

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

Trascendencia de los medicamentos inmunosupresores durante el embarazo

Importance of immunosuppressive drugs during pregnancy

Dra. Viviana Mesa Ramirez¹Dra. Maria M. Ancheta Gonzalez²Dr. Jorge H. Gutiérrez Marín³

Cómo citar este artículo:

Mesa V., Ancheta M. M., Gutiérrez J. H.: Trascendencia de los medicamentos inmunosupresores durante el embarazo. Rev. Latin. Perinat. (2020) 23:411.

Fecha de recepción: 23 de julio 2020

Fecha de aceptación: 12 de agosto 2020

RESUMEN

Los fármacos inmunosupresores constituyen un grupo variado de medicamentos que deterioran funcional y/o numéricamente el sistema inmunitario, en especial los linfocitos T y B, con diferentes mecanismos de acción y perfil de toxicidad. A pesar que los inmunosupresores no corrigen permanentemente el desequilibrio inmunitario de la enfermedad autoinmune y no son curativos, constituyen una piedra angular en el manejo de las condiciones referidas. En la embarazada, su uso se debe limitar a los casos, en los cuales la evidencia confirme la seguridad tanto materna como fetal o en casos en que los posibles beneficios superan los riesgos potenciales, lo que obliga a conocer las opciones terapéuticas.

PALABRAS CLAVES: Inmunosupresores. Defectos congénitos. Enfermedades autoinmunes.

ABSTRACT

Immunosuppressive drugs are a diverse group of medicines that functionally and/or numerically impair the immune system, especially T and B lymphocytes, with different mechanisms of action and toxicity profile. Although immunosuppressants do not permanently correct the immune imbalance of autoimmune disease and are not curative, they are very important in the management of the conditions referred to. In pregnant women, their use should be limited to cases, in which evidence confirms both maternal and fetal safety or in cases where the potential benefits outweigh the potential risks, forcing them to know the therapeutic options.

KEY WORDS: Immunosuppressants. Birth defects.

Autoimmune diseases.

INTRODUCCIÓN

La implicación del embarazo en gestantes dentro de condiciones de alto riesgo, como trasplantes o enfermedades autoinmunes, no necesariamente se considera una contraindicación absoluta, por lo cual, cada vez con más frecuencia se requiere el manejo individualizado de este grupo de pacientes. Los fármacos inmunosupresores constituyen un grupo variado de medicamentos que deterioran funcional y/o numéricamente el sistema inmunitario, en especial los linfocitos T y B, con diferentes mecanismos de acción y perfil de toxicidad.

A pesar que los inmunosupresores no corrigen permanentemente el desequilibrio inmunitario de la enfermedad autoinmune y no son curativos, constituyen una piedra angular en el manejo de las condiciones referidas. En la embarazada, su uso se debe limitar a los casos, en los cuales la evidencia confirme la seguridad tanto materna como fetal o en casos en que los posibles beneficios superan los riesgos potenciales, lo que obliga a conocer las opciones terapéuticas.

Se describen las terapias inmunosupresoras, su indicación y la evidencia disponible sobre seguridad tanto materna como fetal.

FÁRMACOS INMUNOSUPRESORES.

Hidroxiclорокина: es un análogo hidroxilado de la cloroquina, inicialmente usado como medicamento

antimalárico. Se caracteriza por ser una base débil, que atraviesa las membranas citoplasmáticas incrementando el pH. Se relaciona con efectos inmunosupresores como estabilización de membranas lisosómicas, atenuación de la presentación de antígenos e inhibición de la citotoxicidad mediada por células, causando disminución de la respuesta inmune contra autoantígenos (1), por lo cual ha sido usada en el tratamiento de enfermedades autoinmunes especialmente en Lupus eritematoso sistémico y Artritis reumatoide.

Dentro de los mecanismos desencadenados por la hidroxicloroquina para lograr el efecto inmunosupresor se encuentran la inhibición de los receptores Toll - like interfiriendo con la inmunidad innata, además bloquea la respuesta de linfocitos T inducida por antígenos y disminuye la producción de citoquinas inflamatorias, factor de necrosis tumoral alfa, interferón alfa y gamma (2).

El uso de hidroxicloroquina durante el embarazo en pacientes con Lupus eritematoso sistémico ha mostrado reducción en la actividad de la enfermedad, disminución en la incidencia de brotes, además de mejorar el pronóstico de la nefropatía lúpica, lo cual se asocia con mejores resultados maternos y perinatales. Entre los efectos adversos, se encuentra sintomatología gastrointestinal y compromiso de conos y bastones, por la unión de la capa epitelial pigmentada de la retina a la melanina, con una prevalencia de 3 / 1000 pacientes expuestos (3), por lo cual se debe garantizar un adecuado seguimiento oftalmológico durante el tiempo de exposición al medicamento.

A pesar de ser un medicamento que atraviesa la placenta, actualmente es considerado un agente seguro durante la gestación, múltiples publicaciones en población gestante, entre ellas la realizada por Clowse et al (4) con 197 pacientes y Levy et al (5) con 20 pacientes reportaron disminución en la actividad lúpica, número de brotes, uso de glucocorticoides y mejores resultados perinatales, sin evidencia de malformaciones fetales.

La hidroxicloroquina se excreta en concentraciones bajas en leche materna, en rangos de 0.0005 - 2% de la dosis diaria recibida por la madre, sin asociarse a efectos adversos, por lo cual su uso no está contraindicado durante la lactancia materna (6).

INHIBIDORES DE CALCINEURINA

Ciclosporina: es un decapeptido fúngico con propiedades inmunosupresoras, detiene la proliferación de linfocitos T y altera la producción de interleuquina 2 y otras citoquinas (7), formando complejos con la ciclofilina que se unen a la calcineurina inhibiendo su actividad fosfatasa. Actualmente usada en el tratamiento de artritis reumatoide resistente, artritis soriásica, lupus eritematoso sistémico y enfermedad ocular autoinmune.

Sus propiedades lipofílicas permiten el paso transplacentario, sin relacionarse con mayor riesgo de malformaciones congénitas (8). Los efectos adversos más frecuentemente relacionados con la exposición materna durante la gestación, son la hipertensión arterial, nefrotoxicidad aguda y crónica, neurotoxicidad, toxicidad digestiva, neoplasias, ruptura prematura de membranas y a nivel fetal se ha encontrado mayor riesgo de restricción del crecimiento intrauterino, sin asociarse a efectos teratogénicos (7).

Bar oz et al (9), en su metaanálisis incluyeron 15 estudios, 6 de ellos con grupo control sin exposición materna a la ciclosporina, encontrando un OR para malformaciones congénitas 3.83 (CI 0.75 -19.6) con una prevalencia de malformaciones mayores en la población de estudio de 4.1%, concluyendo que la exposición a ciclosporina durante la gestación no parece relacionarse con mayor riesgo de teratogenicidad.

Tacrolimus: es un macrólido derivado de un actinomiceto, usado en pacientes con trasplante de órganos como alternativa terapéutica a la ciclosporina, siendo aproximadamente 100 veces más potente, compartiendo el mismo mecanismo de acción (10). Tacrolimus tiene paso transplacentario, encontrándose aproximadamente el 71% de las concentraciones de sangre materna (1), pero la evidencia actual no muestra un riesgo mayor de malformaciones congénitas asociadas a la exposición durante la gestación comparado con la población general. Las series de casos reportadas con exposición materna a tacrolimus durante la gestación reúnen aproximadamente 200 embarazos en pacientes con antecedente de trasplantes mostrando resultados favorables sin evidencia de mayor riesgo de malformaciones congénitas, sin embargo reportan

mayor riesgo de parto pretérmino y bajo peso al nacer (11).

Inhibidores mTOR: son una familia de inmunosupresores. La Rapamicina o Sirolimus fue el primer agente farmacológico desarrollado y aprobado por la FDA en 1999 para el uso en la prevención de rechazo en pacientes con trasplante renal (12).

La proteína diana de la rapamicina en mamíferos, mTOR, por sus siglas en inglés (Mammalian Target of Rapamycin) es una serina - treonina proteína quinasa de 289 kDa, miembro de la familia PI3K (fosfatidilinositol 3 quinasa), la cual regula rutas de señalización esenciales en la progresión del ciclo celular y es inhibida por la Rapamicina (12), que es un producto natural, aislado de un microorganismo extraído del suelo de la Isla de Pascua conocido como Rapa Nui, de donde se origina su nombre, cuenta con propiedades antifúngicas y antibacterianas y es producida por el *Streptomyces hygroscopicus*; además se caracteriza por inhibir la respuesta inmune de los mamíferos, mediada por la depresión de la proliferación de linfocitos por medio de la unión a una proteína citosólica llamada FKBP12 (13); este complejo rapamicina-FKBP12 inhibe la actividad de la proteína mTOR involucrada en la proliferación linfocítica, produciendo detención del ciclo celular en la fase G1-S temprana (14).

En modelos animales se ha encontrado aumento de la mortalidad en fetos, sin embargo, no se han descrito efectos teratogénicos en ratas o conejos (1). Actualmente hay poca evidencia disponible en el uso de este grupo de inmunosupresores durante el embarazo en humanos. Hasta la fecha se han descrito 7 casos, en los cuales se ha usado Everolimus durante la gestación, 5 de ellos con historia de trasplante renal (15) (16), 1 por trasplante cardíaco (17), y Yamamura et al (16) describió el uso de este medicamento en una gestante de 32 años, con diagnóstico de angiomiolipoma renal secundario a esclerosis tuberosa, ninguno de los 7 casos se asoció a malformaciones congénitas.

El uso de Sirolimus también se ha reportado en gestantes con antecedente de trasplante renal y hepático, además hay dos casos descritos en la literatura de su uso durante la gestación, en pacientes con diagnóstico prenatal de rhabdomioma cardíaco (18,19), en los cuales se presentó crecimiento

progresivo, obstrucción de tractos de salida, disfunción ventricular, uno de ellos con taquicardia supraventricular e inminencia de hidrops fetal, encontrando regresión in útero del tamaño de las lesiones sin asociarse a malformaciones congénitas. Recientemente, el tratamiento farmacológico postnatal con inhibidores mTOR en neonatos con rhabdomioma cardíaco que no presentan regresión espontánea ha mostrado rápida disminución del tamaño de la lesión (20), lo que motivó al uso antenatal experimental en los casos descritos.

Dentro de los efectos adversos maternos asociados al uso de Sirolimus se encuentra la hiperlipidemia, que se caracteriza por ser una condición reversible y dosis dependiente, además se asocia a alteraciones en la vía de señalización de la insulina, aumentando la síntesis hepática de triglicéridos y VLDL, desencadenando resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa y aumento en la gluconeogénesis. (14).

Actualmente, los efectos de los inhibidores mTOR están pobremente definidos, siendo el riesgo de teratogenicidad y la inmunosupresión en el recién nacido las principales preocupaciones, sin embargo hasta el momento no hay reportes de malformaciones congénitas asociadas a la exposición in útero y parece no representar contraindicación absoluta para el embarazo, centrándose su uso principalmente en la terapia inmunosupresora en pacientes con trasplante de órganos (17).

Inhibidores del proteosoma: es una proteasa multicatalítica que regula la expresión de proteínas y constituye la mayor vía de degradación por la cual proteínas mal plegadas se proteolisan y su inhibición previene la degradación de factores pro apoptóticos (1). Uno de los principales ejemplares de este grupo de inmunosupresores es el Bortezomib, un péptido inhibidor reversible de la subunidad $\beta 5$ catalítica del proteosoma 26S (21), actualmente aprobado por la FDA para el tratamiento de mieloma múltiple.

El uso durante la organogénesis en modelos animales con dosis menores a las de uso en la práctica clínica se relaciona con pérdida post implantación, sin datos reportados en humanos. Está contraindicado durante la gestación, por lo cual durante su uso se debe garantizar un método anticonceptivo eficaz (1). Se desconoce la fracción excretada en leche materna tanto humana como animal, por lo cual se

contraindica su uso durante la lactancia.

PROTEÍNAS DE FUSIÓN

Etanercept: es una proteína de fusión soluble producida por DNA recombinante compuesta por la porción Fc de la inmunoglobulina IgG1 fusionada con el receptor de necrosis tumoral y actúa como inhibidor del mismo. Frecuentemente usado en el tratamiento de artritis reumatoide, artritis reumatoide juvenil, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante (4). Se ha encontrado niveles bajos del medicamento en sangre del cordón umbilical de recién nacidos hijos de madres expuestas durante la gestación a etanercept, sin encontrarse niveles detectables después de 6 semanas (22); de igual forma se ha encontrado bajas concentraciones en leche materna, con datos limitados que indican que es mínimamente absorbido por el lactante.

Abatacept: es una proteína de fusión compuesta por la porción Fc de la inmunoglobulina IgG1 fusionada con el dominio extracelular de CTL4 (1); el complejo CTLA4-Ig se une a CD80 y CD86 en células presentadoras de antígenos, evitando la segunda señal de activación recibida por las células T a través de CD28, disminuyendo así la inflamación. Aprobada por la FDA en el tratamiento de artritis reumatoide sin respuesta adecuada a otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD por sus siglas en inglés) o inhibidores del Factor de necrosis tumoral (23).

Hay poca evidencia disponible. En modelos animales se conoce que existe paso transplacentario y aproximadamente el 50% de los niveles del fármaco en sangre materna son encontrados en sangre fetal (7), sin asociarse a efectos teratogénicos en humanos (24). La evidencia disponible es poca. No hay estudios sobre el transporte placentario, pero por su estructura se cree que pueda tener un perfil de transporte similar al Etanercept, con niveles muy bajos del fármaco en sangre del cordón en el momento del nacimiento (22).

No existen suficientes estudios sobre los efectos en la gestación en humanos. Kumar et al (23) describen los resultados de 151 casos de exposición materna a abatacept durante la gestación encontrando 86 nacidos vivos de los cuales 7 (8.1%) presentaron malformaciones congénitas, entre ellas defectos de labio y paladar, anomalías aórticas, meningocele, estenosis pilórica, malformación craneal, defecto

del septo interventricular y un caso de síndrome de Down; 59 (39%) fueron abortos de los cuales 40 fueron espontáneos y 19 electivos, donde aproximadamente la mitad recibieron de forma concomitante metotrexate, además se encontró 4 casos de muerte fetal.

Con los datos descritos consideraron que la exposición materna a abatacept no parece mostrar un patrón de anomalías congénitas y teniendo en cuenta que los efectos a largo plazo en el sistema inmune del recién nacido aún no se conocen, se considera que el uso de abatacept durante el embarazo se debe limitar a las situaciones donde el beneficio potencial de la madre justifique el riesgo potencial del feto.

Metotrexate: es un análogo estructural del ácido fólico, usado por primera vez en 1948, en el manejo de leucemia linfocítica y posteriormente su uso se extendió a diferentes entidades, entre ellas enfermedades autoinmunes y desordenes inflamatorios, siendo actualmente la piedra angular en el tratamiento de artritis reumatoide y enfermedades de etiología inflamatoria.

Dentro de sus propiedades, se encuentra la actividad antiproliferativa e inmunosupresora, ya que inhibe competitivamente la dihidrofolato reductasa, enzima que tiene como función convertir el ácido fólico a tetrahidrofolato (1), regulando la cantidad de folato intracelular disponible para la síntesis de proteínas y ácidos nucleicos, afectando así, la proliferación celular por inhibición de la síntesis de ADN, ARN y proteínas (25), adicionalmente se considera un fármaco ahorrador de esteroides en enfermedades autoinmunes, lo que permite reducir la inmunogenicidad a terapias biológicas (26).

El metotrexate es un medicamento con embriotoxicidad y teratogenicidad documentada; Weber-Schoendorfer et al (27), evaluaron en un estudio de cohorte multicéntrico prospectivo con 324 embarazos, el riesgo de aborto espontáneo y malformaciones congénitas mayores en mujeres con exposición a metotrexate durante las primeras 12 semanas de gestación, encontrando que la exposición al metotrexate durante el tiempo descrito se asocia con aumento del riesgo de aborto con incidencia 42.5% (95% IC 29.2–58.7) y malformaciones congénitas mayores con OR 3.1% (95% IC 1.03-9.5) comparado

con mujeres sin enfermedad autoinmune.

Milunsky et al (28), describen 7 casos con toma de metotrexate durante la gestación en el primer trimestre, entre las semanas 4 y 12 con dosis de 10 a 29 mg, lo cual se encuentra en el rango usual de dosis semanal para enfermedades con componente inflamatorio, en todos los casos reportados los fetos desarrollaron malformaciones congénitas graves, entre las cuales se encontró anencefalia, hidrocefalia, deformaciones esqueléticas en costillas, dedos de los pies, pie equino varo, malformaciones en pabellón auricular, hipertelorismo y micrognatia, por lo cual el uso en mujeres embarazadas o con deseos de gestación debe evitarse y en mujeres en edad reproductiva se debe garantizar un método anticonceptivo eficaz; además el uso de metotrexate se asocia también al deterioro en la fertilidad y disfunción menstrual.

Existe evidencia limitada sobre la excreción en leche materna del metotrexate en madres quienes se encuentran en tratamiento, con datos obtenidos de dos casos reportados en la literatura se estima que un lactante recibirá aproximadamente el 1% de la dosis materna ajustada por peso, a pesar del bajo porcentaje, actualmente las sociedades académicas contraindican la lactancia durante su uso por la poca evidencia disponible (29).

Ciclofosfamida: compuesto alquilante, que pertenece al grupo de oxazafosforinas usado como medicamento quimioterapéutico desde 1959, debido a que posee capacidad antimitótica y anti-replicativa y posteriormente usado como inmunosupresor en enfermedades autoinmunes (30). Los efectos alquilantes del ADN de la ciclofosfamida están mediados por la mostaza de fosforamida y otros metabolitos activos con carga positiva, quienes alquilan bases nucleófilas y causan descenso en la síntesis de ADN y apoptosis (31).

Su uso se relaciona con infertilidad secundaria a falla ovárica, la cual es proporcional a la dosis, tiempo de exposición al medicamento y vía de administración (7), además atraviesa la placenta y puede ser actividad por el sistema microsomal P450 con la producción de metabolitos citotóxicos y mutagénicos (32).

Hay fuerte evidencia de los efectos teratogénicos con la exposición prenatal a ciclofosfamida. Leyder et al (32), describen los hallazgos de 12 casos

reportados en la literatura de uso de ciclofosfamida durante el primer trimestre de gestación, en todos los casos se encontró asociación con malformaciones congénitas, donde las más frecuentes fueron: ausencia o hipoplasia de dedos, hallazgo presente en 9/12 casos, sindactilia, hipoplasia o ausencia de las falanges distales, craneosinostosis, dismorfismo facial y microcefalia. El mayor riesgo se presenta con la exposición durante el primer trimestre, mientras que la exposición durante el segundo y tercer trimestre parece relacionarse con restricción del crecimiento fetal, alteraciones en el desarrollo neurológico y supresión de la hematopoyesis en el recién nacido (7).

La ciclofosfamida, es considerada por la FDA un fármaco teratogénico y la probabilidad de embriopatía varía según el momento de exposición a la medicación, donde el mayor riesgo se asocia al uso durante el primer trimestre, por lo cual en este momento se contraindica su uso. La exposición durante el segundo y tercer trimestre, podría considerarse en casos individualizados, en los que existe riesgo en la vida de la madre. La ciclofosfamida es excretada en leche materna y se debería evitar la lactancia durante su uso.

INHIBIDORES DE LA SÍNTESIS DE NUCLEÓTIDOS.

Son agentes antiproliferativos, que inhiben la síntesis de nucleótidos. Existen dos categorías principales: la azatioprina y las sales de micofenolato. Estos medicamentos son usados ampliamente en enfermedades autoinmunes y trasplante de órganos, frecuentemente en combinación con glucocorticoides o inhibidores de calcineurina (1).

Azatioprina: la AZT es un medicamento citostático, análogo de purina, que inhibe la síntesis de los nucleótidos adenina y guanina que son importantes precursores de ARN y ADN. Ella inhibe la síntesis del ácido inosínico y por lo tanto la proliferación de células con división rápida como los linfocitos. La AZT es una prodroga que es transformada a 6-mercaptopurina (6-MP) por el glutatión de los glóbulos rojos, el cual es convertido en su metabolito activo principal el 6-tioguanina. El objetivo de este medicamento es reducir el número de linfocitos B y T circulantes. Además, disminuye la reactividad linfocitaria, la síntesis de IgM e IgG y también la secreción de interleuquina-2. Es metabolizada por oxidación directa a través de la enzima xantina

oxidasa y s-metilación y es excretada en la orina (33).

La AZT puede inducir mielosupresión grave en pacientes con actividad baja o nula de tiopurina metiltransferasa (TPMT), debido a un polimorfismo genético. En pacientes sin deficiencia de TPMT también puede causar mielosupresión grave y se debe vigilar regularmente el recuento de leucocitos. Es importante recordar su interacción con alopurinol, ya que puede provocar mielosupresión mortal, por lo tanto debe evitarse (34). Este medicamento puede ser eficaz como un compuesto ahorrador de glucocorticoides para mantener remisión en enfermedades como Lupus eritematoso sistémico y vasculitis necrosante (34). También puede ser útil en combinación con glucocorticoides para tratar otras enfermedades autoinmunes como artritis reactiva, varios tipos de vasculitis, Síndrome de Behcet, enfermedad muscular y ocular inflamatoria (34).

Anteriormente fue clasificada por la FDA en la categoría D. Este medicamento, es teratogénico en los animales, sin embargo no se ha demostrado teratogenicidad en humanos (35). Solo el metabolito inactivo tiene paso placentario y llega a la circulación fetal en concentraciones más bajas, lo que sugiere metabolismo placentario. La concentración máxima en leche materna es el 10% de niveles sanguíneos, con pequeñas cantidades totales de AZA absorbidas por el recién nacido; a pesar de presentarse en cantidades pequeñas, se debe tener precaución (33), además se ha demostrado que es compatible con el embarazo y su uso se debe continuar en el embarazo para mantener la remisión o tratar brotes de la enfermedad (36).

Goldstein et al, (37) en un estudio observacional, controlado y prospectivo, estudiaron a 189 mujeres con exposición durante la gestación a AZT, para evaluar la relación con malformaciones y determinar su efecto en los desenlaces del embarazo, encontrando que la tasa de malformaciones mayores fue similar entre el grupo de pacientes con exposición (3.5%) vs los controles (3%). El grupo que usó AZT tuvo más prematuridad (21.4% vs. 5.2%, $p < .001$) y menor peso al nacer (23% vs. 6%, $p < .001$)

Se considera seguro el uso de AZT en pacientes gestantes con enfermedades autoinmunes o trasplante de órganos (33,35). Al no haber evidencia que su uso esté asociado a malformaciones, aborto espontáneo o muerte fetal intraútero, la AZT se considera más

seguro que otros medicamentos como micofenolato o agentes alquilantes. También se ha descrito mayor riesgo de parto pretérmino, bajo peso al nacer, restricción del crecimiento fetal e inmunosupresión en el recién nacido (35). Por lo expuesto anteriormente el uso de AZT puede considerarse en casos en los que los beneficios del control de la enfermedad materna consigan la máxima probabilidad de una gestación a término y supervivencia del feto.

Sales de Micofenolato: existen dos tipos de sales de micofenolato, el micofenolato de mofetil y micofenolato de sodio. Estos son inhibidores potentes de la proliferación de linfocitos, ambos son prodrogas que se convierten en su forma activa en ácido micofenólico, el cual inhibe reversiblemente la inosina monofosfato deshidrogenasa, enzima esencial para la síntesis de novo de purinas. Esto disminuye la proliferación de linfocitos B y T, además también disminuye los mecanismos de adhesión de los linfocitos T y reduce su reclutamiento a los sitios de inflamación (33). Entre sus efectos adversos puede causar diarrea y leucopenia. Es un fármaco usado para inducir remisión en Lupus eritematoso sistémico asociado a enfermedad renal y vasculitis necrosante. Además está bien establecido su uso como terapia anti rechazo después de trasplante renal (7) (34).

El uso de micofenolato en el embarazo está asociado al aumento de riesgo de pérdida de la gestación en el primer trimestre y aumento del riesgo de malformaciones congénitas como anomalías faciales en especial del oído externo, defectos de labio y paladar, además de anomalías en extremidades, corazón, esófago y riñones (1).

Merlob et al. (38) revisaron la evidencia disponible de su uso durante el embarazo, encontrando una asociación entre la exposición durante la gestación a micofenolato con embriopatía descrita como tétrada de EMFO, la cual consiste en malformaciones en oído, boca, dedos y malformación ocular. En un estudio prospectivo Hoeltzenbein et al. (39) evidenciaron que el uso de micofenolato durante el embarazo tiene efectos teratogénicos importantes en el feto como anomalías orofaciales, de extremidades, renales, cardiovasculares y del sistema nervioso central en diferentes grados, además de tasas altas de abortos en el primer trimestre (45%).

La evidencia actual indica que el uso de este

medicamento tiene altas tasas de malformaciones y la droga debería de retirarse 1.5 meses antes del embarazo (36). Se recomienda evitar el embarazo en pacientes utilizando micofenolato, además se debe garantizar un método efectivo de anticoncepción durante su uso. Si ocurriera un embarazo, su uso debe ser reemplazado por AZT. Respecto a la exposición paterna, su uso no aumentó el riesgo de efectos adversos en estos embarazos (1).

Leflunomida: es un derivado del agente inmunomodulador isoxazole, con actividad antiproliferativa, su prodroga libera el compuesto activo A771726. Es inmunosupresor porque inhibe la enzima mitocondrial dihidroorotato deshidrogenasa que es clave para la formación de novo de la uridina monofosfato, requerida para la síntesis de ARN y ADN. Este medicamento es considerado un DMARD para tratamiento de artritis reumatoide (1).

Estudios en ratones demostraron que su uso puede inducir malformaciones craneofaciales, de esqueleto axial, corazón y formación de grandes vasos. Los estudios indican que su uso tiene efectos teratogénico en animales y fetos (1). Chambers et al, evaluaron 64 embarazadas con artritis reumatoide quienes usaron leflunomida durante el embarazo, 108 mujeres con AR no tratadas con leflunomida y 78 embarazadas sanas. De las mujeres embarazadas tratadas con leflunomida el 95.3% recibieron colestiramina. Ellos encontraron que no hubo diferencias significativas en la tasa general de defectos estructurales en el grupo expuesto (3/56 nacidos vivos (5.4%) en comparación con los grupos control (cada uno 4.2%) ($p=0.13$). Esto significa que la tasa fue similar a la población general de 3.4%. A pesar la pequeña muestra del estudio, sus hallazgos indican mejor pronóstico en las pacientes que realizan el proceso de lavado con colestiramina (40).

A pesar de la poca evidencia disponible, la leflunomida no debería iniciarse sin descartar un embarazo y se debe garantizar un método anticonceptivo eficaz en mujeres en edad reproductiva bajo su uso. Debido a su potencial larga media vida, las mujeres que desean un embarazo, deben discontinuar su uso por lo menos por 2 años previos y en dado caso quieran un embarazo antes de estos 2 años o inadvertidamente queden en embarazo durante su uso, deberían de completar un procedimiento de lavado con colestiramina (36) (40) (1).

ANTICUERPOS MONOCLONALES

Los biológicos son medicamentos con mecanismos de acción dirigidos a puntos específicos de los procesos inflamatorios y autoinmunes de la enfermedad reumática, además son de suma importancia para nefrología y trasplante renal. Además de ser más rápidos que los DMARD, son más efectivos a grande escala. Estos se dividen en dos grupos: el primero, las moléculas enteras de IgG1 (dos fragmentos de antígeno de unión Fab y el fragmento cristalizante (FC) de la región), llamados anticuerpos monoclonales y el 2do grupo, las proteínas de fusión en donde la región FC se une a un receptor extracelular. Se conoce que la exposición al feto durante el primer trimestre es mínima, esta va aumentando progresivamente el segundo y tercer trimestre. Como sabemos la IgG es la inmunoglobulina transferida al feto por la madre a través de la placenta, por lo tanto, la porción FC de las IgG que contienen el biológico pasa a través de la placenta por un receptor específico en el trofoblasto. Regularmente esta IgG materna desaparece en el feto en los primeros 6 a 12 meses de vida (7). Hay poca información sobre su uso en el embarazo, pero los Inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF) tienen más estudios, considerándose como no fuerte teratogénico. Entre los biológicos, el certolizumab es considerado como más seguro, ya que no tiene porción FC, tampoco tiene paso a través de la placenta. El paso transplacentario va a depender de la estructura molecular del biológico.

Respecto al uso de belimumab existe poca evidencia y aunque no se haya encontrado un aumento de la tasa de malformaciones congénitas, medicamentos alternativos con mayor evidencia debería de ser considerados durante el embarazo. Los reportes de caso de tocilizumab o anakinra en el embarazo no son concluyentes (41). En este apartado se describirán brevemente los biológicos más utilizados en el embarazo.

Rituximab (RTX): es un anticuerpo monoclonal quimérico (ratón-humano) el cual tiene como función destruir a los linfocitos B que expresa CD20. Este medicamento cruza la placenta y puede reducir la producción de linfocitos B en el feto. La producción reducida de linfocito B puede darse hasta 6 meses después de la última infusión. No se ha observado efectos negativos en cuanto a la fertilidad en hombres y mujeres cuando se usa (42). Se recomienda que su uso sea discontinuado por lo menos 12 meses previos

a la concepción, sin embargo, se ha evidenciado que no aumenta la tasa de malformaciones congénitas y se considera que podría ser considerado en casos excepcionales, durante el primer trimestre. Si se pensara en usar más allá del primer trimestre, se debe tomar en consideración el riesgo de la reducción de linfocitos B y otras citopenias en el recién nacido (36) (41).

Inhibidores de TNF: son anticuerpos monoclonales el infliximab, adalimumab y golimumab, diferente al etanercept que es una proteína de fusión y al certolizumab. Tienen mayor paso transplacentario, ya que se han encontrado concentraciones en cordón umbilical, similares o más altas que los maternos. Se ha demostrado diferencias en cuanto al paso transplacentario de estos medicamentos. Los anticuerpos monoclonales que pasan más fácilmente son, infliximab, adalimumab, golimumab y en menor cantidad el etanercept y en mínimas cantidades el certolizumab debido a su falta de porción Fc (41).

El infliximab es un anticuerpo monoclonal quimérico IgG1, utilizado para artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, psoriasis, enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa. Se ha demostrado que su uso después de las 30 semanas de gestación se relaciona con niveles sanguíneos altos en el recién nacido, que puede resultar en inmunosupresión, aumentando el riesgo con el uso de vacunas vivas. Se reportó una infección fatal posterior a la vacunación con BCG (Bacilo Calmette-Guerin) en un lactante de 4.5 meses, hijo de una madre con enfermedad de Crohn quien recibió infliximab en el embarazo (43).

Niveles muy altos de TNF alfa han demostrado estar asociados a abortos, sin embargo, según reportes del proyecto de la organización de teratología e información (OTIS), no hubo mayores tasas de malformaciones en embarazadas expuestas a estas drogas. Con el fin de evitar riesgos de infección y alteración del sistema inmune para los neonatos, los inhibidores de TNF deberían ser suspendidos, a menos que haya un mayor beneficio materno, los anticuerpos monoclonales deben de discontinuarse antes de la semana 30 de edad gestacional (41).

Eculizumab: es un anticuerpo monoclonal no quimérico o humano, que actúa contra la proteína del complemento C5, de esta manera inhibe la activación del complemento. No se ha demostrado que inactivo

el complemento fetal, aunque probablemente si tenga paso transplacentario. Kelly et al. (44) describieron su uso en embarazadas con hemoglobinuria paroxística nocturna, encontrando durante el tratamiento altas tasas de supervivencia fetal y bajas tasas de complicaciones maternas, sin relacionarse con posibles efectos teratogénicos.

Se cuenta con evidencia que eculizumab es considerado seguro tanto para la madre como para el sistema inmune del feto y puede ser continuado durante el embarazo cuando sea necesario.

CONCLUSIONES

Los inmunomoduladores son fármacos de importante valor para el tratamiento de pacientes con trasplantes y en los que padecen enfermedades autoinmunes o neoplásicas, sin embargo, cuando se requiere su administración en embarazadas que además tienen alguno de los antecedentes referidos, debe individualizarse el medicamento y su dosis, ya que algunos de ellos, tienen interacción negativa en la organización celular del embrión o en el metabolismo trofoblástico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ponticelli C, Moroni G. Fetal Toxicity of Immunosuppressive Drugs in Pregnancy. JCM. 15 de diciembre de 2018;7(12):552.
2. Danza DA, Díaz L, Ruiz-Irastorza G. Hidroxicloroquina en el embarazo y la lactancia. :5.
3. Ruiz-Irastorza G, Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Khamashta MA. Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: a systematic review. Annals of the Rheumatic Diseases. 1 de enero de 2010;69(01):20-8.
4. Clowse MEB, Magder L, Witter F, Petri M. Hydroxychloroquine in lupus pregnancy. Arthritis Rheum. noviembre de 2006;54(11):3640-7.
5. 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. junio de 2001;10(6):401-4.
6. Janssen NM, Genta MS. The Effects of Immunosuppressive and Anti-inflammatory Medications on Fertility, Pregnancy, and Lactation. JAMA Internal Medicine. 13 de marzo de 2000;160(5):610-9.
7. Colla L, Diena D, Rossetti M, Manzione AM, Marozio L, Benedetto C, et al. Immunosuppression in pregnant women with renal disease: review of the

latest evidence in the biologics era. *J Nephrol.* junio de 2018;31(3):361-83.

8. Perales-Puchalt A, Vila Vives JM, López Montes J, Diago Almela VJ, Perales A. Pregnancy outcomes after kidney transplantation-immunosuppressive therapy comparison. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine.* agosto de 2012;25(8):1363-6.

9. Bar Oz B, Hackman R, Einarson T, Koren G. PREGNANCY OUTCOME AFTER CYCLOSPORINE THERAPY DURING PREGNANCY: A META-ANALYSIS I: Transplantation. abril de 2001;71(8):1051-5.

10. Allem, Kavitta K Richard. Immunosuppressive agents: cyclosporine, cyclophosphamide, azathioprine, mycophenolate mofetil, and tacrolimus. En: *RHEUMATOLOGY*. 7 ed. Elsevier; 2019.

11. Nevers W, Pupco A, Koren G, Bozzo P. Safety of tacrolimus in pregnancy. *Can Fam Physician.* 2014;60(10):905-906.

12. MacKeigan JP, Krueger DA. Differentiating the mTOR inhibitors everolimus and sirolimus in the treatment of tuberous sclerosis complex. *Neuro Oncol.* diciembre de 2015;17(12):1550-9.

13. Díez JJ. INHIBIDORES DE mTOR EN EL TRATAMIENTO DE LOS TUMORES NEUROENDOCRINOS GASTROENTEROPANCREÁTICOS. :22.

14. Framarino-dei-Malatesta M, Derme M, Manzia TM, Iaria G, De Luca L, Fazzolari L, et al. Impact of mTOR-I on fertility and pregnancy: state of the art and review of the literature. *Expert Review of Clinical Immunology.* agosto de 2013;9(8):781-9.

15. Veroux M, Corona D, Veroux P. Pregnancy under everolimus-based immunosuppression: Everolimus and pregnancy. *Transplant International.* diciembre de 2011;24(12):e115-7.

16. Yamamura M, Kojima T, Koyama M, Sazawa A, Yamada T, Minakami H. Everolimus in pregnancy: Case report and literature review: Everolimus in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Res.* agosto de 2017;43(8):1350-2.

17. Fiocchi R, D'Elia E, Vittori C, Sebastiani R, Strobelt N, Eleftheriou G, et al. First Report of a Successful Pregnancy in an Everolimus-Treated Heart-Transplanted Patient: Neonatal Disappearance of Immunosuppressive Drugs: Everolimus and Pregnancy in Heart Transplant. *Am J Transplant.* abril de 2016;16(4):1319-22.

18. Barnes BT, Procaccini D, Crino J, Blakemore K, Sekar P, Sagaser KG, et al. Maternal Sirolimus Therapy for Fetal Cardiac Rhabdomyomas. *N Engl J*

Med. 10 de mayo de 2018;378(19):1844-5.

19. Vachon-Marceau C, Guerra V, Jaeggi E, Chau V, Ryan G, Van Mieghem T. In-utero treatment of a large symptomatic rhabdomyoma with sirolimus. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 14 de diciembre de 2018;uog.20196.

20. Patel C, Abraham S, Ferdman D. Rapid Regression of Prenatally Identified Intrapericardial Giant Rhabdomyomas with Sirolimus. *CASE.* diciembre de 2018;2(6):258-61.

21. Gandolfi S, Laubach JP, Hideshima T, Chauhan D, Anderson KC, Richardson PG. The proteasome and proteasome inhibitors in multiple myeloma. *Cancer Metastasis Rev.* diciembre de 2017;36(4):561-84.

22. Ling J, Koren G. Challenges in vaccinating infants born to mothers taking immunoglobulin biologicals during pregnancy. *Expert Review of Vaccines.* febrero de 2016;15(2):239-56.

23. Kumar M, Ray L, Vemuri S, Simon TA. Pregnancy outcomes following exposure to abatacept during pregnancy. *Seminars in Arthritis and Rheumatism.* diciembre de 2015;45(3):351-6.

24. Durán AMS, Nasswetter G. Riesgo de drogas antirreumáticas frecuentemente usadas durante el embarazo. :8.

25. Chan ESL. Mechanisms of Action of Methotrexate. *Bulletin of the Hospital for Joint Diseases.* :4.

26. Grosen A, Kelsen J, Hvas CL, Bellaguarda E, Hanauer SB. The Influence of Methotrexate Treatment on Male Fertility and Pregnancy Outcome After Paternal Exposure: Inflammatory Bowel Diseases. abril de 2017;23(4):561-9.

27. Weber-Schoendorfer C, Chambers C, Wacker E, Beghin D, Bernard N, on behalf of the Network of French Pharmacovigilance Centers, et al. Pregnancy Outcome After Methotrexate Treatment for Rheumatic Disease Prior to or During Early Pregnancy: A Prospective Multicenter Cohort Study: MTX Treatment and Pregnancy Outcome. *Arthritis & Rheumatology.* mayo de 2014;66(5):1101-10.

28. Milunsky A, Graef J. W., Gaynor Jr. M. F.: Mabotrexate-induced congenital malforraations. *J. Pediatr.* 1968; 72 (6):790-795.

29. Bermas BL. Lactation and Management of Postpartum Disease. *Rheumatic Disease Clinics of North America.* mayo de 2017;43(2):249-62.

30. Ahlmann M, Hempel G. The effect of cyclophosphamide on the immune system: implications for clinical cancer therapy. *Cancer Chemother Pharmacol.* octubre de 2016;78(4):661-71.

31. de Jonge ME, HuitemaADR, Rodenhuis S, Beijnen JH. Clinical Pharmacokinetics of Cyclophosphamide. *Clin Pharmacokinet.* 2005;30.
32. Leyder M, Laubach M, Breugelmans M, Keymolen K, De Greve J, Foulon W. Specific Congenital Malformations after Exposure to Cyclophosphamide, Epirubicin and 5-Fluorouracil during the First Trimester of Pregnancy. *Gynecol Obstet Invest.* 2011;71(2):141-4.
33. Allem, Kavitta. Immunosuppressive agents: cyclosporine, cyclophosphamide, azathioprine, mycophenolate mofetil, and tacrolimus. En: *RHEUMATOLOGY*. 7a ed. Elsevier; 2019.
34. Van Laar, Jacob. Inmunodepresores. En: Kelley y Firestein Tratado de reumatología, de Gary S Firestein, Ralph C Budd, Sherine E Gabriel, Iain B McInnes y James R O'Dell. 10.a ed. Elsevier España;
35. Natekar A, Pupco A, Bozzo P. Safety of azathioprine use during pregnancy. :2.
36. 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.
37. Goldstein LH, Dolinsky G, Greenberg R, Schaefer C, Cohen-Kerem R, Diav-Citrin Orna, et al. Pregnancy outcome of women exposed to azathioprine during pregnancy. *Birth Defect Res A.* octubre de 2007;79(10):696-701.
38. Merlob P, Stahl B, Klinger G. Tetrada of the possible mycophenolate mofetil embryopathy: A review. *Reproductive Toxicology.* julio de 2009;28(1):105-8.
39. 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.* marzo de 2012;158A(3):588-96.
40. 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 & Rheumatism.* mayo de 2010;62(5):1494-503.
41. Østensen M, Förger F. Treatment with biologics of pregnant patients with rheumatic diseases: Current Opinion in Rheumatology. mayo de 2011;23(3):293-8.
42. Taylor, Peter C. Biofármacos con dianas celulares y otras dianas novedosas: rituximab, abatacept y otros productos biológicos. En: Kelley y Firestein Tratado de reumatología, de Gary S Firestein, Ralph C Budd, Sherine E Gabriel, Iain B McInnes y James R O'Dell. 10.a ed. Elsevier España; (Capítulo 64).
43. Cheent K, Nolan J, Shariq S, Kiho L, Pal A, Arnold J. Case Report: Fatal case of disseminated BCG infection in an infant born to a mother taking infliximab for Crohn's Disease. *Journal of Crohn's and Colitis.* noviembre de 2010;4(5):603-5.
44. Kelly RJ, Höchsmann B, Szer J, Kulasekararaj A, de Guibert S, Röth A, et al. Eculizumab in Pregnant Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *N Engl J Med.* 10 de septiembre de 2015;373(11):1032-9.

DIRECCIÓN DE LOS AUTORES

Dr. Jorge H. Gutierrez

jorgehernangutierrez@gmail.com

Medellín. Colombia