



Inmunosupresión a través de la placenta

Rosa Albañil Ballesteros
CS Cuzco, Fuenlabrada, Madrid
GPI-AEPap
Abril 2024

Caso clínico

RNTPAEG

- Sano
- embarazo: madre con artritis reumatoide, recibió certolizumab (durante todo el embarazo)
- parto y neonatal normales

¿Qué precauciones hay que seguir con el RN?

Preguntas*

- ¿Qué es certolizumab?
- ¿Es un fármaco seguro durante el embarazo?
- ¿Qué precauciones hay que adoptar en el neonato?
 - ¿Está contraindicada la lactancia materna?
 - ¿El RN puede recibir vacunas?
- ¿Los datos de certolizumab son aplicables a otros biológicos?

* Solo se abordan datos referidos al recién nacido, no a las medidas adoptadas respecto a la madre

¿Qué es certolizumab?

- Certolizumab pegol es un **fragmento Fab'** de un anticuerpo humanizado recombinante contra el factor de necrosis tumoral α (TNF α) expresado en *Escherichia coli* y conjugado con polietilenglicol (PEG)

fragmento Fab' : es una región en un anticuerpo que se une a los antígenos

Indicaciones

Artritis reumatoide

Espondiloartritis axial

Artritis psoriásica

Psoriasis en placas

El factor de necrosis tumoral-a (TNF-a) está involucrado en la respuesta inmune adaptativa:

➤ las terapias anti TNF-a:

- aumentan la susceptibilidad a patógenos intracelulares
- pueden reactivar o diseminar una tuberculosis.
- pueden causar neutropenia y riesgo de sufrir una infección fúngica invasiva

El TNF-a no está implicado en la respuesta inmune innata frente a bacterias patógenas extracelulares.

Principales efectos adversos de los fármacos biológicos anti TNF-a*

- Infecciones, reactivación de tuberculosis, cambios psoriariformes en la piel, exacerbación de enfermedades desmielinizantes, lupus inducido, cáncer de piel no melanocítico.

Tabla 3. Resumen de la evidencia de los **riesgos infecciosos con las terapias biológicas**

Fármaco	Aumento de riesgo de infecciones	Riesgo TBC/cribado	Riesgo herpes zoster	Riesgo de VHB	Observaciones y recomendaciones
Anti-TNF-α • Adalimumab • Etanercept • Infliximab • Certolizumab • Golimumab	Moderado/ elevado	• Evidencia clara del aumento de riesgo tanto in vitro como con su uso en la práctica clínica. • Cribado: SI	Si	Si	• Determinar infección crónica VHB antes de iniciar terapia. • Profilaxis antiviral en pacientes HbsAg-positivo mientras estén en tratamiento. • Vigilancia de carga viral VHB en pacientes anti-HBc-positivo, pacientes HbsAg-negativo para evaluar reactivación eventual de infección oculta VHB. • Determinar tuberculosis latente antes de iniciar terapia (seguida de tratamiento adecuado si es necesario). • Vacunación antiviral apropiada, según edad del paciente.

Tabla 4. Número de casos notificados de sospechas de RAM entre enero 2000 y febrero 2020.

Principales patologías	Anti-TNF α	Anti-IL	R03DX	Belimumab	Abatacept
Tuberculosis	389	1			1
Infecciones virus herpes zoster	81	11	1	1	4
reactivation hepatitis B	14	1			

Precauciones previas a iniciar tratamiento con anti TNF-a

- Determinar infección crónica VHB antes de iniciar terapia.
- Profilaxis antiviral en pacientes HbsAg-positivo mientras estén en tratamiento.
- Vigilancia de carga viral VHB en pacientes anti-HBc-positivo, pacientes HbsAg-negativo para evaluar reactivación eventual de infección oculta VHB.
- Determinar tuberculosis latente antes de iniciar terapia (seguida de tratamiento adecuado si es necesario).
- Vacunación antiviral apropiada, según edad del paciente.

Certolizumab en embarazo

- solo debe usarse durante el embarazo si es clínicamente necesario
- Ficha técnica: aconseja anticoncepción hasta 5 meses tras última administración
- datos de 1300 embarazos (más de 1000 con exposición durante el primer trimestre)
 - ➔ no indican malformaciones
 - Las malformaciones congénitas estuvieron presentes en 30/1259 (2,4%) recién nacidos vivos, de los cuales 26 (2,1%) se consideraron importantes según los criterios del Programa Metropolitano de Defectos Congénitos de Atlanta. No hubo patrón de malformaciones congénitas*
- **Concentraciones plasmáticas en 14 neonatos** de 16 mujeres tratadas durante el embarazo con certolizumab pegol:
 - 13 eran Inferiores al Límite de Cuantificación (ILC)
 - 1 la concentración plasmática fue 0,042g/ml con una relación plasmática hijo/madre en el momento del nacimiento del 0,09%.

https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/109544005/FichaTecnica_109544005.html

*Pharmacovigilance pregnancy data in a large population of patients with chronic inflammatory disease exposed to certolizumab pegol. Ther Adv Musculoskelet Dis. 2022 Apr 15;14:1759720X221087650. doi: 10.1177/1759720X221087650. PMID: 35464812; PMCID: PMC9023886



- En embarazo y lactancia certolizumab se considera la primera alternativa, siendo el adalimumab la segunda opción más segura

Biological and immunosuppressive medications in pregnancy, breastfeeding and fertility in immune mediated diseases. Farm Hosp. 2023 Jan-Feb;47(1):39-49. doi: 10.1016/j.farma.2022.12.005. Epub 2023 Jan 27. PMID: 36710223.

Puede administrarse durante la lactancia

- mínima transferencia* y degradación intestinal:



*17 mujeres:

El % de la dosis materna de certolizumab pegol que llega a un lactante en 24 horas se estimó entre el 0,04% y 0,30%

https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/109544005/FichaTecnica_109544005.html

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5705850/>

Última actualización: 5 de Marzo de 2021

Cimzia™

Riesgo muy bajo

Seguro. Compatible. Mínimo riesgo para la lactancia y el lactante.

Cimzia es una marca comercial que contiene en su composición el siguiente principio activo:

- **Certolizumab** (Seguro. Compatible. Mínimo riesgo para la lactancia y el lactante.)

Para una mayor información (farmacocinética, referencias, etc) pinche sobre el nombre del principio activo.

Nota: La composición de algunas marcas varía según países. Asegúrate que esta es la composición de la marca que buscas.

Riesgo muy bajo

Seguro. Compatible. Mínimo riesgo para la lactancia y el lactante.

Anticuerpo monoclonal humanizado contra el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) usado en enfermedades autoinmunes como artritis reumatoide, espondiloartritis axial, espondilits anquilosante, artritis psoriásica y enfermedad de Crohn con mala respuesta a terapia convencional.

Administración inyectada subcutánea cada 2 semanas durante meses.

No se han encontrado niveles detectables o muy bajos en leche materna (Morita 2018, Matro 2018, EMA 2018, Clowse 2017, Forger 2016, Mahadevan 2013) debido probablemente a su elevadísimo peso molecular.

No es absorbible por vía digestiva por su estructura proteica, lo que protege aún más al lactante.

Lactantes de madres que lo tomaban no tuvieron efectos secundarios (Clowse 2017, Mahadevan 2013 y 2012).

El fabricante (EMA 2018) y autores expertos y asociaciones médicas lo consideran compatible con la lactancia (Hale, Owczarek 2020, Sammaritano 2020, Picardo 2019, Mahadevan 2019 y 2017, Amin 2018, Matro 2018, Clowse 2017, Flint 2016, Gotestam-EULAR 2016, Briggs 2015, Damas 2015, Chaparro 2015, Nielsen 2014, Gisbert 2013 y 2011, Yarur 2013, Mahadevan 2011, van der Woude 2010, Fischer 2010).

Puede ser prudente evitar su uso en las dos primeras semanas tras el parto ya que puede haber paso significativo a leche hasta los primeros 3 - 4 días postparto y absorción intestinal en el recién nacido.

**

Puede consultar abajo la información de estos productos relacionados:

- **Artritis Reumatoide (AR) Materna** (Posiblemente seguro. Probablemente compatible. Riesgo leve posible. Seguimiento recomendado. Lea el Comentario.)
- **Enfermedad inflamatoria intestinal (EII) materna** (Posiblemente seguro. Probablemente compatible. Riesgo leve posible. Seguimiento recomendado. Lea el Comentario.)

** Este comentario no se recoge en ficha técnica



Vacunación

FT: Se recomienda esperar un mínimo de 5 meses tras la última administración a la madre durante el embarazo antes de la administración de vacunas vivas o atenuadas (frente a rotavirus, BCG, polio oral) (a menos que el beneficio de la vacunación supere claramente el riesgo teórico de la administración de vacunas vivas o atenuadas a los neonatos)

https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/109544005/FichaTecnica_109544005.html

[Implicaciones en el empleo de vacunas vivas atenuadas en lactantes de madres que han recibido biológicos durante el embarazo.](#) Manual inmunizaciones CAV AEP



Retomando nuestro caso

- No se administró la vacuna frente a rotavirus
- Mantuvo lactancia materna prolongada hasta los 12 meses
- ¿Y respecto a triple vírica y varicela?

Desde Reumatología se realizó interconsulta a Medicina Preventiva sobre riesgo potencial por la vacunación con virus vivos atenuados a un niño que hipotéticamente recibe certolizumab a través de LM y que lo ha recibido durante el embarazo.

Factores que consideran en la respuesta:

- Niño no escolarizado pero que va a iniciar escolarización en 7 meses
- Madre que está valorando cesar LM
- Escaso paso del fármaco a través de LM
- 12 meses de edad

Respuesta:

- No demorar más allá de los dos años de edad la primera dosis.
- Esperar 1 mes tras concluir lactancia materna para administrar las vacunas
- Muy recomendable antes de inicio de escuela infantil o si hubiera casos de varicela o paperas en su familia/allegados
- El riesgo para el niño por la vacuna es ínfimo y el beneficio para él y para la madre es claramente superior



¿El estado de inmunodepresión de la madre contraindica la vacunación con vacuna de virus vivo en el hijo?



- Ninguna vacuna del calendario está contraindicada en convivientes de pacientes de riesgo
- Contraindicadas: vacunas orales frente a la poliomielitis y *Salmonella typhi*
- Vacuna triple vírica: no precisa ninguna medida especial de precaución (no se ha descrito transmisión de ninguno de los virus contenidos en la vacuna)
- Vacuna frente a varicela: riesgo mínimo de transmisión horizontal. Si el vacunado frente a la varicela presentara un exantema vacunal debe evitar el contacto con el paciente hasta la resolución del exantema
- Deben vacunarse cada año frente a la gripe



Retomando nuestro caso

- No se recomendó vacuna de rotavirus
- Mantuvo lactancia materna prolongada hasta los 12 meses
- Las vacunas TV y de varicela se administraron a los 15 meses y medio
- El resto de vacunas se administró según calendario incluyendo Hepatitis A por viaje a zona de riesgo

¿Son aplicables los datos de certolizumab a otros* anti TNF-a?

- **No:**
 - Los datos en cuanto a **seguridad durante embarazo y LM** son diferentes para cada fármaco
 - Los **tiempos de espera para administrar vacunas vacunas vivas o atenuadas** son **diferentes** para cada fármaco
 - Los **datos pueden variar** según el **fármaco**, la **patología** para la que se indica y la **administración conjunta con otros fármacos**

*Implicaciones en el empleo de vacunas vivas atenuadas en lactantes de madres que han recibido biológicos durante el embarazo.

¿Son aplicables los datos de certolizumab durante embarazo y lactancia materna a pacientes en tratamiento* con estos fármacos?

- **No:**
 - Los niveles del fármaco son diferentes
 - Los tiempos de espera para administrar vacunas vacunas vivas o atenuadas son diferentes
 - Los datos pueden variar según el fármaco, la patología para la que se indica y la administración conjunta con otros fármacos

[*Intervalos recomendados para la administración de vacunas en pacientes que reciben tratamiento con anticuerpos monoclonales inmunosupresores \(ACMI\)](#)

Conclusiones

- En hijos de madre que han recibido tratamiento con certolizumab durante el embarazo:
 - hay que retrasar la administración de vacunas vivas hasta 5 meses tras la última dosis administrada a la madre
 - hay que vigilar la posible aparición de complicaciones en los niños
- El tratamiento con certolizumab en la madre no contraindica la lactancia materna
- Ante la administración de fármacos biológicos en madres gestantes y/o lactantes hay que revisar los datos de cada fármaco concreto en cuanto a inmunizaciones y lactancia de sus hijos

- Biological and immunosuppressive medications in pregnancy, breastfeeding and fertility in immune mediated diseases. Farm Hosp. 2023 Jan-Feb;47(1):39-49.doi: 10.1016/j.farma.2022.12.005. PMID: 36710223.
- TNF- α /anti-TNF- α drugs and its effect on pregnancy outcomes. Expert Rev Mol Med. 2022 Jun 10;24:e26. doi: 10.1017/erm.2022.18. PMID: 35687009; PMCID: PMC9884758.
- Pharmacovigilance pregnancy data in a large population of patients with chronic inflammatory disease exposed to certolizumab pegol. Ther Adv Musculoskelet Dis. 2022 Apr 15;14:1759720X221087650. doi: 10.1177/1759720X221087650. PMID: 35464812;
- A systematic review of live vaccine outcomes in infants exposed to biologic disease modifying anti-rheumatic drugs in utero. Rheumatology (Oxford). 2022 Oct 6;61(10):3902-3906. doi: 10.1093/rheumatology/keac141. PMID: 35258557.
- Biologics During Pregnancy and Breastfeeding Among Women With Rheumatic Diseases: Safety Clinical Evidence on the Road. Front Pharmacol. 2021 Feb 11;12:621247. doi: 10.3389/fphar.2021.621247. PMID: 34122062.
- 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 Dec;37(6):821-830. doi: 10.5114/ada.2020.102089. PMID: 33603597.
- Medicamentos inmunosupresores y biológicos en el embarazo, lactancia y fertilidad en enfermedades inmunomediadas
- BOLETÍN DE INFORMACIÓN FARMACOTERAPÉUTICA DE NAVARRA. AÑO 2020 VOLUMEN 28, Nº 3
- Ficha técnica certolizumab https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/109544005/FichaTecnica_109544005.html
- Implicaciones en el empleo de vacunas vivas atenuadas en lactantes de madres que han recibido biológicos durante el embarazo. Manual inmunizaciones CAV AEP
- Intervalos recomendados para la administración de vacunas en pacientes que reciben tratamiento con anticuerpos monoclonales inmunosupresores (ACMI)
- Documento de consenso de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica y el Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría para la vacunación en inmunodeprimidos. DOI: [10.1016/j.anpedi.2023.11.004...](https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2023.11.004)