-01141-w.
57. Millsop JW, Heller MM, Eliason MJ, Murase JE. Dermatological medication effects on male fertility. *Dermatol Ther*. 2013;26(4):337–46. doi: 10.1111/dth.12069.
58. Clowse ME, Feldman SR, Isaacs JD, Kimball AB, Strand V, Warren RB, et al. Pregnancy outcomes in the tofacitinib safety database for rheumatoid arthritis and psoriasis. *Drug Saf*. 2016;39(8):755–62. doi: 10.1007/s40264-016-0431-z.
59. Gerosa M, Argolini LM, Artusi C, Chighizola CB. The use of biologics and small molecules in pregnant patients with rheumatic diseases. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2018;11(10):987–98. doi: 10.1080/17512433.2018.1525293.
60. Grunewald S, Jank A. New systemic agents in dermatology with respect to fertility, pregnancy, and lactation. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2015;13(4):277–89. doi: 10.1111/ddg.12596.
61. Chambers CD, Johnson DL, Xu R, Luo Y, Lopez-Jimenez J, Adam MP, et al. OTIS Collaborative Research Group. Birth outcomes in women who have taken adalimumab in pregnancy: A prospective cohort study. *PLoS One*. 2019;14(10), e0223603. doi: 10.1371/journal.pone.0223603.
62. Burmester GR, Landewé R, Genovese MC, Friedman AW, Pfeifer ND, Varothai NA, et al. Adalimumab long-term safety: infections, vaccination response and pregnancy outcomes in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(2):414–7. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209322.
63. Pottinger E, Woolf RT, Exton LS, Burden AD, Nelson-Piercy C, Smith CH. Exposure to biological therapies during conception and pregnancy: a systematic review. *Br J Dermatol*. 2018;178(1):95–102. doi: 10.1111/bjd.15802.

64. Heppt F, Colsmann A, Maronna A, Uslu U, Heppt MV, Kiesewetter F, et al. Influence of TNF-alpha inhibitors and fumaric acid esters on male fertility in psoriasis patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(11):1860–6. doi: [10.1111/jdv.14364](https://doi.org/10.1111/jdv.14364).
65. Carter JD, Valeriano J, Vasey FB. Tumor necrosis factor-alpha inhibition and VATER association: A causal relationship. *J Rheumatol*. 2006;33(5):1014–7.
66. Clark DA. Anti-TNF alpha therapy in immune-mediated subfertility: state of the art. *J Reprod Immunol*. 2010;85(1):15–24. doi: [10.1016/j.jri.2010.01.007](https://doi.org/10.1016/j.jri.2010.01.007).
67. Nielsen OH, Loftus Jr EV, Jess T. Safety of TNF-alpha inhibitors during IBD pregnancy: a systematic review. *BMC Med*. 2013;11:174. doi: [10.1186/1741-7015-11-174](https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-174).
68. Ostensen M. Safety issues of biologics in pregnant patients with rheumatic diseases. *Ann N Y Acad Sci*. 2014;1317:32–8. doi: [10.1111/nyas.12456](https://doi.org/10.1111/nyas.12456).
69. Matro R, Martin CF, Wolf DC, Shah SA, Mahadevan U. Detection of biologic agents in breast milk and implication for infection, growth and development in infants born to women with inflammatory bowel disease: results from the PIANO registry [abstract]. *Gastroenterology*. 2015;148(Suppl 1):S141. doi: [10.1016/S0016-5085\(15\)30482-0](https://doi.org/10.1016/S0016-5085(15)30482-0).
70. Paschou S, Voulgari PV, Vrabie IG, Saougou IG, Drosos AA. Fertility and reproduction in male patients with ankylosing spondylitis treated with infliximab. *J Rheumatol*. 2009;36(2):351–4. doi: [10.3899/jrheum.080554](https://doi.org/10.3899/jrheum.080554).
71. Perdichizzi A, Nicoletti F, La Vignera S, Barone N, D'Agata R, Vicari E, et al. Effects of tumour necrosis factor-alpha on human sperm motility and apoptosis. *J Clin Immunol*. 2007;27(2):152–62. doi: [10.1007/s10875-007-9071-5](https://doi.org/10.1007/s10875-007-9071-5).
72. Villiger PM, Caliezi G, Cottin V, Förger F, Senn A, Østensen M. Effects of TNF antagonists on sperm characteristics in patients with spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(10):1842–4. doi: [10.1136/ard.2009.127423](https://doi.org/10.1136/ard.2009.127423).
73. Clowse MEB, Scheuerle AE, Chambers C, Afzali A, Kimball AB, Cush JJ, et al. Pregnancy outcomes after exposure to certolizumab pegol: Updated results from a pharmacovigilance safety database. *Arthritis Rheum*. 2018;70(9):1399–407. doi: [10.1002/art.40508](https://doi.org/10.1002/art.40508).
74. Cohen H, Arachchilage DR, Middeldorp S, Beyer-Westendorf J, Abdul-Kadir R. Management of direct oral anticoagulants in women of childbearing potential: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2016;14(8):1673–6. doi: [10.1111/jth.13366](https://doi.org/10.1111/jth.13366).
75. Ostensen M. The use of biologics in pregnant patients with rheumatic disease. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2017;10(6):661–9. doi: [10.1080/17512433.2017.1305268](https://doi.org/10.1080/17512433.2017.1305268).
76. Fischer-Betz R, Specker C, Schneider M. Successful outcome of two pregnancies in patients with adult-onset still's disease treated with IL-1 receptor antagonist (anakinra). *Clin Exp Rheumatol*. 2011;29(6):1021–3.
77. Chang Z, Spong CY, Jesus AA, Davis MA, Plass N, Stone DL, et al. Anakinra use during pregnancy in patients with cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS). *Arthritis Rheum*. 2014;66(11):3227–32. doi: [10.1002/art.38811](https://doi.org/10.1002/art.38811).
78. Youngstein T, Hoffmann P, Gül A, Lane T, Williams R, Rowczenio DM, et al. International multi-centre study of pregnancy outcomes with interleukin-1 inhibitors. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(12):2102–8. doi: [10.1093/rheumatology/kex305](https://doi.org/10.1093/rheumatology/kex305).
79. Pham T, Bachelez H, Berthelot JM, Blacher J, Claudepierre P, Constantin A, et al. Abatacept therapy and safety management. *Joint Bone Spine*. 2012;79(Suppl 1):3–84. doi: [10.1016/S1297-319X\(12\)70011-8](https://doi.org/10.1016/S1297-319X(12)70011-8).
80. Kumar M, Ray L, Vemuri S, Simon TA. Pregnancy outcomes following exposure to abatacept during pregnancy. *Semin Arthritis Rheum*. 2015;45(3):351–6. doi: [10.1016/j.semarthrit.2015.06.016](https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2015.06.016).
81. Hoeltzenbein M, Becka E, Rajwanshi R, Skorpen CG, Berber E, Schaefer C, et al. Tocilizumab use in pregnancy: analysis of a global safety database including data from clinical trials and post-marketing data. *Semin Arthritis Rheum*. 2016;46(2):238–45. doi: [10.1016/j.semarthrit.2016.05.004](https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2016.05.004).
82. Sakurai T, Takai R, Burgin H, Ishihara K, Sakamoto Y, Amano J, et al. The effects of interleukin-6 signal blockade on fertility, embryo-fetal development, and immunization in vivo. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol*. 2012;95(4):304–17. doi: [10.1002/bdrb.21019](https://doi.org/10.1002/bdrb.21019).
83. Chakravarty EF, Murray ER, Kelman A, Farmer P. Pregnancy outcomes after maternal exposure to rituximab. *Blood*. 2011;117(5):1499–506. doi: [10.1182/blood-2010-07-295444](https://doi.org/10.1182/blood-2010-07-295444).
84. Klink DT, van Elburg RM, Schreurs MW, van Well GT. Rituximab administration in third trimester of pregnancy suppresses neonatal B-cell development. *Clin Dev Immunol*. 2008;ID271363 doi: [10.1155/2008/271363](https://doi.org/10.1155/2008/271363).
85. Owczarek W, Walecka I, Lesiak A, Czajkowski R, Reich A, Zerda I, et al. The use of biological drugs in psoriasis patients prior to pregnancy, during pregnancy and lactation: a review of current clinical guidelines. *Postepy Dermatol Alergol*. 2020;37(6):821–30. doi: [10.5114/ada.2020.102089](https://doi.org/10.5114/ada.2020.102089).
86. Schaufelberg BW, Horn E, Cather JC, Rahawi KW. Pregnancy outcomes in women exposed to ustekinumab in the psoriasis clinical development program [abstract]. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70:AB178.
87. Wieringa JW, Driessen GJ, Van der Woude CJ. Pregnant women with inflammatory bowel disease: the effects of biologicals on pregnancy, outcome of infants, and the developing immune system. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018;12(8):811–8. doi: [10.1080/17474124.2018.1496820](https://doi.org/10.1080/17474124.2018.1496820).
88. Moens A, van der Woude CJ, Julsgaard M, Humblet E, Sheridan J, Baumgart DC, et al. Pregnancy outcomes in inflammatory bowel disease patients treated with vedolizumab, anti-TNF or conventional therapy: results of the European CONCEIVE study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;51(1):129–38. doi: [10.1111/apt.15539](https://doi.org/10.1111/apt.15539).
89. Julsgaard M, Kjeldsen J, Bibby BM, Brock B, Baumgart DC. Vedolizumab concentrations in the breast milk of nursing mothers with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2018;154(3). doi: [10.1053/j.gastro.2017.08.067](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.08.067) 752-754.e1.
90. Warren RB, Reich K, Langley RG, Strober B, Gladman D, Deodhar A, et al. Secukinumab in pregnancy: outcomes in psoriasis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis from the global safety database. *Br J Dermatol*. 2018;179(5):1205–7. doi: [10.1111/bjd.16901](https://doi.org/10.1111/bjd.16901).
91. Irani V, Guy AJ, Andrew D, Beeson JG, Ramsland PA, Richards JS. Molecular properties of human IgG subclasses and their implications for designing therapeutic monoclonal antibodies against infectious diseases. *Mol Immunol*. 2015;67(2 Pt A):171–82. doi: [10.1016/j.molimm.2015.03.255](https://doi.org/10.1016/j.molimm.2015.03.255).
92. Haycraft K, DiRuggiero D, Rozzo SJ, Mendelsohn AM, Bhutani T. Outcomes of pregnancies from the tildrakizumab phase I-III clinical development program. *Br J Dermatol*. 2020;183(1):184–6. doi: [10.1111/bjd.18897](https://doi.org/10.1111/bjd.18897).
93. Mahadevan U, Cucchiara S, Hyams JS, Steinwurz F, Nuti F, Travis SP, et al. The London Position Statement of the World Congress of Gastroenterology on Biological Therapy for IBD with the European Crohn's and Colitis Organisation: pregnancy and pediatrics. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(2):214–23. doi: [10.1038/ajg.2010.464](https://doi.org/10.1038/ajg.2010.464).
94. Mahadevan U, Vermeire S, Lasch K, Abhyankar B, Bhayat F, Blake A, et al. Vedolizumab exposure in pregnancy: outcomes from clinical studies in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;45(7):941–50. doi: [10.1111/apt.13960](https://doi.org/10.1111/apt.13960).
95. Mahadevan U, Vermeire S, Lasch K, Abhyankar B, Bhayat F, Blake A, et al. Vedolizumab exposure in pregnancy: outcomes from clinical studies in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;5(7):941–50. doi: [10.1111/apt.13960](https://doi.org/10.1111/apt.13960).
96. Odufalu FD, Long M, Lin K, Mahadevan U. PIANO Investigators from the Crohn's and Colitis Foundation (CCF) Clinical Research Alliance recruited patients for their respective centers for participant enrollment. Exposure to corticosteroids in pregnancy is associated with adverse perinatal outcomes among infants of mothers with inflammatory bowel disease: results from the PIANO registry. *Gut*. 2022;71(9):1766–72. doi: [10.1136/gutjnl-2021-325317](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2021-325317).
97. Leung KK, Tandon P, Govardhanam V, Maxwell C, Huang V. The risk of adverse neonatal outcomes with maternal inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis*. 2021;27(4):550–62. doi: [10.1093/ibd/izaa122](https://doi.org/10.1093/ibd/izaa122).
98. Kimball AB, Guenther L, Kalia S, de Jong EMGJ, Lafferty KP, Chen DY, Langholf W, Shear NH. Pregnancy outcomes in women with moderate-to-severe psoriasis from the psoriasis longitudinal assessment and registry (PSOLAR). *JAMA Dermatol*. 2021;157(3):301–6. doi: [10.1001/jamadermatol.2020.5595](https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2020.5595).
99. Sammaritano LR, Bermas BL, Chakravarty EE, Chambers C, Clowse MEB, Lockshin MD, et al. 2020 American College of Rheumatology guideline for the management of reproductive health in rheumatic and musculoskeletal diseases. *Arthritis Rheum*. 2020;72(4):529–56. doi: [10.1002/art.41191](https://doi.org/10.1002/art.41191).