

^b Sección de Reumatología. Servicio de Medicina Interna. Hospital Vega Baja de Orihuela (Alicante), España
^c Servicio de Medicina Interna. Hospital Vega Baja de Orihuela (Alicante), España

* Autor para correspondencia.
 Correo electrónico: robex2@gmail.com
 (R. Hurtado García).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2016.01.008>

Una situación especial: tratamiento con anticuerpos monoclonales y embarazo en mujeres con enfermedades inflamatorias sistémicas



Treatment with monoclonal antibodies and pregnancy in women with systemic inflammatory diseases: A special situation

Sr. Editor:

El embarazo es una situación de tolerancia inmunológica semi-alogénica frente al feto. Los mecanismos de tolerancia se describen como cambios uterinos inducidos por el sincitiotrofoblasto sobre: citoquinas, subpoblaciones linfocitarias T y NK (por las siglas de su denominación en inglés, *natural killer*) y complemento, así como la presencia de HLA-C clase II, HLA-E y HLA-G. Además, se producen cambios inmunológicos sistémicos: involución del timo por acción de progesterona, disminución de actividad NK y cambio hacia un perfil antiinflamatorio de citoquinas (Th2)¹.

Los anticuerpos monoclonales (AcM) han revolucionado el tratamiento de enfermedades autoinmunes e inflamatorias, frecuentes en mujeres en edad fértil, por lo que en práctica clínica se plantea, en ocasiones, su utilización antes o durante el embarazo. Los AcM utilizados, actualmente no son aptos para ser utilizados en embarazo², no existen estudios controlados en mujeres embarazadas, y según la US Food and Drug Administration (FDA) se clasifican en las categorías B (infiximab, incluyendo sus biosimilares, adalimumab, etanercept, golimumab y certolizumab pegol [CZP]) o C (rituximab, tocilizumab y abatacept). No se han reportado diferencias significativas en tasa de abortos entre pacientes expuestas a infiximab y pacientes *naïve*^{3,4}.

Entender el proceso de transferencia placentaria de los AcM nos ayudaría a evaluar el riesgo de iniciar o mantener su administración durante el embarazo. Los nutrientes son transferidos al feto a través de una capa materna de sincitiotrofoblastos, y otra de células endoteliales (capilares fetales) por difusión simple o utilizando proteínas transportadoras. Las toxinas vuelven desde el feto a la circulación materna para ser eliminadas. Compuestos de bajo peso molecular (< 500 Da) como O₂ y aminoácidos, difunden pasivamente a través de la placenta, pero los de alto peso molecular requieren proteínas transportadoras para atravesarla. La inmunoglobulina G (IgG) tiene un peso molecular de 160 kDa y cruza la placenta gracias al receptor Fc neonatal (FcRn) presente en las células del sincitiotrofoblasto^{5,6}.

La estructura de la mayoría de los AcM utilizados contiene una región constante de IgG1 (Fc), y durante las primeras 20-22 semanas de embarazo hay una transferencia activa mínima por ausencia del FcRn. El transporte a través de la placenta aumenta significativamente hacia el tercer trimestre de embarazo (fig. 1). El CZP contiene un fragmento Fab-PEGilado de anticuerpo anti-TNF, y carece de fragmento Fc, así, el CZP atravesaría la placenta por difusión pasiva más que por transporte activo utilizando el FcRn. Se plantea, por tanto, que la transferencia placentaria de CZP sería mínima⁷. De forma similar, y aunque no puede ser explicado por el sistema FcRn, observaciones sobre los niveles de etanercept en cordón umbilical han demostrado que la tasa de transferencia placentaria es muy baja⁸. Mahadevan et al., demostraron que concentraciones de infiximab, adalimumab, pero no CZP son mayores en cordón umbilical que en el suero materno, niveles medios de IFX y ADA en cordón alcanzan concentraciones entre 150-160% superiores a las concentraciones en suero materno⁹.

Existen otras circunstancias en donde la transferencia placentaria de anticuerpos a partir de la semana 20-22 va en detrimento

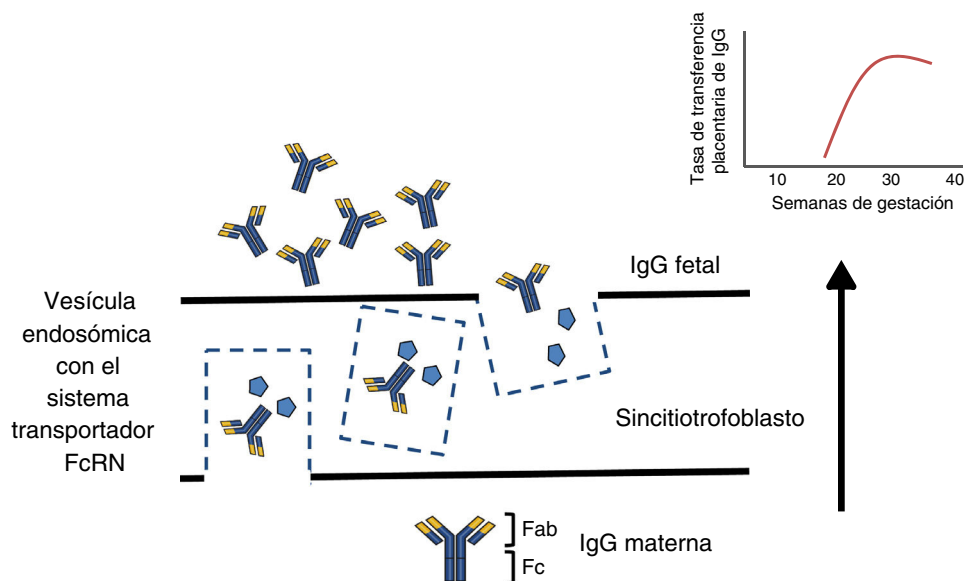


Figura 1. La inmunoglobulina G cruza la barrera placentaria gracias al sistema transportador FcRn, presente en las células del sincitiotrofoblasto. Fab: región variable; Fc: región constante de la inmunoglobulina; FcRn: receptor Fc neonatal.

del feto/neonato. Típicamente en los casos de artritis reumatoide y lupus eritematoso sistémico, el paso de autoanticuerpos del isotipo IgG anti-Ro/SSA y/o anti-La/SSB pueden causar erupción fotoinducida o el desarrollo del bloqueo cardiaco congénito que afecta alrededor del 2% de fetos/neonatos de primíparas y hasta un 15-18% de recurrencias en los fetos/neonatos de pacientes que presentan estos autoanticuerpos⁶.

En vista de la falta de datos sobre seguridad de los AcM, se descarta la realización de ensayos clínicos en pacientes embarazadas por consideraciones éticas y la decisión de utilizarlos dependerá en cada caso de la situación clínica, así como de los beneficios y riesgos potenciales para madre, feto y recién nacido. Estudios observacionales a largo plazo permitirán confirmar eficacia y seguridad de los AcM de categoría B durante el embarazo, para determinar si la exposición gestacional a los AcM supone a largo plazo un riesgo para el sistema inmunológico en desarrollo del recién nacido y en tal caso si varía en base al trimestre de exposición. Es importante considerar que la administración de vacunas con virus/bacterias vivos o atenuados, indicación presente en algunos calendarios vacunales para el recién nacido, por ejemplo, con el bacilo Calmette-Guérin (BCG) puede resultar en una infección con desenlace fatal¹⁰, por lo que es recomendable que se postpongan hasta el sexto mes de vida.

Conflicto de intereses

LV: Abbvie, Roche Farma, Bristol-Myers Squibb, Pfizer, UCB, MSD y GSK; JGOB: ninguno que declarar; DHF: ninguno que declarar; FJLL: Abbvie, Roche Farma, Bristol-Myers Squibb, Pfizer, UCB y MSD.

Bibliografía

- Hazes JM, Coulie PG, Geenen V, Vermeire S, Carbone F, Louis E, et al. Rheumatoid arthritis and pregnancy: Evolution of disease activity and pathophysiological considerations for drug use. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;11:1955-68.

- Wylie AM. PART 71 - designation of Class A, Class B, Class C, Class D, and agency action. *Federal Register*. 2008;73:18-55.
- Hyrich KL, Symmons DP, Watson KD, Silman AJ. Pregnancy outcome in women who were exposed to anti-tumor necrosis factor agents: Results from a national population register. *Arthritis Rheum*. 2006;54:2701-2.
- Katz JA, Antoni C, Keenan GF, Smith DE, Jacobs SJ, Lichtenstein GR. Outcome of pregnancy in women receiving infliximab for the treatment of Crohn's disease and rheumatoid arthritis. *Am J Gastroenterol*. 2004;99:2385-92.
- Simister NE. Placental transport of immunoglobulin G. *Vaccine*. 2003;21:3365-9.
- Palmeira P, Quinello C, Silveira-Lessa AL, Zago CA, Carneiro-Sampaio M. IgG placental transfer in healthy and pathological pregnancies. *Clin Dev Immunol*. 2012;2012, <http://dx.doi.org/10.1155/2012/985646>. Epub 2011 Oct 1
- Chaparro M, Gisbert JP. Transplacental transfer of immunosuppressants and biologics used for the treatment of inflammatory bowel disease. *Curr Pharm Biotechnol*. 2011;12:765-73.
- Berthelsen BG, Fjeldsoe-Nielsen H, Nielsen CT, Hellmuth E. Etanercept concentrations in maternal serum, umbilical cord serum, breast milk and child serum during breastfeeding. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49:2225-7.
- Mahadevan U, Wolf DC, Dubinsky M, Cortot A, Lee SD, Siegel CA, et al. Placental transfer of anti-tumor necrosis factor agents in pregnant patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11:286-324.
- 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. *J Crohns Colitis*. 2010;4:603-5.

Lara Valor^{a,b,*}, Juan Gabriel Ovalles-Bonilla^{a,b},
Diana Hernández-Flórez^{a,b} y Francisco Javier López-Longo^{a,b}

^a Servicio de Reumatología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

^b Instituto de Investigación Biomédica del Hospital Gregorio Marañón, Madrid, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: lvalor.hgugm@salud.madrid.org (L. Valor).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2016.01.006>

Polimiositis en un paciente con colitis ulcerosa



Polymyositis in a patient with ulcerative colitis

Sr. Editor:

La colitis ulcerosa (CU) es un trastorno inflamatorio que afecta a la mucosa colorrectal de forma difusa, continua y superficial¹. La polimiositis (PM) pertenece al espectro de las miopatías inflamatorias idiopáticas, y se diferencia de la DM por la ausencia del exantema cutáneo característico². El compromiso muscular en forma de PM ha sido raramente descrito en la CU. Presentamos el caso de un paciente diagnosticado inicialmente de CU, que desarrolló PM durante su evolución, y revisamos los casos publicados hasta la fecha. Un varón ex-fumador, consultó a los 46 años por diarrea sanguinolenta persistente sin otros síntomas asociados, siendo diagnosticado de CU. A los 58 años presentó episodio de dolor y tumefacción en las manos, junto con debilidad para subir escaleras. En la analítica se detectó un aumento de creatinina (CK) (1.578 U/l) y lactato deshidrogenasa (LDH) (506 U/l), con normalidad en el resto de parámetros inflamatorios. El resto del estudio bioquímico, así como el hemograma, se encontraba dentro de los valores normales. El estudio inmunológico demostró la presencia de anticuerpos antinucleares 1/160, con pruebas para anti-ENA, anti-DNA, ANCA, anticentrómero, anti-Scl-70 y anticuerpos específicos de miositis (Jo-1, PL7, PL12, OJ, EJ, SRP, Pm-Scl, Mi2 y Ku) negativos. Se realizó biopsia muscular de cuádriceps (fig. 1),

que evidenció variabilidad de tamaño de las fibras musculares con algunas fibras necróticas, fibras basófilas regenerativas y frecuentes infiltrados inflamatorios mononucleares de predominio linfocitario y localización endomisial. La expresión de antígenos del complejo principal de histocompatibilidad de clase I fue positiva en las fibras musculares, todo ello compatible con el diagnóstico de PM. Se inició tratamiento con prednisona 20 mg/día en pauta descendente y metotrexato (dosis máxima 25 mg/semana), lográndose normalización de los niveles de CK y LDH tras 16 meses de tratamiento.

El compromiso muscular en la enfermedad inflamatoria intestinal es infrecuente, ya que se han publicado hasta la fecha 7 casos de PM asociada a CU³⁻⁹ (tabla 1). Solo en el nuestro se llegó al diagnóstico por el aumento de enzimas musculares. La respuesta al tratamiento con glucocorticoides fue buena en general, excepto en un caso refractario a varios inmunosupresores que entró en remisión con micofenolato de mofetilo⁹. Se ha sugerido que la base de la aparición de la PM en la CU resulta de un mecanismo común inmunomediado, en el cual la inflamación intestinal y el daño de la mucosa conducirían a liberación de antígenos, estimulando la producción de anticuerpos que provocarían daño muscular. En conclusión, el desarrollo de PM en la CU debería ser tenido en cuenta, especialmente cuando estos pacientes refieran síntomas sugestivos como mialgias, debilidad muscular o presenten aumento de las enzimas musculares. Aunque son pocos los casos descritos en la literatura, probablemente esta asociación se encuentre infradiagnosticada dado que los síntomas pueden ser leves y poco específicos, atribuyéndose erróneamente a otras causas.