



Seminarios de la Fundación Española de Reumatología

www.elsevier.es/semreuma



Revisión

Seguridad de los tratamientos antirreumáticos en la paciente gestante

Inmaculada Chalmeta Verdejo

Servicio de Reumatología, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 7 de enero de 2013

Aceptado el 8 de enero de 2013

Palabras clave:

Embarazo

Fármacos antirreumáticos

Seguridad

R E S U M E N

En los últimos años ha habido un cambio en la actitud respecto al uso de los fármacos antirreumáticos durante el embarazo. Aunque idóneamente deberían suspenderse antes de la gestación, en ciertos casos su uso puede ser necesario tanto para proteger la salud de la madre como para asegurar un buen desenlace de la gestación. Se ha efectuado una revisión de los datos publicados sobre los fármacos antirreumáticos más frecuentemente empleados, y los resultados muestran que algunos de ellos pueden utilizarse con cierta seguridad durante el embarazo debido a su bajo índice de toxicidad, mientras que otros deben interrumpirse porque pueden ser tóxicos para el feto. En relación con las terapias biológicas, estudios recientes muestran que los agentes anti-TNF podrían ser utilizados durante el primer trimestre de gestación.

© 2013 SER. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Antirheumatic drugs safety during pregnancy

A B S T R A C T

In recent years, there has been a change in attitude concerning the use of antirheumatic drugs during pregnancy. Ideally, they should be suspended before pregnancy, however, in certain cases it may be necessary to use them to protect mother's health and ensure a correct pregnancy delivery. The most commonly used antirheumatic drugs in pregnancy have been reviewed. Results show that some of them can be taken during pregnancy with a low risk of toxicity, but others should not be administered in this period because of fetal toxicity. Regarding biological therapies in rheumatic diseases, recent studies show that TNF blockers could be continued during the first months of pregnancy.

© 2013 SER. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Keywords:

Pregnancy

Antirheumatic drugs

Safety

Introducción

El embarazo supone una etapa especial en el seguimiento de las pacientes con enfermedades reumáticas, por lo que se recomienda una vigilancia más estrecha, preferiblemente en coordinación con el especialista en obstetricia. La decisión de embarazo en estas pacientes debería demorarse hasta conseguir un adecuado control de la enfermedad, habiendo retirado previamente los fármacos que puedan ser perjudiciales durante este período¹.

El uso de fármacos viene limitado por los efectos teratogénos asociados a su empleo durante este período. La clasificación de la *Food and Drug Administration* (FDA), basada en estudios tanto en humanos como en animales, respecto al riesgo que comporta el uso de fármacos en el embarazo, puede ser de utilidad en el manejo de estas pacientes (tabla 1).

Seguridad de los fármacos

A continuación revisaremos la seguridad de los fármacos más frecuentemente utilizados en el tratamiento de enfermedades reumáticas durante el período gestacional.

Antiinflamatorios no esteroideos

La experiencia acumulada con algunos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) como el ibuprofeno, el naproxeno, el diclofenaco y la indometacina considera segura su administración durante el embarazo, con algunas puntualizaciones. Su administración en la etapa periconcepcional se ha relacionado con una mayor incidencia de abortos; en la mujer gestante pueden atravesar la placenta y producir diferentes efectos adversos dependiendo del tipo, de la dosis, de la duración del tratamiento y del período en el que se utilicen². Se consideran seguros durante el primer y segundo trimestre (categoría B de la FDA); sin embargo, se recomienda evitar su uso durante el tercer trimestre, fundamentalmente a partir de la semana 32 (en esta etapa se clasifican en categoría C), ya que

Correo electrónico: inchave@yahoo.es

Tabla 1
Clasificación de la FDA para el riesgo de los fármacos durante el embarazo

Categoría	Descripción
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 poscomercialización 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

pueden producir oligoamnios, cierre precoz del ductus arteriovenoso e hipertensión pulmonar secundaria³. Si se administran en las últimas semanas de gestación pueden retrasar el parto (efecto tocolítico por inhibición de prostaglandinas) y producir complicaciones hemorrágicas durante el mismo. En el caso de los inhibidores selectivos de la COX-2 la experiencia es más limitada, por lo que se clasifican en categoría C.

El ácido acetilsalicílico (AAS) se clasifica en categoría D cuando se administra en dosis > 3 g/día y puede relacionarse con el síndrome de intoxicación por salicilatos (agitación, hipertensión e hiperreflexia). Los resultados de algunos estudios de casos y controles y de cohortes han señalado una asociación entre el consumo de AAS durante el embarazo y el incremento del riesgo de determinados tipos de malformaciones (defectos cardiovasculares, del tubo neural, de la cavidad oral, del sistema nervioso central y gastrosquisis, entre otros). En dosis inferiores a 150 mg/día se considera seguro para el feto⁴, aunque debe tenerse la precaución de interrumpir la administración una semana antes del parto para evitar sangrado excesivo durante el parto.

Corticoides

Hay disponibles varios estudios epidemiológicos y metaanálisis⁵ sobre el uso de corticoides en el embarazo. La exposición gestacional a corticoides se ha asociado a retraso del crecimiento fetal, a fisura del paladar y a una mayor incidencia de bajo peso al nacer. Los corticoides que no atraviesan la barrera placentaria, como la prednisona (categoría B de la FDA), resultan más seguros y constituyen una buena alternativa a los AINE.

Antipalúdicos

Aunque los antipalúdicos son fármacos que atraviesan la barrera placentaria, y en estudios animales se depositan en los tejidos pigmentarios, hay poca evidencia de teratogenicidad tanto de la cloroquina (CQ) como de la hidroxiclolorquina (HCQ) en humanos. La FDA los clasifica en categoría C.

En las publicaciones acerca del uso de antipalúdicos en el embarazo en pacientes con diferentes conectivopatías, la HCQ no parece asociarse a un incremento del riesgo de defectos congénitos, abortos espontáneos o muerte fetal en estas pacientes^{6,7}. En pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) debe considerarse la importancia de mantener el tratamiento antipalúdico como prevención de las posibles exacerbaciones de la enfermedad, que supondrían un riesgo añadido en el curso del embarazo⁸⁻¹⁰.

Salazopirina

Aunque el riesgo real de teratogenicidad con este fármaco es muy bajo (categoría B de la FDA), la utilización de antagonistas del ácido fólico, como la salazopirina (SZP) durante el embarazo se asocia a diversas alteraciones del tubo neural, cardíacas u orofaciales¹¹. Por este motivo se recomienda la administración concomitante de ácido fólico cuando se utilice en embarazadas, ya que podría disminuir el posible riesgo de toxicidad.

Ciclosporina A

Se clasifica en la categoría C de la FDA. Los datos de que se dispone de la ciclosporina A (CSA) se deben a su utilización en pacientes trasplantadas o con otras enfermedades autoinmunes¹²⁻¹⁴ en las que no se ha observado un aumento de la teratogenicidad. Sin embargo, se ha observado una mayor incidencia de partos prematuros y recién nacidos (RN) de bajo peso probablemente en relación con el aumento de la presión arterial y deterioro de la función renal secundarios a su administración. Se recomienda monitorizar los niveles de CSA tanto durante el embarazo como en el puerperio, para asegurar que se encuentran el rango terapéutico.

En pacientes no trasplantadas la experiencia es menor, pero actualmente se acepta que puede administrarse en una mujer embarazada con una enfermedad reumática activa que precise un tratamiento inmunosupresor.

Micofenolato

Tanto el micofenolato mofetil (MFM) como el ácido micofenólico (AMF) están incluidos en la categoría D de la clasificación de la FDA. Datos procedentes de pacientes con trasplante renal expuestas a MFM¹⁵ muestran que su uso durante el primer trimestre de gestación se asocia a aumento del riesgo de pérdida fetal, así como a un incremento en el riesgo de malformaciones congénitas que afectan especialmente al conducto auditivo externo y la cara (labio leporino y paladar hendido).

Azatioprina

Está categorizada en el nivel D de riesgo fetal de la FDA. Los datos extraídos de gestantes que recibieron tratamiento con azatioprina (AZP) por diversas circunstancias (hepatitis autoinmune, trasplante renal, LES o enfermedad de Crohn) no muestran una tasa mayor de malformaciones que la esperada en la población general, aunque puede asociarse a un riesgo aumentado de prematuridad (*National Transplantation Pregnancy Registry*, 2002)¹⁶. Todos los autores reconocen que la enfermedad de base de las madres no se puede descartar como la causa de las malformaciones observadas. Por tanto, la AZP se considera una opción bastante segura en el caso de enfermedad grave que requiera tratamiento inmunosupresor, en dosis inferiores a 100 mg/día.

Metotrexato

Los antagonistas del ácido fólico, como el metotrexato (MTX) y la aminopterina (agente antineoplásico del que deriva el MTX), se encuentran totalmente contraindicados durante el embarazo, puesto que han demostrado embriotoxicidad cuando se administran en fases tempranas de la gestación¹⁷ (malformaciones del SNC, anomalías esqueléticas y retraso mental). El período crítico de embriotoxicidad ocurre entre la semana 6 y 8 posconcepcional. Su administración en los últimos meses del embarazo produce anomalías esqueléticas y paladar hendido. Aunque estas malformaciones se han visto generalmente en casos de uso del MTX a

dosis más altas de las habitualmente utilizadas en reumatología¹⁸, se considera que la toxicidad por MTX puede ocurrir a partir de 10 mg/semana.

Si una paciente en tratamiento con MTX quisiera quedarse embarazada, se recomienda suspender el tratamiento al menos 3 meses antes de intentar la gestación, manteniendo la administración de ácido fólico (5 mg/día) durante estos meses y a lo largo de todo el embarazo. En el caso de los varones, no hay datos de teratogenicidad relacionada con la toma de MTX; sin embargo, se han comunicado 2 estudios que lo relacionan con infertilidad reversible, por lo que se recomienda su retirada 3 meses antes de intentar la gestación.

Leflunomida

Su uso se encuentra contraindicado durante el embarazo¹⁹. La FDA la mantiene en una categoría X, al igual que el MTX. Se recomienda el lavado con colestiramina (2 g/8 h durante 11 días) cuando una paciente se plantee un embarazo, y también en los casos de embarazo involuntario mientras se utiliza este fármaco. A continuación deben efectuarse 2 determinaciones, separadas 15 días, de los niveles del metabolito A771726 mediante el kit de detección que proporciona la casa comercial del fármaco. Cuando los niveles de dicho metabolito son inferiores a 0,02 mg/l se recomendará esperar 3 ciclos menstruales antes de intentar la concepción en el caso de una mujer, y 90 días si fuera varón. Puede utilizarse carbón activado (50 g, 4 veces al día durante 11 días) si existe intolerancia a la colestiramina. En un estudio²⁰ de 64 mujeres que quedaron embarazadas tomando leflunomida (LFM) y a las que se les efectuó lavado con colestiramina, no se observó un incremento significativo de complicaciones en el embarazo.

Ciclofosfamida

La exposición inadvertida en la etapa periconcepcional se asocia con abortos entre la semana 9 y 13 de gestación²¹. Se encuentra totalmente contraindicada (categoría X de la FDA) en el primer trimestre del embarazo²², ya que puede producir alteraciones en la calota craneal, en las estructuras craneofaciales, en los oídos y en las extremidades (oligodactilia), así como retraso del crecimiento²³. Sin embargo, podría valorarse su utilización en la segunda mitad del embarazo (categoría D) si existe riesgo vital materno, aunque el riesgo de muerte fetal es alto, al menos en los casos comunicados de pacientes con brotes de LES²⁴.

Fármacos biológicos

El paso transplacentario de los diferentes agentes biológicos depende de su estructura molecular; así, es mayor para los anticuerpos monoclonales y menor para los que no contienen el Fc (p.ej., proteínas de fusión o pegilados)^{25,26}. En la actualidad todavía se dispone de una información insuficiente sobre el uso de los tratamientos biológicos durante el embarazo, a pesar de que en los últimos 10 años cada vez son más frecuentes las publicaciones de casos clínicos aislados o de pequeñas series de pacientes que han utilizado dichos fármacos durante este período. Los diferentes registros nacionales (BIOBADASER²⁷ español, RABBIT²⁸ alemán y BSRB²⁹ británico) sobre el uso de estos tratamientos en enfermedades reumatológicas también han aportado algunos datos de interés, sin que se observaran diferencias significativas en el desarrollo de malformaciones ni en la evolución del embarazo (pretérminos, abortos...). El Servicio de Información Teratológica OTIS^{30,31} tiene recogidos datos de pacientes con AR expuestas durante el primer trimestre a etanercept (ETN), infliximab (IFX) y adalimumab (ADM) sin que se detectaran diferencias significativas, respecto a pacientes

sanas, en la incidencia de malformaciones o en la tasa de abortos (7,4% comparado con el 6,4% del grupo control).

En el caso de los anti-TNF-alfa³²⁻³⁴, existe mayor experiencia en este ámbito, y aunque no se ha observado evidencias de embriotoxicidad o teratogenicidad en modelos animales^{35,36}, la experiencia todavía limitada en humanos no permite afirmar su seguridad durante el embarazo, por lo que la FDA los clasifica dentro de la categoría B. El registro de la FDA³⁷ ha estudiado todos los casos de malformaciones fetales comunicados en pacientes que han recibido tratamiento anti-TNF con el objetivo de establecer el tipo de malformación más frecuentemente; los resultados orientan a que podría haber un cierto aumento en la incidencia de malformaciones relacionadas con el llamado síndrome VACTERL³⁸ (acrónimo de un cuadro teratogéno grave e infrecuente que incluye malformaciones vertebrales, anorrectales, cardíacas, traqueoesofágicas, renales y en las extremidades inferiores) en gestantes expuestas a anti-TNF, aunque las conclusiones son un tanto especulativas.

En general, los expertos no están de acuerdo en utilizarlos durante el embarazo; algunos de ellos opinan que deben suspenderse después de un test de gestación positivo³⁹, mientras que otros creen que es posible mantenerlos durante todo el embarazo. Sin embargo, en casos seleccionados⁴⁰ en los que la paciente presente una alta actividad de la enfermedad, y siempre con el consentimiento informado, sería posible plantearse el uso de anti-TNF durante el primer trimestre del embarazo, ya que el paso transplacentario no ocurre hasta la semana 16. No se han estudiado los efectos a largo plazo, y su seguridad más allá del 2.º trimestre de gestación se limita a casos aislados^{41,42}.

La información disponible del resto de biológicos es escasa, por lo que las recomendaciones son evitarlos durante el embarazo y la lactancia, a menos que la salud de la madre sea clínicamente dependiente de los mismos. La anakinra (ANK) está incluida en categoría B de la FDA y el rituximab (RTX), el tocilizumab (TCZ) y el abatacept (ABT) están incluidos en categoría C. La administración de RTX durante el embarazo se ha relacionado con depleción reversible de linfocitos B en el neonato, pero no con malformaciones fetales; no obstante, se recomienda retirarlo un año antes de la concepción. Los estudios de toxicidad embriofetal de TCZ en animales⁴³ no han mostrado evidencia de malformaciones; en 2010 se presentaron los primeros casos de pacientes tratadas con TCZ (8 mg/kg) durante el embarazo⁴⁴ (33 gestaciones; 6 pacientes en monoterapia y el resto combinado con MTX); de los 11 embarazos a término, 10 fueron RN sanos (9 de TCZ + MTX y 2 TCZ en monoterapia). Basándose en estos resultados, los autores recomiendan retirar el TCZ 3 meses antes del comienzo del embarazo. No se han comunicado casos de gestantes en tratamiento con ABT⁴⁵, y se recomienda retirarlo al menos 10 semanas antes del comienzo del embarazo. Por último, el pegilado certolizumab (CTZ) es probable que presente una transferencia placentaria⁴⁶ mucho más baja que el resto de anti-TNF; los datos de seguridad⁴⁷, sin embargo, recomiendan retirarlo 5 meses antes del comienzo del embarazo.

Lactancia

El paso de fármacos a la leche materna⁴⁸ depende de varios factores (liposolubilidad, unión a proteínas plasmáticas, momento de producción de la leche, entre otros). Casi todos los fármacos llegan a la leche materna, con excepción de las insulinas y las heparinas, por su peso molecular. Los menos problemáticos son los que se absorben poco o tienen un fuerte metabolismo de primer paso. Los AINE (preferentemente el ibuprofeno), la sulfasalazina (precaución en RN pretérmino y con hiperbilirrubinemia) y la HCQ son fármacos compatibles con la lactancia. El AAS no debe administrarse en dosis superiores a 100 mg/día. Aunque el uso de corticoides no está contraindicado, en dosis superiores a 40 mg diarios hay que considerar

la lactancia 4 h después del consumo del fármaco. El MTX, la LFM y la CSA están contraindicados en este período, ya que su excreción en la leche materna se ha relacionado con diferentes efectos adversos en el RN. Respecto a los fármacos biológicos, se ha detectado la excreción de anti-TNF en la leche materna, aunque se desconocen los efectos sobre el RN, por lo que no se recomienda su administración durante la lactancia.

Conclusión

Idóneamente, los fármacos antirreumáticos deberían suspenderse antes del embarazo; no obstante, su uso puede ser necesario tanto para proteger la salud de la madre como para asegurar un buen desenlace de la gestación. Aunque la experiencia se limita a estudios animales y series de casos, muchas veces por exposición inadvertida, podemos afirmar que los AINE, la azatioprina, la sulfasalazina, los corticoides y los antipalúdicos son fármacos compatibles con el embarazo. Respecto a las terapias biológicas, la información es todavía insuficiente, pero cada vez es mayor el número de publicaciones que muestran su seguridad en el primer trimestre de gestación.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Makol A, Wright K, Amin S. Rheumatoid arthritis and pregnancy: safety considerations in pharmacological management. *Drugs*. 2011;71:1973–87.
- Antonucci R, Zaffanella M, Puxeddu E, Porcella A, Cuzzolin L, Pilloni MD, et al. Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in pregnancy: impact on the fetus and newborn. *Curr Drug Metab*. 2012;13:474–90.
- Martínez López JA. Systematic review: Is the use of NSAIDs safe during pregnancy in women with rheumatic disease? *Reumatol Clin*. 2008;4:191–6.
- Aguilera C, Agustí A. Ácido acetilsalicílico en dosis bajas durante el embarazo. *Med Clin (Barc)*. 2007;128:31–3.
- Park-Wyllie L, Mazzotta P, Pastuszak A, Moretti ME, Beique L, Hunnisett L, et al. Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: prospective cohort study and meta-analysis of epidemiological studies. *Teratology*. 2000;62:85–92.
- Albarientos C, Sperber K, Shapiro DL, Aronow WS, Chao CP, Ash JY. Hydroxychloroquine in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis and its safety in pregnancy. *Expert Opin Drug Saf*. 2011;10:705–14.
- Buchanan NM, Toubi E, Khamashta MA, Lima F, Kerslake S, Hughes GR. Hydroxychloroquine and lupus pregnancy: review of a series of 36 cases. *Ann Rheum Dis*. 1996;55:486–8.
- Parke AL, West B. Hydroxychloroquine in pregnant patients with SLE. *J Rheumatol*. 1996;23:1715–8.
- Clowse ME, Magder L, Watter F, Petri M. Hydroxychloroquine in lupus pregnancy. *Arthritis Rheum*. 2006;54:3640–7.
- Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Le Thi Huong D, Wechler B, Piette JC. Pleading to maintain hydroxychloroquine throughout lupus pregnancies. *Rev Med Interne*. 2005;26:467–9.
- Hernández-Díaz S, Werler MM, Walker AM, Mitchell AA. Folic acid antagonists during pregnancy and the risk of birth defects. *N Engl J Med*. 2000;343:1608–14.
- Ramsey-Goldman R, Mientus JM, Kutzer JE, Mulvihill JJ, Medsger Jr TA. Pregnancy outcome in women with systemic lupus erythematosus treated with immunosuppressive drugs. *J Rheumatol*. 1993;20:1152–7.
- Bar Oz B, Hackman R, Einarson T, Koren G. Pregnancy outcome after cyclosporine therapy during pregnancy: a meta-analysis. *Transplantation*. 2001;71:1051–5.
- Perales-Puchalt A, Vila Vives JM, López-Montes J, Diago Almela VJ, Perales A. Pregnancy outcomes after kidney transplantation-immunosuppressive therapy comparison. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2012;25:1363–6.
- Sifontis NM, Coscia LA, Constantinescu S, Lavelanet AF, Moritz MJ, Armenti VT. Pregnancy outcomes in solid organ transplant recipients with exposure to mycophenolate mofetil or sirolimus. *Transplantation*. 2006;82:1698–702.
- Armendi VT, Radomski JS, Moritz MJ, Gaughan WJ, Philips LZ, McGrory CH, et al. National Transplantation Pregnancy Registry. Report from the National Transplantation Pregnancy Registry (NTPR): outcomes of pregnancy after transplantation. *Clin Transpl*. 2002;121–30.
- Bawle EV, Conard JV, Weiss L. Adult and two children with fetal methotrexate syndrome. *Teratology*. 1998;57:51–5.
- Martínez López JA, Loza E, Carmona L. Systematic review on the safety of methotrexate in rheumatoid arthritis regarding the reproductive system (fertility, pregnancy, and breastfeeding). *Clin Exp Rheumatol*. 2009;27:678–84.
- Brent RL. Teratogen update: reproductive risks of leflunomide; 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.
- Chambers CD, Johnson DL, Robinson LK, Braddock SR, Xu R, Lopez-Jimenez J, et al. Birth outcomes in women who have taken leflunomide during pregnancy. *Arthritis Rheum*. 2010;62:1494–503.
- Morris PG, King F, Kennedy MJ. Cytotoxic chemotherapy for pregnancy-associated breast cancer: single institution case series. *J Oncol Pharm Pract*. 2009;15:1–7.
- Harward L, Mitchell K, Copland S, Criscione-Schreiber L, Clowse M. The impact of cyclophosphamide on menstruation and pregnancy in women with rheumatologic disease. *Lupus*. 2013;22:81–6.
- Paladini D, Vassallo M, d'Armiento MR, Cianciaruso B, Martinelli P. Prenatal detection of multiple fetal anomalies following inadvertent exposure to cyclophosphamide in the first trimester of pregnancy. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2004;70:99–100.
- Clowse M, Magder L, Petri M. Cyclophosphamide for lupus during pregnancy. *Lupus*. 2005;14:593–7.
- Østensen M, Forger F. Treatment with biologics of pregnant patients with rheumatic diseases. *Curr Opin Rheumatol*. 2011;23:293–8.
- Simister N. Placental transport of immunoglobulins. *Vaccine*. 2003;21:3365–9.
- Joven BE, García-González AJ, Ruiz T, Moreno E, Cebrián L, Valero M, et al. Pregnancy in women receiving anti-TNF therapy. Experience in Spain. *Arthritis Rheum*. 2005;9 Suppl:S349.
- Strangfeld A, Listing J, Rau R, Schneider M, Hierse F, Krause A, et al. Pregnancy outcome after exposure to biologics: results from the German Biologics Register RABBIT. *Arthritis Rheum*. 2007;9 Suppl:S311.
- Verstappen S, King Y, Watson K, Symmons D, Hyrich K, BSRBR Control Centre Consortium. BSR Biologics Register. Anti-TNF therapies and pregnancy: outcome of 130 pregnancies in the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:823–6.
- Johnson D, Jones CD, Chambers CD, Group TOCR. Pregnancy outcomes in women exposed to adalimumab: the OTIS autoimmune diseases in pregnancy project. *Annals Rheum Dis*. 2008;67 Suppl:303.
- Chambers CD, Johnson DL, Jones KL. Pregnancy outcome in women exposed to anti-TNF alpha medications: the OTIS rheumatoid arthritis in pregnancy study. *Arthritis Rheum*. 2004;50:S479.
- Daher S, Fonseca F, Ribero O, Musatti C, Gerbase de Lima M. Tumor necrosis factor during pregnancy. *Eur J Obstet Gyn R B*. 1999;83:77–9.
- Chambers CD. Safety of anti-TNF alpha medications in pregnancy. *J Am Acad Dermatol*. 2005;52 Suppl 2:AB8, 155–08.
- Berthelot J, Bandt M, Goupille P, Solau-Gervais E, Lioté F, Goeb V, et al., on behalf of CRI (Club Rhumatismes et Inflammation). Exposition to anti-TNF drugs during pregnancy: Outcome of 15 cases and review of the literature. *Joint Bone Spine*. 2009;76:28–34.
- Giroir BP, Peppel K, Siva M, Beutler B. The biosynthesis of tumor necrosis factor during pregnancy: studies with a CAT reporter transgene and TNF inhibitors. *Eur Cytokine Netw*. 1992;3:533–7.
- Treacy G. Using an autologous monoclonal antibody to evaluate the reproductive and chronic toxicity potential for a humanized anti TNF alpha monoclonal antibody. *Hum Exp Toxicol*. 2000;19:226–8.
- Carter JD, Ladhani A, Ricca L, Veleriano J, Vasey FB. A safety assessment of TNF antagonists during pregnancy: a review of the FDA database. *Arthritis Rheum*. 2007;9 Suppl:S286.
- Crijns HJM, Jentink J, Garne E, Gispens-de Wied CC, Straus SMJM, de Jong-van den Berg LTW, and for the EUROCAT Working Group. The distribution of congenital anomalies within the VACTERL association among tumor necrosis factor antagonist-exposed pregnancies is similar to the general population. *J Rheumatol*. 2011;38:1871–4.
- Ali YM, Kuriya B, Orozco C, Cush JJ, Keystone E. Can tumor necrosis factor inhibitors be safely used in pregnancy? *J Rheumatol*. 2010;37:9–17.
- Skomsvoll JF, Wallenius M, Koksvik HS, Rødevand E, Salvesen KA, Spigset O, et al. Drug insight: Anti-tumor necrosis factor therapy for inflammatory arthropathies during reproduction, pregnancy and lactation. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2007;3:156–64.
- Østensen M, Lockshin M, Doria A, Valesini G, Meroni P, Gordon C, et al. Update on safety during pregnancy of biological agents and some immunosuppressive anti-rheumatic drugs. *Rheumatology*. 2008;47:8–31.
- Scioscia C, Scioscia M, Anelli MG, Praino E, Bettocchi S, Lapadula G. Intentional etanercept use during pregnancy for maintenance of remission in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2011;29:93–5.
- Actemra® (Tocilizumab), Roche 2010.
- Rubbert-Roth A, Goupille PM, Moosavi S, Hou A. First experience with pregnancies in RA patient receiving tocilizumab therapy. *Arthritis Rheum* 2010; Nov Suppl: Annual Congress, Abstract 134.
- Østensen M, Forger F. Management of RA medications in pregnant patients. *Nature reviews. Rheumatology*. 2009;5:382–90.
- Wolf D, Mahadevan U. Certolizumab pegol use in pregnancy: low levels detected in cord blood. *Arthritis Rheum* 2010; Nov Suppl: Annual Congress, Abstract 718.
- Oussalah A, Bigard M-A, Peyrin-Biroulet L. Certolizumab use in pregnancy. *Gut*. 2009;58:608.
- Meriño-Ibarra E, Delgado-Beltrán C. Artritis reumatoide: ¿cómo usar los fármacos en el embarazo y la lactancia? *Reumatol Clin*. 2011;7:262–6.