

Riesgo de drogas antirreumáticas frecuentemente usadas durante el embarazo

Ana María Sapag Durán¹, Gustavo Nasswetter²

¹Becaria de la División Reumatología del Hospital de Clínicas José de San Martín, Buenos Aires, Argentina.

²Jefe de la División Reumatología del Hospital de Clínicas José de San Martín, Buenos Aires, Argentina.

Las enfermedades autoinmunes del tejido conectivo se presentan con elevada frecuencia en mujeres en edad reproductiva. No es infrecuente que el embarazo ocurra mientras se estén usando fármacos inmunosupresores o que la actividad de la enfermedad aumente en el transcurso del embarazo requiriendo varias drogas para controlar esta exacerbación. Si bien algunos medicamentos han mostrado ser seguros durante el embarazo, en gran parte de los fármacos inmunosupresores la experiencia en humanos es limitada, y la indicación de uso depende tanto de la gravedad de la actividad de la enfermedad materna como el riesgo/beneficio que avale el uso de la droga. Los antiinflamatorios no esteroideos y corticoides dependiendo de la dosis, indicación y edad gestacional pueden ser utilizados. La hidroxiquina y la sulfasalazina han mostrado ser seguras a dosis terapéuticas habituales. La azatioprina puede utilizarse en caso de que la severidad de la enfermedad materna lo justifique. Las inmunoglobulinas no han mostrado complicaciones. El micofenolato mofetil y la ciclofosfamida no son recomendados durante la gestación, principalmente en el primer trimestre. El metotrexato y la leflunomida están contraindicados. Existen pocos datos de los agentes biológicos en el embarazo, por lo que actualmente no son recomendados.

Metodología

Se revisaron todos los artículos publicados en PubMed en los últimos 20 años que involucraran los siguientes términos: fármacos en reumatología; fármacos y embarazo; embarazo y enfermedades del tejido conectivo, antiinflamatorios no esteroideos, corticoides, hidroxiquina, sulfasalazina, metotrexato, leflunomida, ciclosporina A, azatioprina, micofenolato mofetil, ciclofosfamida, inmunoglobulina, inmunosupresores biológicos y embarazo.

Correspondencia

Av. Córdoba 2351, 8° piso – Reumatología

Hospital de Clínicas José de San Martín, Buenos Aires

E-mail: gusnasswetter@yahoo.com.ar - maritasapag@hotmail.com

Introducción

Las enfermedades del tejido conectivo afectan en su mayoría a mujeres en edad fértil. En muchos casos, las mujeres se embarazan estando aún con actividad de la enfermedad o el mismo embarazo contribuye a su exacerbación.

La influencia del embarazo en las distintas enfermedades autoinmunes es variable.

Las mujeres con lupus eritematoso sistémico (LES) tienen dos a tres veces más riesgo de tener exacerbación del LES durante el embarazo, y de éstas alrededor de un 15–30% tiene exacerbaciones moderadas a severas. La mayoría de las veces se observa actividad a nivel cutáneo, articular y hematológico¹. El riesgo está aumentado cuando las pacientes suspenden la medicación antes del embarazo o si hubo actividad de la enfermedad 6 meses previos a la concepción y nefritis lúpica activa².

A diferencia que en el LES, en la artritis reumatoidea (AR) el 48–63% mejora de la actividad de la enfermedad durante el embarazo y alrededor de un 20% tiene remisión completa. Lo contrario ocurre en el puerperio, donde existe mayor riesgo de exacerbación durante los primeros tres meses^{3,4}.

Las pacientes con artritis psoriásica mejoran o incluso remiten en el 80% de los casos, mientras que el 80% de las embarazadas con espondilitis anquilosante no experimentan modificación o agravan sus síntomas con aumento de la rigidez matinal, lumbalgia, dolor nocturno e incremento de necesidad de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)^{5,6}.

En la esclerodermia los cambios en la piel no suelen modificarse, el fenómeno de Raynaud generalmente mejora mientras que la enfermedad por reflujo gastroesofágico empeora⁷.

Idealmente la concepción debiera ocurrir cuando la enfermedad esté por más de 6 meses inactiva²; sin embargo, no es poco habitual que las pacientes se embaracen estando

con actividad de la enfermedad y recibiendo tratamiento con drogas inmunosupresores. En estos casos, el objetivo del tratamiento no incluye solo el controlar la enfermedad de base, sino también el uso de fármacos que no afecten el normal desarrollo del embarazo.

Aunque es importante que los fármacos sean utilizados durante el tiempo mínimo, es también fundamental que la enfermedad permanezca inactiva. De esta manera, el manejo de estas pacientes requiere una adaptación del régimen terapéutico balanceando riesgo/beneficio en cada caso.

Categoría de riesgo según la FDA

La clasificación de los fármacos más utilizada en el embarazo, según el riesgo para el feto, es la propuesta por la Food and Drug Administration (FDA) (Tabla 1).

Categoría de la FDA	Riesgo
A	Estudios controlados han demostrado ausencia de toxicidad en el feto.
B	Estudios en animales no han demostrado efectos nocivos en el feto. Ausencia de datos en humanos.
C	Estudios en animales han mostrado evidencias de posibles efectos tóxicos en el feto. Ausencia de datos en humanos, pero el efecto beneficioso del fármaco podría compensar el riesgo potencial de daño fetal.
D	Estudios observacionales o postcomercialización aportan evidencias de un posible riesgo de daño fetal en humanos, aunque el teórico beneficio del tratamiento podría hacer plantear su utilización.
X	Estudios en animales y en humanos muestran evidencias claras del riesgo de efectos nocivos en el feto que claramente desaconsejan la utilización del tratamiento.

Tabla 1. Categoría de riesgo de fármacos en el embarazo según la FDA.

Fármacos utilizados en reumatología

1. ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) tradicionales se encuentra en la categoría B y los inhibidores de la COX-2 en la categoría C. Sin embargo en el tercer trimestre ambos son considerados categoría C o D, respectivamente^{7,8}.

Evaluados en forma general, los AINEs no han mostrado efectos teratogénicos ni mayor riesgo de aborto cuando se los utiliza durante el primer trimestre del embarazo⁹.

Sin embargo, su uso en el tercer trimestre puede provocar cierre prematuro del ductus arterioso (es reversible después de 24–48 horas de discontinuar la droga), hipertensión pulmonar, anuria neonatal y oligohidramnios (se revierte 1 semana después de cesar la medicación). La severidad de la hipertensión pulmonar es dependiente de la dosis, y ha sido asociada con la exposición a aspirina, na-

proxeno, ibuprofeno y nimesulide en el tercer trimestre. Además puede provocar disminución de la agregación plaquetaria en el feto, incrementando el riesgo de hemorragia intracranial en prematuros o infantes de bajo peso¹⁰.

Los inhibidores de la COX-2 son considerados categoría C porque tienen mayor riesgo de cierre prematuro del ductus arterioso y de otros efectos colaterales en el feto⁸.

Las embarazadas que toman AINEs pueden tener más anemia, gestación más prolongada, nacimientos complicados e incremento de la incidencia de hemorragia ante y posparto. Las dosis altas de aspirina (más de 3 g) inhiben la contractibilidad uterina y prolongan la gestación, mientras que dosis bajas usadas como agente antiplaquetario para tratar pacientes con LES, SAF, y pérdida fetal recurrente han mostrado ser seguras durante el embarazo¹⁰.

El uso crónico de AINEs debe evitarse en el embarazo, especialmente en el tercer trimestre, debiendo suspenderse a partir de la semana 32 de gestación^{8,11}.

El acetaminofeno (paracetamol) es comúnmente utilizado durante el embarazo. Estudios experimentales en animales y estudios de cohorte prospectiva en humanos, no mostraron incremento de malformaciones a las dosis terapéuticas usadas¹².

Existe evidencia que sugiere una asociación positiva pero débil del uso de paracetamol prenatal y cuadros de alergia y asma en los infantes, adolescentes y en etapas adultas de la vida, siendo demostrado en estudios de cohorte prospectiva y en recientes metaanálisis^{13,14}. El mecanismo propuesto de esta asociación está basado en la teoría de que el acetaminofeno puede disminuir los niveles de glutatiónina en el pulmón en desarrollo, produciendo daño oxidativo e inflamación¹⁵.

2. CORTICOIDES

Los corticoides son ampliamente prescritos en las enfermedades del tejido conectivo porque tienen un rápido inicio de acción en las exacerbaciones agudas.

La hidrocortisona, cortisona y prednisona son inactivadas por la 11 B-deshidrogenasa en la placenta, convirtiéndolas en metabólicamente inactivas y sin efecto para el feto; por lo que en caso de que se tenga que utilizar corticoides para tratar la enfermedad materna debe elegirse una de estas opciones. Son consideradas categoría B por la FDA⁸.

Cuando se usan dosis mayores a 5–10 mg/día de prednisona existe mayor riesgo de diabetes gestacional, hipertensión arterial, edema, ruptura prematura de membrana y osteoporosis⁸. También se ha asociado en algunos casos a nacimiento prematuro y retardo del crecimiento intrauterino.

Un metaanálisis realizado por Park-Wyllie L y cols.

concluyó que aunque la prednisona no representa un riesgo teratogénico importante en humanos, tiene 3,4 veces mayor riesgo de malformaciones orofaciales como paladar hendido cuando son utilizados en el primer trimestre del embarazo¹⁶. Sin embargo, no se especificó ni la dosis ni la vía por la cual los corticoides estaban asociados a esta complicación fetal. De todos modos, el riesgo absoluto es considerado bajo, dado que el riesgo estimado de paladar hendido sería de 1/1000 nacidos vivos⁹.

La betametasona y la dexametasona son de elección cuando se quiere tratar al feto, puesto que estas drogas atraviesan la barrera transplacentaria sin ser inactivadas. Son consideradas categoría C por la FDA⁸.

Es recomendable el uso concomitante de corticoides con calcio y vitamina D para prevenir la osteoporosis¹⁰.

3. HIDROXICLOROQUINA

La hidroxicloroquina (HCQ) es considerada categoría C.

Si bien existen algunos reportes de casos de efectos tóxicos retinianos y auditivos con el uso de dosis altas de cloroquina (500 mg/día), esto no se ha demostrado en otros estudios realizados con dicha droga¹⁷. No se han reportado casos de toxicidad retinal ni ototoxicidad con la exposición antenatal a HCQ, no mostrando ningún estudio en la actualidad aumento del riesgo de malformaciones congénitas a las dosis utilizadas en las enfermedades del tejido conectivo (6,5 mg/kg/día)¹¹.

En una revisión sistemática publicada recientemente por Osadchy A y cols. incluyeron 12 estudios con un total de 588 nacidos vivos de madres tratadas con cloroquina o HCQ durante el embarazo, no mostrando evidencia de toxicidad fetal ocular con el uso de antimaláricos¹⁸.

Se sugiere el uso de HCQ porque ha sido más estudiada en el embarazo sin demostrar efectos adversos y se acumula en menor cantidad que la cloroquina¹¹.

4. SULFASALAZINA

Este fármaco es considerado categoría B.

La sulfasalazina y su metabolito, la sulfapiridina, atraviesan la barrera transplacentaria. Dado que la absorción materna de la droga es alrededor del 20% de la administrada, no hay riesgo de toxicidad a las dosis habituales.

Si bien algunos reportes mostraron aumento del riesgo de fisura palatina, defectos en el tubo neural y defectos cardiovasculares en recién nacidos expuestos¹⁹, esto no se ha evidenciado en estudios clínicos posteriores²⁰.

En un metaanálisis donde incluyeron 2200 mujeres embarazadas de las cuales 642 utilizaron sulfasalazina o alguna

droga relacionada, no se observaron aumento de anomalías congénitas ni otros eventos adversos en el embarazo²¹.

Dado que la sulfasalazina tiene efectos antifólicos, es recomendable no exceder dosis de 2 g/día e indicar ácido fólico en el período prenatal y durante todo el embarazo^{22,23}.

5. METOTREXATO

Es considerado categoría X.

La mayoría de la información disponible de metotrexato en el embarazo parte del uso de altas dosis en el cáncer y como agente abortífero.

Se han reportado casos de malformaciones congénitas con el uso de antagonistas del ácido fólico, inicialmente con la aminopterina que actualmente está en desuso, y luego con el metotrexato. El período crítico para el desarrollo de las malformaciones es entre la 6ª a 8ª semana de gestación con dosis mayores a 10 mg/semana²⁴. Las malformaciones consisten en deficiencia del crecimiento pre y postnatal, defectos en la osificación, alteraciones en el sistema nervioso central y cardíacas²⁵.

La frecuencia de abortos es de alrededor 19% y la prevalencia de defectos en el nacimiento del 5%²⁶.

Debe suspenderse el metotrexato como mínimo 3 meses antes de programar el embarazo tanto en el hombre como en la mujer y se debe continuar con ácido fólico durante este período y todo el embarazo^{27,28}.

6. LEFLUNOMIDA

Es considerado categoría X por la FDA.

Tanto los estudios en animales como algunos reportes de casos en humanos han mostrado efectos teratogénicos con la leflunomida. Las malformaciones fetales más frecuentes en animales incluyen craneosquisis, exencefalia, dilatación ventricular, anoftalmia, microoftalmia, malformaciones en escápula y retardo del crecimiento²⁹.

Se debe contraindicar la concepción hasta 2 años después de suspender la leflunomida. En caso de embarazo inadvertido o que la paciente desee concebir antes de este período se debe de indicar un período de lavado de la droga con colestiramina a dosis de 8 gramos tres veces al día durante 11 días. Los niveles plasmáticos de leflunomida deben de ser medidos en dos oportunidades con dos semanas de diferencia. Niveles por debajo de 0,02 mg/l son considerados seguros. Si los niveles permanecen altos se debe indicar otro período de tratamiento con colestiramina. Para un embarazo posterior se aconseja esperar 3 ciclos menstruales después de la terapia con colestiramina en la mujer o 90 días antes de la concepción en el hombre^{8,29,30}.

7. CICLOSPORINA A

Es considerada categoría C por la FDA.

Los datos de seguridad de ciclosporina A durante el embarazo provienen de receptores de trasplante renal, no mostrando efectos teratogénicos con el uso de esta droga. Algunos estudios sugieren que el uso de ciclosporina A puede estar asociado a nacimiento prematuro y bajo peso al nacer, aunque esto no ha sido confirmado en metaanálisis posteriores³¹.

En los casos reportados de ciclosporina A en mujeres embarazadas con LES, tampoco hubo complicaciones maternas ni fetales^{32,33}.

Dado que la hipertensión arterial es un evento adverso común con la ciclosporina A, se debe de usar con extrema precaución, sobre todo cuando se inicia en etapas tardías del embarazo³⁴.

8. AZATIOPRINA

La azatioprina (AZA) es considerada categoría D.

Los estudios con AZA y 6 mercaptopurina han mostrado efectos teratogénicos en los animales expuestos. Sin embargo, las dosis utilizadas en animales son por vía parenteral, mayores que las prescritas en humanos y las malformaciones no ocurrieron en todas las especies animales³⁵.

La AZA atraviesa la barrera transplacentaria, pero el hígado del recién nacido no dispone de la enzima inosinato pirofosforilasa que es necesaria para convertir la azatioprina en su metabolito activo, mercaptopurina. Esta podría ser la razón por la que el feto está protegido de la toxicidad de la droga durante la organogénesis³⁴.

Los estudios en humanos no han mostrado ningún patrón de malformación con el uso de AZA. Se han observado anomalías congénitas esporádicas (microcefalia, hidrocefalia, anencefalia, características faciales inusuales, fisura palatina, alteraciones en manos y cardíacas) en recién nacidos de madres que tomaron tiopurinas³⁶.

A pesar del amplio uso de esta droga, hay pocos reportes de teratogenicidad y sin un patrón consistente de alteraciones congénitas.

Un metaanálisis publicado recientemente por Akbari M y cols., sobre el efecto de las tiopurinas en la concepción y el embarazo, no mostró asociación con bajo peso al nacimiento, o anomalías congénitas, pero sí se asoció significativamente a nacimiento prematuro. No está claro el porqué de la asociación con nacimiento prematuro, aunque podría estar relacionado a la mayor actividad de la enfermedad de las pacientes que requirieron AZA³⁷.

9. MICOFENOLATO MOFETIL

El micofenolato mofetil (MMF) fue inicialmente clasificado como categoría C en el embarazo, pero los datos de estudios clínicos posteriores hicieron que se reclasificara en categoría D.

Los estudios experimentales en animales mostraron anomalías congénitas con el MMF. La experiencia en humanos es aún limitada, pero los datos postmarketing y los registros de trasplantes han mostrado alto riesgo de complicaciones fetales con su uso. Merlob P y cols. describen las malformaciones provocadas por el MMF como un patrón distinto y único, la tétrada EMFO (E: Ear; M: Mouth; F: Fingers; O: Organs). Estas alteraciones consisten en malformaciones en oído: microtia y atresia de canal auditivo; boca: labio leporino y fisura palatina; dedos: braquidactilia, uñas del dedo hipoplásicas; órganos: malformaciones oculares y diferentes malformaciones viscerales (cardíacas, renales, diafragmáticas y del sistema nervioso central)³⁸.

En un estudio prospectivo que incluyó 57 embarazadas expuestas al MMF durante el primer trimestre, hubo una incidencia de malformaciones en el 26%, aumento del riesgo de aborto en un 45%, prematuridad en el 62% y bajo peso al nacer en el 31% de los casos³⁹.

Las mujeres en edad fértil que estén en tratamiento con MMF deben de usar medidas contraceptivas. Además se debe tener en cuenta que el MMF reduce los niveles sanguíneos de las hormonas contraceptivas orales reduciendo su efectividad. El MMF se debe suspender por lo menos 6 semanas previas a la concepción⁴⁰.

En las mujeres que usaron MMF durante alguna etapa de la gestación, es recomendable realizar seguimiento estrecho del feto en busca de malformaciones fetales tempranas a la semana 13–15 de gestación y tardía entre la semana 22 y 23 (pesquizando malformaciones en cabeza y cara) y un ecocardiograma doppler a las 23 semanas³⁸.

En pacientes seleccionadas donde existe un alto riesgo de exacerbación de la enfermedad en el embarazo, se podría continuar la azatioprina hasta la semana 20–22 y luego considerar rotar a MMF una vez que la organogénesis fetal se ha completado⁴¹.

10. CICLOFOSFAMIDA

La ciclofosfamida es considerada categoría D por la FDA.

En el primer trimestre puede causar abortos y severas malformaciones fetales como retardo del crecimiento, anomalías faciales y en oído, ausencia de dedos y extremidades hipoplásicas^{42,43}. Existen reportes de algunos recién nacidos expuestos a ciclofosfamida en el período antenatal que no tuvieron ninguna malformación⁴⁴.

Durante el segundo y tercer trimestre del embarazo, la ciclofosfamida parece ser menos tóxica para el feto. Ha sido utilizada en algunas pacientes embarazadas para el tratamiento del cáncer y las enfermedades autoinmunes, observándose aumento del riesgo de nacimiento pretérmino y restricción de crecimiento intrauterino en el 40% de los embarazos⁴⁵. En otros reportes hubo muerte fetal en las embarazadas expuestas a ciclofosfamida durante este período del embarazo⁴².

La ciclofosfamida está contraindicada durante el primer trimestre de embarazo^{40,46}, pudiendo ser usada en el segundo y tercer trimestre en casos que exista riesgo sobre la vida de la madre^{10,42}.

11. AGENTES BIOLÓGICOS

Los datos sobre el uso de agentes biológicos durante el embarazo y la lactancia provienen de casos de exposición inadvertida a la droga.

Los agentes biológicos contienen mayoritariamente el fragmento cristizable de la región (Fc) de la inmunoglobulina G (IgG) que es activamente transferida a través de la placenta por los receptores Fc en el trofoblasto. En todos las especies animales usadas para la evaluación de la toxicidad, la exposición fetal a la IgG es muy baja durante la organogénesis, sin embargo la transferencia placentaria comienza en el inicio del segundo trimestre hasta el término del embarazo cuando los niveles séricos fetales y maternos son equivalentes o más altos en el cordón^{47,48}.

- INHIBIDORES DEL FACTOR DE NECROSIS TUMORAL

Los inhibidores del factor de necrosis tumoral (anti-TNF) son considerados categoría B.

La estructura molecular de los agentes biológicos determina la cantidad del pasaje transplacentario. El pasaje transplacentario es mayor en los anticuerpos monoclonales (infiximab, adalimumab, golimumab), menos con las proteínas de fusión (etanercept) y mínimo para los agentes sin la porción Fc de la inmunoglobulina (certolizumab)⁴⁸.

Sólo un estudio retrospectivo, no controlado, mostró incremento del riesgo de malformaciones congénitas con el uso de infiximab o etanercept durante el primer trimestre del embarazo⁴⁸, sin embargo otros estudios no evidenciaron ninguna malformación en los recién nacidos expuestos a estas drogas. En una publicación del registro de Biológicos de la Sociedad Británica de Reumatología, se comunicó que había más alta tasa de aborto espontáneo en pacientes que estuvieron expuestas a los anti-TNF en el momento de la

concepción, aunque esto fue más evidente en las pacientes que también recibieron metotrexato y leflunomida (33%)⁴⁹.

Se ha reportado el uso de etanercept, infiximab, adalimumab y certolizumab hasta la semana 30 de gestación sin riesgos para el feto. La exposición intrauterina de infiximab después de la semana 30 ha mostrado altos niveles de la droga en el recién nacido. Dado que el factor de necrosis tumoral juega un rol importante en el desarrollo del sistema inmune, puede provocar inmunosupresión en los infantes, especialmente para las vacunas vivas⁵⁰.

Aunque los resultados hasta hoy han sido promisorios, no pueden extraerse conclusiones firmes acerca de la seguridad de los anti-TNF durante el embarazo, por lo que actualmente no se recomienda su uso en esta situación⁴⁹.

- ABATACEPT

Es considerado categoría C.

Existe poca experiencia del uso de abatacept en el embarazo. En los estudios en animales se observó pasaje transplacentario pero sin efectos teratogénicos. En estudios pilotos de abatacept en artritis reumatoidea y esclerosis múltiple no se observó aumento del riesgo de malformaciones congénitas⁵¹.

- RITUXIMAB

Es considerado categoría C.

Los estudios en animales no mostraron efectos embriotóxicos. En el período postnatal de los monos expuestos a rituximab se comunicó depleción de las células B hasta 6 meses posteriores al nacimiento.

No hay estudios clínicos en humanos que incluyan el conteo de las células B en recién nacidos de madres expuestas al rituximab. Dado que la IgG atraviesa la barrera placentaria, es esperado que el rituximab produzca depleción de células B en el feto, por lo que es recomendable suspender el rituximab 6 meses antes de la concepción⁴⁸.

- ANAKINRA

Es considerado categoría B.

Anakinra tiene una vida media corta de 4 a 6 horas y no se acumula en los tejidos. Los estudios en animales no han mostrado efectos teratogénicos. En un reporte de una paciente de 33 años con enfermedad de Still que continuó con anakinra durante todo el embarazo y la lactancia no se reportaron efectos adversos en el recién nacido⁵².

Por su corta vida media, la discontinuación profiláctica del anakinra antes de la concepción puede no ser necesaria, pero no se recomienda continuar durante el embarazo⁴⁸.

- TOCILIZUMAB

Es considerado categoría C.

Los estudios en animales no mostraron malformaciones congénitas con el uso de tocilizumab, pero no existen datos en humanos. Se debe de discontinuar el tocilizumab 3 meses antes de la concepción en mujeres y hombres^{9,53}.

12. INMUNOGLOBULINA

En los reportes de uso de inmunoglobulina en el embarazo no se han evidenciado complicaciones fetales. La única complicación materna que se observó fue leve hipertensión arterial en una paciente obesa⁵⁴.

Conclusiones

La categoría de cada fármaco según la FDA se resume en la Tabla 2.

Los AINEs pueden ser utilizados a dosis bajas, prefiriendo AINEs de vida media corta. Se deben suspender a partir de la semana 32 de gestación.

La hidrocortisona y la prednisona no tienen efectos sobre el feto, por lo que pueden ser utilizados en el embarazo teniendo especial cuidado de las complicaciones maternas con su uso a altas dosis (hipertensión arterial, diabetes gestacional). La betametasona y la dexametasona se deben utilizar cuando es necesario tratar al feto.

La hidroxycloloquina, la sulfasalazina y las inmunoglobulinas son opciones seguras durante el embarazo.

Droga	Categoría de riesgo en el embarazo
AINEs	B, C
Corticoides	B
Hidroxycloloquina, cloloquina	C
Azatioprina	D
Sulfasalazina	B
Metotrexato	X
Leflunomida	X
Ciclosporina A	C
Micofenolato mofetil	D
Ciclofosfamida	D
Inhibidores del factor de necrosis tumoral	B
Abatacept	C
Rituximab	C
Anakinra	B
Tocilizumab	C

Tabla 2. Drogas antirreumáticas, categoría de riesgo en el embarazo de la FDA.

La azatioprina puede utilizarse en caso de que la actividad de la enfermedad, por su gravedad, así lo requiera.

La ciclosporina A puede ser usada teniendo extrema precaución en las etapas tardías del embarazo por el riesgo de hipertensión arterial.

Se han reportado malformaciones fetales en animales y en algunos casos en humanos con el uso de micofenolato mofetil. Aunque la experiencia en humanos es aún limitada, se recomienda evitar su uso durante el embarazo.

La ciclofosfamida se debe suspender por lo menos tres meses antes de la concepción. Está absolutamente contraindicada durante el primer trimestre de embarazo. Puede ser usada en el segundo y tercer trimestre en casos que exista riesgo sobre la vida de la madre.

El metotrexato y la leflunomida están contraindicados en el embarazo.

En la actualidad existen escasos datos sobre los agentes biológicos, por lo que debe de evitarse su uso durante la gestación.

El manejo multidisciplinario entre obstetra, reumatólogo y otras especialidades, y el uso de cada fármaco valorando riesgo/beneficio en cada caso, permitirá un mejor manejo del embarazo y resultados más satisfactorios tanto para la madre como para el feto.

Bibliografía

1. Surita FG, Parpinelli MA, Yonehara E, Krupa F, Cecatti JG. Systemic lupus erythematosus and pregnancy: clinical evolution, maternal and perinatal outcomes and placental findings. *Sao Paulo medical journal = Revista paulista de medicina* 2007;125:91-5.
2. Jain V, Gordon C. Managing pregnancy in inflammatory rheumatological diseases. *Arthritis research & therapy* 2011;13:206.
3. de Man YA, Dolhain RJ, van de Geijn FE, Willemssen SP, Hazes JM. Disease activity of rheumatoid arthritis during pregnancy: results from a nationwide prospective study. *Arthritis and rheumatism* 2008;59:1241-8.
4. Barrett JH, Brennan P, Fiddler M, Silman AJ. Does rheumatoid arthritis remit during pregnancy and relapse postpartum? Results from a nationwide study in the United Kingdom performed prospectively from late pregnancy. *Arthritis and rheumatism* 1999;42:1219-27.
5. Ostensen M. The effect of pregnancy on ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, and juvenile rheumatoid arthritis. *Am J Reprod Immunol* 1992;28:235-7.
6. Mitchell K, Kaul M, Clowse ME. The management

- of rheumatic diseases in pregnancy. *Scandinavian journal of rheumatology* 2010;39:99-108.
7. Martinez Lopez JA. [Systematic review: is the use of NSAIDs safe during pregnancy in women with rheumatic disease?]. *Reumatologia clinica* 2008;4:191-6.
 8. Temprano KK, Bandlamudi R, Moore TL. Antirheumatic drugs in pregnancy and lactation. *Seminars in arthritis and rheumatism* 2005;35:112-21.
 9. Makol A, Wright K, Amin S. Rheumatoid arthritis and pregnancy: safety considerations in pharmacological management. *Drugs* 2011;71:1973-87.
 10. Janssen NM, Genta MS. The effects of immunosuppressive and anti-inflammatory medications on fertility, pregnancy, and lactation. *Archives of internal medicine* 2000;160:610-9.
 11. Ostensen M, Forger F. Management of RA medications in pregnant patients. *Nature reviews Rheumatology* 2009;5:382-90.
 12. Scialli AR, Ang R, Breitmeyer J, Royal MA. A review of the literature on the effects of acetaminophen on pregnancy outcome. *Reprod Toxicol* 2010;30:495-507.
 13. Garcia-Marcos L, Sanchez-Solis M, Perez-Fernandez V. Early exposure to acetaminophen and allergic disorders. *Current opinion in allergy and clinical immunology* 2011;11:162-73.
 14. Eyers S, Weatherall M, Jefferies S, Beasley R. Paracetamol in pregnancy and the risk of wheezing in offspring: a systematic review and meta-analysis. *Clinical and experimental allergy: journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology* 2011;41:482-9.
 15. Scialli AR, Ang R, Breitmeyer J, Royal MA. Childhood asthma and use during pregnancy of acetaminophen. A critical review. *Reprod Toxicol* 2010;30:508-19.
 16. Park-Wyllie L, Mazzotta P, Pastuszak A, et al. Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: prospective cohort study and meta-analysis of epidemiological studies. *Teratology* 2000;62:385-92.
 17. Borba EF, Turrini-Filho JR, Kuruma KA, et al. Chloroquine gestational use in systemic lupus erythematosus: assessing the risk of child ototoxicity by pure tone audiometry. *Lupus* 2004;13:223-7.
 18. Osadchy A, Ratnapalan T, Koren G. Ocular toxicity in children exposed in utero to antimalarial drugs: review of the literature. *The Journal of rheumatology* 2011;38:2504-8.
 19. Golding A, Haque UJ, Giles JT. Rheumatoid arthritis and reproduction. *Rheumatic diseases clinics of North America* 2007;33:319-43, vi-vii.
 20. Norgard B, Czeizel AE, Rockenbauer M, Olsen J, Sorensen HT. Population-based case control study of the safety of sulfasalazine use during pregnancy. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2001;15:483-6.
 21. 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;25:271-5.
 22. Ostensen M. Disease specific problems related to drug therapy in pregnancy. *Lupus* 2004;13:746-50.
 23. Mahadevan U, Kane S. American gastroenterological association institute technical review on the use of gastrointestinal medications in pregnancy. *Gastroenterology* 2006;131:283-311.
 24. Feldkamp M, Carey JC. Clinical teratology counseling and consultation case report: low dose methotrexate exposure in the early weeks of pregnancy. *Teratology* 1993;47:533-9.
 25. Aftimos S. Fetal methotrexate/aminopterin syndrome in an adult: a likely case with ectodermal abnormalities. *Clinical dysmorphology* 2009;18:53-5.
 26. Martinez Lopez JA, Loza E, Carmona L. Systematic review on the safety of methotrexate in rheumatoid arthritis regarding the reproductive system (fertility, pregnancy, and breastfeeding). *Clinical and experimental rheumatology* 2009;27:678-84.
 27. Morris LF, Harrod MJ, Menter MA, Silverman AK. Methotrexate and reproduction in men: case report and recommendations. *Journal of the American Academy of Dermatology* 1993;29:913-6.
 28. Juanola Roura X, Rios Rodriguez V, Fuente de Dios Dde L. [Drugs employed during pregnancy and contraceptive methods in rheumatic disease. New evidence]. *Reumatologia clinica* 2010;6:43-8.
 29. Brent RL. Teratogen update: reproductive risks of leflunomide (Arava); a pyrimidine synthesis inhibitor: counseling women taking leflunomide before or during pregnancy and men taking leflunomide who are contemplating fathering a child. *Teratology* 2001;63:106-12.
 30. Calvo Alen J. [Management of difficult clinical situations in patients with rheumatoid arthritis: Pregnancy]. *Reumatologia clinica* 2009;5S1:48-52.
 31. Bar Oz B, Hackman R, Einarson T, Koren G. Pregnancy outcome after cyclosporine therapy during pregnancy: a meta-analysis. *Transplantation* 2001;71:1051-5.
 32. Maeshima E, Yamada Y, Kodama N, Mune M, Yukawa S. Successful pregnancy and delivery in a case of systemic lupus erythematosus treated with immunoadsorption therapy and cyclosporin A. *Scandinavian journal of rheumatology* 1999;28:54-7.
 33. Doria A, Di Lenardo L, Vario S, Calligaro A, Vaccaro E, Gambari PF. Cyclosporin A in a pregnant

- patient affected with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology international* 1992;12:77-8.
34. Gisbert JP. Safety of immunomodulators and biologics for the treatment of inflammatory bowel disease during pregnancy and breast-feeding. *Inflammatory bowel diseases* 2010;16:881-95.
 35. Polifka JE, Friedman JM. Teratogen update: azathioprine and 6-mercaptopurine. *Teratology* 2002;65:240-61.
 36. Matalon ST, Ornoy A, Lishner M. Review of the potential effects of three commonly used antineoplastic and immunosuppressive drugs (cyclophosphamide, azathioprine, doxorubicin on the embryo and placenta). *Reprod Toxicol* 2004;18:219-30.
 37. 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. *Inflammatory bowel diseases* 2012.
 38. Merlob P, Stahl B, Klinger G. Tetrad of the possible mycophenolate mofetil embryopathy: a review. *Reprod Toxicol* 2009;28:105-8.
 39. Hoeltzenbein M, Elefant E, Vial T, et al. Teratogenicity of mycophenolate confirmed in a prospective study of the European Network of Teratology Information Services. *American journal of medical genetics Part A* 2012;158A:588-96.
 40. Elliott AB, Chakravarty EF. Immunosuppressive medications during pregnancy and lactation in women with autoimmune diseases. *Womens Health (Lond Engl)* 2010;6:431-40; quiz 41-2.
 41. Pisoni CN, D'Cruz DP. The safety of mycophenolate mofetil in pregnancy. *Expert opinion on drug safety* 2008;7:219-22.
 42. Clowse ME, Magder L, Petri M. Cyclophosphamide for lupus during pregnancy. *Lupus* 2005;14:593-7.
 43. Enns GM, Roeder E, Chan RT, Ali-Khan Catts Z, Cox VA, Golabi M. Apparent cyclophosphamide (cytoxan) embryopathy: a distinct phenotype? *American journal of medical genetics* 1999;86:237-41.
 44. Lannes G, Elias FR, Cunha B, et al. Successful pregnancy after cyclophosphamide therapy for lupus nephritis. *Archives of gynecology and obstetrics* 2011;283 Suppl 1:61-5.
 45. Berry DL, Theriault RL, Holmes FA, et al. Management of breast cancer during pregnancy using a standardized protocol. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 1999;17:855-61.
 46. Ozolins TR. Cyclophosphamide and the Teratology Society: an awkward marriage. *Birth defects research Part B, Developmental and reproductive toxicology* 2010;89:289-99.
 47. Malek A, Sager R, Zakher A, Schneider H. Transport of immunoglobulin G and its subclasses across the in vitro-perfused human placenta. *American journal of obstetrics and gynecology* 1995;173:760-7.
 48. Ostensen M, Forger F. Treatment with biologics of pregnant patients with rheumatic diseases. *Current opinion in rheumatology* 2011;23:293-8.
 49. Verstappen SM, King Y, Watson KD, Symmons DP, Hyrich KL. Anti-TNF therapies and pregnancy: outcome of 130 pregnancies in the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Annals of the rheumatic diseases* 2011;70:823-6.
 50. 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 & colitis* 2010;4:603-5.
 51. Pham T, Claudepierre P, Constantin A, et al. Abatacept therapy and safety management. *Joint, bone, spine: revue du rhumatisme* 2009;76 Suppl 1:S3-S55.
 52. Berger CT, Recher M, Steiner U, Hauser TM. A patient's wish: anakinra in pregnancy. *Annals of the rheumatic diseases* 2009;68:1794-5.
 53. Pham T, Claudepierre P, Constantin A, et al. Tocilizumab: therapy and safety management. *Joint, bone, spine: revue du rhumatisme* 2010;77 Suppl 1:S3-100.
 54. Perricone R, De Carolis C, Kroegler B, et al. Intravenous immunoglobulin therapy in pregnant patients affected with systemic lupus erythematosus and recurrent spontaneous abortion. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47:646-51.