

Recién nacido hijo de madre en terapia biológica: bases inmunológicas y recomendaciones para el manejo infectológico del binomio madre-hijo

Newborns of mothers on biological therapy: immunological foundations and infectious disease management recommendations for the mother-infant pair

Paula Chávez M.^{1*}, Giannina Izquierdo C.^{2,9,11}, Luis Delpiano M.^{3,9,11}, Alejandra Sandoval C.^{4,5,11}, M. Eugenia Castro^{6,10,11}, Fernanda Cofré S.^{7,11} y Marta Aravena U.^{8,11,12}, en representación del Comité Consultivo de Infecciones Neonatales (CCIN), Sociedad Chilena de Infectología

¹Programa de Infectología pediátrica, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

²Hospital Dr. Exequiel González Cortés, Santiago.

³Hospital Clínico San Borja Arriarán, Santiago.

⁴Santé Publique Université de Montreal.

⁵Hospital Carlos Van Buren, Valparaíso.

⁶Hospital Dr. Guillermo Grant Benavente, Concepción.

⁷Hospital Roberto del Río, Santiago.

⁸Hospital Dr. Sótero del Río, Santiago.

⁹Facultad de Medicina. Universidad de Chile.

¹⁰Facultad de Medicina. Universidad de Concepción.

¹¹Comité Consultivo de Infecciones Neonatales, Sociedad Chilena de Infectología.

¹²Clínica Santa María, Santiago.

*Invitada por CCIN.

Los autores declaran no presentar conflictos de interés.

Recibido: agosto de 2024

Resumen

El uso de terapias biológicas constituye un gran avance en el manejo de un importante número de enfermedades y su uso se ha expandido en diversas especialidades médicas para el tratamiento de patologías inflamatorias inmunomediadas y autoinmunes, a lo largo de prácticamente todo el ciclo vital. En particular, el uso de estas terapias en mujeres en edad fértil ya es un hecho y la mantención de los tratamientos durante el embarazo cuenta con creciente evidencia que respalda un uso seguro, tanto para la mujer gestante como para el feto. En este documento se revisarán las consideraciones especiales de su uso en la mujer embarazada, el seguimiento clínico enfocado en el riesgo de infecciones oportunistas y de reactivaciones de infecciones latentes, según el tipo de biológico, prevención a través de vacunas, así como también brindar orientaciones relacionadas al manejo del recién nacido, con el fin de garantizar el bienestar del binomio madre e hijo.

Palabras clave: terapia biológica; embarazo; recién nacido.

Abstract

The use of biological therapies is a major advance in the management of an important number of diseases and their use has expanded in various medical specialties for the treatment of immune-mediated, autoinflammatory and autoimmune pathologies throughout practically the entire life cycle. In particular, the use of these therapies in women of childbearing age is a fact and its maintenance during pregnancy has growing evidence that supports a safe use, both for the pregnant woman and for the developing fetus. This document will review the special considerations for its use in pregnant women, clinical follow-up focused on the risk of opportunistic infections and reactivation of latent infections according to the type of biological agent, prevention through vaccines, as well as providing guidance related to the management of the newborn, to guarantee the well-being of the mother and child binomial.

Keywords: biological therapies; pregnancy; newborn.

Correspondencia a:

Paula Chávez M
pauchavezm@gmail.com

Introducción

Las terapias biológicas han revolucionado el tratamiento y la calidad de vida de los pacientes con enfermedades inflamatorias inmunomediadas y autoinmunes. Existe cada vez mayor utilización de estas terapias en mujeres en edad reproductiva, con el objetivo de lograr la remisión de sus enfermedades antes de la concepción, también durante el embarazo y en la lactancia. Lo anterior ha sido posible gracias a la emergente evidencia de seguridad en este grupo de pacientes^{1,2}.

La mayoría de las publicaciones sobre el uso de biológicos durante el embarazo se basan en la administración del anticuerpo contra el factor de necrosis tumoral (anti-FNT-alfa), y demuestran que el uso de este agente es seguro para la madre y su recién nacido (RN)³. Otro tipo de terapias biológicas, que actúan en sitios diferentes al anti-FNT-alfa, aún muestran datos muy escasos de su seguridad durante el embarazo; sin embargo, no se ha demostrado estar asociados con anomalías congénitas⁴.

El manejo de los RNs expuestos a terapias biológicas durante el embarazo es un escenario novedoso que se tornará cada vez más frecuente en la atención perinatal, por lo que se hace necesario contar con directrices seguras para su manejo y seguimiento infectológico.

A continuación, se proponen recomendaciones para la inmunización de mujeres embarazadas que reciben terapia biológica, el manejo inicial y seguimiento de sus RNs en relación a lactancia materna y futuras inmunizaciones, basados en la evidencia científica disponible en la actualidad.

Generalidades acerca de terapia biológica

Los fármacos utilizados en terapia biológica contienen una estructura de inmunoglobulina G (IgG). Se unen a receptores o moléculas inflamatorias clave y pueden modular la inflamación al inhibir la producción de citoquinas, el tráfico de linfocitos, el bloqueo de la señal de coestimulación o el agotamiento de las células B. El uso de terapias biológicas se ha convertido en el tratamiento estándar para muchas afecciones inmunomediadas, incluida la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), lupus eritematoso sistémico (LES), esclerosis múltiple (EM), artritis reumatoide (AR) y psoriasis⁵.

La mayoría de los fármacos biológicos atraviesan fácilmente la placenta^{5,6}, lo que generó preocupación respecto a su uso durante el embarazo e impacto en el feto y el RN, llevando a su contraindicación histórica durante la gestación. Sin embargo, en la última década se ha obtenido nueva información, lo que se ha traducido en un cambio en el manejo de estas enfermedades, con el objetivo de lograr un control estricto en pacientes embarazadas y así mejorar los resultados, tanto maternos como fetales⁷.

Lograr la remisión clínica de enfermedades inflamatorias y autoinmunes se reconoce como uno de los mejores predictores de resultados favorables en el embarazo y un curso estable de la enfermedad; especialmente, si esto se logra en los seis meses previos a la concepción, se ha asociado con mejores resultados maternos y fetales^{8,9}. Esto ha significado un mayor uso de fármacos biológicos antes de la concepción, durante el embarazo y el postparto, con objetivos de tratamiento que varían para cada patología. Cada vez más, los estudios de cohortes, los registros clínicos y las revisiones sistemáticas han informado sobre la seguridad del uso de terapias biológicas, sobre todo de anti-FNT-alfa durante el embarazo, principalmente entre pacientes con EII^{6,10}.

Aun cuando la eficacia clínica de las terapias biológicas ha sido claramente demostrada, es sabido que su uso puede aumentar el riesgo de presentar enfermedades infecciosas¹¹. Una revisión de la red de metaanálisis Cochrane¹² que incluyó 160 estudios clínicos randomizados controlados (48.676 pacientes) y 46 estudios abiertos (11.954 pacientes) con uso de anti-FNT-alfa (adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab e infliximab), antagonistas IL-1 (anakinra), antagonistas IL-6 (tocilizumab), CTLA4-Ig (abatacept) o anti-CD20 (rituximab), observó un incremento significativo en el riesgo de presentar reactivación de tuberculosis (TB) (OR 4,68). Por otra parte, otro estudio de pacientes con EII tratados con anti-FNT-alfa reportó no sólo mayor riesgo de TB, sino que también infecciones por virus de la familia *Herpesviridae* y por *Candida* spp¹³.

Si bien las características de cada uno de los biológicos disponibles y sus riesgos de reactivación o infección durante su uso, exceden los objetivos de esta publicación, en la Tabla 1 se presentan en forma sinóptica las características de los fármacos más utilizados, así como sus indicaciones habituales de uso. Por otra parte, en la Figura 1 se muestran los principales riesgos de infecciones y/o reactivaciones según sea la terapia biológica utilizada¹⁴⁻¹⁶ y la recomendación de estudio que cada mujer embarazada debería tener previo al inicio de su terapia, el cual deberá verificarse y/o repetirse durante el embarazo, según factores de riesgo, por ejemplo, exposición a TB, tenencia de gatos (toxoplasmosis) o hallazgos ecográficos que hagan sospechar la presencia de alguna infección congénita.

Terapia biológica y embarazo

Transferencia transplacentaria

La transferencia transplacentaria de IgG materna al feto durante el embarazo es un proceso activo que se produce desde las 14 semanas con un aumento progresivo a las 28 semanas de gestación y que llega a concentraciones

Tabla 1. Características de fármacos biológicos e indicaciones habituales de uso⁷

Tipo biológico	Nombre del fármaco	Estructura	Indicaciones de uso
Anti-FNT alfa	Infliximab	Anti-FNT-alfa IgG1 quimérico	Artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, psoriasis
	Adalimumab	Anti-FNT-alfa IgG1 humanizado recombinante	Artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil poliarticular, artritis psoriática, espondilitis anquilosante, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, hidrosadenitis supurativa, psoriasis, uveítis
	Golimumab	Anti-FNT-alfa IgG1 humanizado	Artritis reumatoide, artritis psoriática, espondilitis anquilosante, espondiloartritis axial no radiográfica, colitis ulcerosa
	Certolizumab pegol	Anticuerpo recombinante y humanizado contra el fragmento de unión al antígeno anti-FNT alfa.	Artritis reumatoidea, artritis psoriática, espondilitis anquilosante, psoriasis
	Etanercept	Proteína de fusión del receptor soluble de FNT-alfa asociado a una región Fc IgG1.	Espondilitis anquilosante, artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil poliarticular, artritis psoriática, psoriasis
Anti citoquinas	Ustekinumab	IgG1 humanizado anti-IL12 e IL23	Psoriasis, artritis psoriática, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa
	Tocilizumab	Anticuerpo monoclonal humanizado IgG anti receptor de IL-6	Artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil poliarticular y sistémica, arteritis de células gigantes
	Canakinumab	IgG1 humanizado anti-IL1β	Artritis idiopática juvenil sistémica, fiebre mediterránea familiar, síndromes periódicos asociados a la criopirina, síndrome periódico asociado al receptor de necrosis tumoral, síndrome de hiperinmunoglobulina D, deficiencia de mevalonato quinasa
Anti integrinas	Vedolizumab	Integrina IgG1 anti-α4β7 humanizada	Colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn
	Natalizumab	Subunidad IgG4 humanizada anti integrina α4	Esclerosis múltiple
Anti células B	Rituximab	Anticuerpo monoclonal (IgG1) anti linfocitos B (anti-CD-20)	Artritis reumatoide, linfoma no Hodgkin, leucemia linfocítica crónica, granulomatosis con poliangeítis
	Belimumab	Factor activador anti células B IgG1 humanizado	Lupus eritematoso sistémico

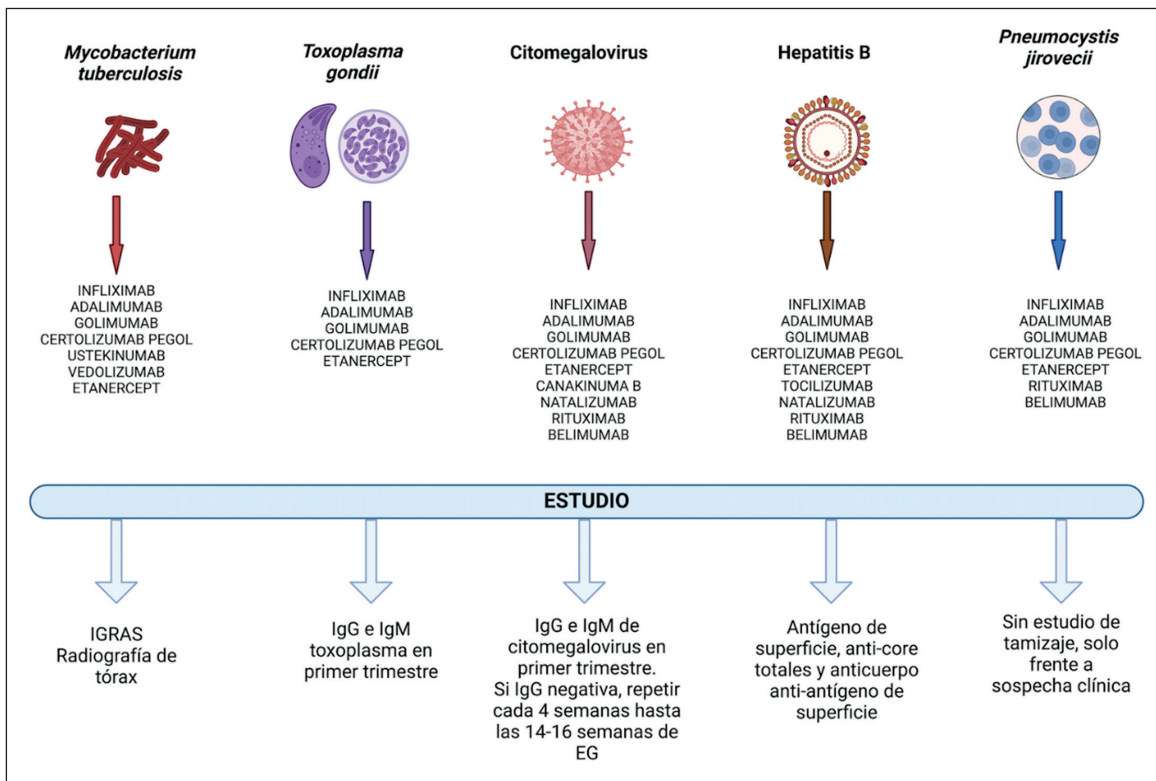


Figura 1. Riesgo de infecciones y/o reactivaciones según terapia biológica utilizada y recomendación de estudio en la mujer embarazada. Autoría: Dra. Alejandra Sandoval (CCIN).

adecuadas para protección del feto y RN contra las infecciones recién a las 32 semanas¹⁷. Hay cuatro subclases de IgG (IgG 1-4), todas contienen un sitio de unión al antígeno (región Fab) y una región constante, la región del fragmento cristalizante (Fc). La región Fc de IgG se une al receptor Fc neonatal localizado en las células del sincitiotrofoblasto para la transferencia placentaria activa. Entre los cuatro isotipos de IgG, la IgG1 es la que se transfiere más rápidamente a través del receptor Fc neonatal¹⁸.

El grado en que los fármacos biológicos se transfieren al feto es variable y depende de factores como la estructura específica del fármaco, su vida media, dosis y la edad gestacional al momento de su administración. La transferencia es mínima durante el primer trimestre (hasta las 13 semanas de gestación) y ocurre principalmente por difusión simple a través de la placenta⁷. Después de este período, los anticuerpos IgG maternos se transfieren de manera creciente y activa a través de la placenta. La tasa más alta de transferencia ocurre después de las 36 semanas de gestación. El tiempo transcurrido desde la última dosis materna del biológico está inversamente relacionado con la concentración en sangre del cordón umbilical¹⁹.

Dado que la mayoría de los fármacos biológicos son isotipo IgG1 o proteínas de fusión, pueden cruzar eficazmente la placenta y sus concentraciones al nacer a menudo pueden ser más altas en el RN que en la madre^{19,20}.

La transferencia de medicamentos y el tiempo de persistencia en el RN dependen de la molécula utilizada y el tipo de acción. Específicamente, se ha informado que las concentraciones de infliximab son dos veces más altas al nacer en el RN que en la madre, pero generalmente ya son indetectables entre los tres y siete meses de vida¹⁹. Las concentraciones de adalimumab en los RN suelen ser entre 1 a 1,5 veces más altas que las concentraciones maternas al nacer, y la mayoría de los estudios muestran concentraciones indetectables entre los tres y cinco meses de vida¹⁹. El vedolizumab parece eliminarse de la sangre en tres meses, según pequeños reportes de casos²¹. Por otra parte, hay otras moléculas donde las concentraciones en el cordón umbilical son menores que en el suero materno, por ejemplo, etanercept (relación entre suero materno y cordón umbilical de 14:1) con concentraciones no detectables a las doce semanas de edad²² y certolizumab pegol, que sólo contiene la porción Fab de IgG y carece de la porción Fc, por lo que no experimenta transporte transplacentario activo y las concentraciones del fármaco al nacer son insignificantes²³.

Efectos adversos

Durante más de 20 años se ha realizado la vigilancia del uso de infliximab en el embarazo y no se ha observado resultado teratogénico alguno o efecto adverso grave para la madre ni el feto²⁴. El estudio multicéntrico de

cohorte prospectivo PIANO (*Pregnancy in Inflammatory Bowel Disease and Neonatal Outcomes*)²⁵, se llevó a cabo entre 2007 y 2019, en Estados Unidos de América (E.U.A.) y siguió 1.490 embarazos de mujeres con EII que dieron lugar a 1.431 RN vivos, informó resultados del seguimiento a un año para 1.010 lactantes expuestos a tiopurinas (azatioprina, 6-mercaptopurina), biológicos (infliximab, adalimumab, certolizumab, golimumab, vedolizumab, natalizumab y ustekinumab) o ambos durante el embarazo ($n = 1.111$) comparado con participantes que no estuvieron expuestos a estos fármacos ($n = 379$). Las tasas de malformaciones congénitas, aborto espontáneo, parto prematuro y bajo peso al nacer no aumentaron en comparación con el grupo no expuesto. Estos resultados fueron concordantes con los de una revisión sistemática que incluyó cuarenta y ocho estudios y 6.963 pacientes, donde se mostró que los resultados adversos del embarazo (aborto espontáneo, parto prematuro, muerte fetal, bajo peso al nacer y malformaciones congénitas) entre pacientes con EII que usaban terapia biológica eran similares a los de la población general²⁶.

Fármacos distintos al grupo de los anti-FNT-alfa poseen menos información al respecto y el conocimiento de su seguridad aún está en desarrollo. Un estudio francés en mujeres con EII comparó 398 embarazos expuestos a vedolizumab con 1.592 embarazos expuestos a anti-FNT-alfa y 464 embarazos expuestos a ustekinumab con 1.856 embarazos expuestos a anti-FNT-alfa, sin observar peores resultados perinatales para vedolizumab ni ustekinumab en comparación con los anti-FNT-alfa, pero las mujeres expuestas a ustekinumab tuvieron un mayor riesgo de RNs pequeños para la edad gestacional²⁷.

Vacunas en mujeres embarazadas durante terapia biológica

La inmunización materna durante el embarazo es reconocida como una estrategia eficaz para reducir la morbilidad y mortalidad materna e infantil por enfermedades inmunoprevenibles, ya que los anticuerpos generados en las madres se transfieren a través de la placenta y la leche materna, protegiendo a los RN y lactantes durante los meses de mayor susceptibilidad a infecciones, hasta que puedan recibir vacunas y generar sus propios anticuerpos²⁸.

La inmunogenicidad de las vacunas en la mujer embarazada contra coqueluche e influenza están ampliamente demostradas, pero muy pocos estudios han analizado la inmunogenicidad de estas vacunas en pacientes embarazadas que reciben terapia biológica²⁹. Se recomienda que las mujeres embarazadas sigan las mismas pautas de rutina para la vacunación durante la gestación⁷ (Tabla 2). Tanto en Chile como en otros países, entre ellos

Tabla 2. Recomendación vacunas en mujeres embarazadas Chile (incluidas aquellas en terapia biológica)³⁵

Vacuna	Edad gestacional
Vacuna difteria, tétanos y tos convulsiva acelular (dTpa)	Desde las 28 semanas , en cada embarazo
Vacuna influenza (en período de circulación)	Cualquier edad gestacional
Vacuna contra SARS-CoV-2	Cualquier edad gestacional

Canadá y E.U.A., se recomienda la vacunación contra coqueluche en cada embarazo, independiente del historial de vacunación³⁰ y durante la temporada de influenza, se recomienda la vacuna inactivada contra la influenza estacional, independiente de la edad gestacional^{31,32}. La evidencia clínica emergente respalda también el uso de vacunas contra el SARS-CoV-2 durante el embarazo, en particular las vacunas de ARN mensajero. Sociedades médicas han sugerido que se ofrezcan vacunas contra el SARS-CoV-2 a pacientes embarazadas, ya que se ha demostrado que el embarazo es un factor de riesgo de COVID grave y hospitalización, incluido el ingreso a unidad de cuidados intensivos, lo que finalmente termina impactando en el resultado perinatal³³.

La indicación de “otras vacunas” se encuentran detalladas en el documento “Recomendaciones para la vacunación de pacientes con necesidades especiales por patologías o situaciones de riesgo del Ministerio de Salud de Chile”, según la patología de base³⁴.

Las vacunas vivas están contraindicadas durante el embarazo, independientemente del uso de terapia biológica⁷.

Se recomienda vacunar al grupo familiar que está en contacto con la mujer embarazada con terapia biológica y los que estarán en contacto con su RN. Considerar esta estrategia de protección en capullo para vacunas dTpa, influenza, SARS-CoV-2 y ciertas vacunas vivas como varicela, que no se podrán administrar al binomio.

Aproximación al RN hijo de madre en terapia biológica

Los RN expuestos en el útero a terapia biológica constituyen una población especial, ya que estos fármacos pueden cruzar la placenta y estar presentes en el lactante durante los primeros meses de vida, cuando el sistema inmunitario continúa en desarrollo¹⁹. Aún no se ha determinado la consecuencia de esta exposición sobre la respuesta inmune y la eficacia y seguridad de las vacunas en estos niños, por lo que es de gran importancia conocer las recomendaciones en este grupo de pacientes.

Riesgo de infecciones graves y respuesta inmune

El riesgo de infecciones graves, que requieran ingreso hospitalario y/o tratamiento antimicrobiano, en el primer

año de vida de los hijos de madres que recibieron terapia anti-FNT-alfa durante el embarazo, no parece aumentar con respecto a los no expuestos¹. El ya mencionado estudio PIANO, no mostró un aumento de las infecciones en esta población²⁵. De igual forma, un estudio multicéntrico realizado entre 1999 y 2018 que siguió durante cinco años a 1.000 RNs hijos de madre con EII, no encontró asociación entre la exposición intrauterina a anti-FNT-alfa y/o tiopurinas, y resultados a largo plazo de infecciones tratadas con antimicrobianos y/o infecciones graves con necesidad de ingreso hospitalario³⁶. Además, datos de una revisión sistemática recientemente publicada que incluyó cuatro estudios con información sobre el riesgo de infección neonatal, confirma que las tasas de infección son similares entre el grupo expuesto y el no expuesto a terapia anti-FNT-alfa³⁷.

Un estudio de las respuestas inmunitarias en lactantes expuestos a anti-FNT-alfa, mostró un fenotipo más inmaduro de células T helper y células B, que se normalizaron a los 12 meses de edad³². El agotamiento de las células B ha sido bien documentado en RNs expuestos a rituximab y belimumab^{38,39}. Además, se han notificado citopenias graves (neutropenia, linfopenia y anemia) tempranamente en RN expuestos a diversas terapias biológicas, incluso en raras ocasiones a infliximab⁴⁰, por lo que sería recomendable realizar un hemograma a los RN expuestos a estas terapias, especialmente rituximab, antes del alta de la maternidad.

Dentro de las terapias biológicas, los fármacos anti-FNT-alfa son los que cuentan con mayor literatura científica que respalda la seguridad de su uso durante el embarazo, seguido desde muy lejos por rituximab, por lo que nos referiremos especialmente al manejo de los RN expuestos a ellos de forma separada al resto de terapias.

Vacunas en el lactante expuesto a fármacos anti-FNT-alfa

En esta categoría se encuentran fármacos como: etanercept, infliximab, adalimumab, golimumab y certolizumab. Todos ellos definidos, en general, como de bajo riesgo durante el embarazo⁷.

Varios estudios han demostrado que, tanto infliximab como adalimumab, se pueden detectar en la sangre del cordón umbilical en el momento del parto, incluso cuando estos fármacos se suspendieron en el segundo o tercer

trimestre de gestación, generalmente en concentraciones superiores a las de la madre¹⁹. Dependiendo del estudio, se ha informado que las concentraciones de anti-FNT-alfa podrían persistir por seis⁴¹ o incluso 12 meses¹⁹. Es bien sabido que el FNT-alfa es crucial para la formación de granulomas y la inmunidad antituberculosa, por lo que el efecto de las terapias dirigidas contra éste reviste una preocupación a la hora de indicar la vacuna BCG a los RNs hijos de madre en este tipo de terapia. Dos de los estudios más grandes que evaluaron la seguridad de la vacuna BCG en alrededor de 90 niños vacunados después de una exposición intrauterina a anti-FNT-alfa, sugirieron que la vacunación con BCG era razonablemente segura^{42,43}. Se observó una tasa de efectos adversos similar a la población general, sin reportar efectos adversos graves. Sin embargo, existe el reporte de un caso publicado en 2010, en el que un lactante expuesto *in utero* a infliximab, murió debido a una infección diseminada por BCG después de recibir esta vacuna a los tres meses de edad⁴⁴; además, una revisión sistemática del año 2022 de los resultados de las vacunas vivas en esta población de lactantes⁴⁵ y que incluyó dentro de sus métodos la solicitud de libertad de información a la Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios del Reino Unido por las reacciones mortales notificadas a la vacunación con BCG después de la exposición intrauterina a fármacos anti-FNT-alfa, identificó otros cuatro informes fatales de infección por BCG en neonatos: dos habían estado expuestos a infliximab, uno a adalimumab y uno a un anti-FNT-alfa no especificado.

La vacuna contra el rotavirus no forma parte del Programa Nacional de Inmunizaciones (PNI) de Chile, pero sí de otros países. Existen reportes de la seguridad de su administración en lactantes bajo 6 meses de edad expuestos durante el embarazo a anti-FNT-alfa. En la guía de práctica clínica de la Asociación Canadiense de Gastroenterología⁴⁶ se sintetizan los resultados de pequeños estudios observacionales que incluyeron a 56 lactantes expuestos en su mayoría a anti-FNT-alfa *in utero* y que recibieron la vacuna contra rotavirus antes de los seis meses de edad sin eventos adversos graves. Resultados similares se describen en una revisión que incluyó 46 lactantes vacunados, de los cuales sólo seis presentaron fiebre y uno diarrea, eventos considerados como leves y que ocurrieron en proporción similar a lo esperado en la población general⁴⁷.

En lo que se refiere a la eficacia de las vacunas vivas atenuadas administradas a lactantes expuestos a agentes anti-FNT-alfa, se ha documentado una respuesta inmunitaria adecuada en la mayoría de los casos^{42,48}. Sin embargo, cabe destacar que la información disponible se origina de pocos estudios con un bajo número de pacientes, por lo que estos resultados deben tomarse con cautela.

Según una revisión sistemática del año 2022 sobre el manejo de biológicos en el embarazo y lactancia en

pacientes con EII y su impacto en la vacunación neonatal⁴⁹, que incluyó 14 directrices y consensos, de los cuales seis artículos hacen referencia a la vacunación del lactante, cuatro de ellos recomiendan diferir las vacunas vivas atenuadas al menos seis meses y dos extienden este período hasta los doce meses. La mayoría de estos estudios se refieren a los anti-FNT-alfa en general, sin analizarlos individualmente. En el caso particular de infliximab, si la terapia fue suspendida a mediados o al final del embarazo, se podría evaluar la administración de vacunas vivas atenuadas desde los seis meses; pero si este fármaco se utilizó durante toda la gestación, se deben diferir hasta el año de vida.

La guía de la Sociedad Británica de Reumatología⁵⁰, sugiere iniciar la administración de vacunas vivas atenuadas desde los seis meses en lactantes expuestos a anti-FNT-alfa durante el embarazo, mientras que la guía europea de EII³ recomienda posponer las vacunas vivas atenuadas durante los primeros seis a 12 meses de vida, o hasta que las concentraciones en el lactante sean indetectables.

A la luz de esta información, consideramos que lo más seguro es recomendar de forma general que las vacunas vivas atenuadas se diferan los primeros doce meses de vida en aquellos lactantes expuestos a anti-FNT-alfa durante el embarazo, o hasta documentar la eliminación del fármaco a través de la medición de concentraciones plasmáticas (disponibles en Chile solo para infliximab y adalimumab), evaluando siempre los riesgos potenciales de cada paciente y teniendo presente que para casos individualizados, bajo evaluación por especialistas en infectología y/o inmunología pediátrica, se podrían aplicar las recomendaciones que minimizan este período a seis meses. Las experiencias negativas, aunque excepcionales, obligan a extremar las medidas de precaución.

En relación a la seguridad e inmunogenicidad de las vacunas inactivadas en estos lactantes, la cantidad y la calidad de la información aún es limitada, pero en general se consideran seguras y efectivas, por lo que los RNs con antecedentes de exposición *in utero* a fármacos anti-FNT-alfa deben seguir el calendario de vacunación habitual para las vacunas inactivadas^{51,52}.

Vacunas en el lactante expuesto a rituximab

Los datos sobre seguridad y eficacia de rituximab en embarazos aún son escasos. La preocupación por el riesgo de depleción prolongada de células B y los efectos que esto podría significar para madre y feto, han llevado a mantener su uso durante el embarazo restringido a casos particulares⁵³. Además, resulta difícil interpretar si existe real correlación entre el uso de rituximab con algunas condiciones de salud del RN, ya que en general se trata de mujeres con importantes comorbilidades y polifarmacia asociada.

En una revisión sistemática que incluyó 22 publicaciones se encontró que, de 23 RN expuestos a quienes se les realizó recuento de células B, nueve de ellos (39%) presentaron depleción neonatal de células B⁵⁴. Ninguno de estos neonatos experimentó complicaciones infecciosas y no se observó reacción adversa alguna a las vacunas; además, todos los recuentos de células B se normalizaron en seis meses, como máximo.

Dado la falta de datos sobre los efectos del rituximab en el sistema inmunológico del lactante, la guía de la Sociedad Británica de Reumatología⁵⁰ sugiere retrasar la administración de vacunas vivas mínimo hasta los seis meses de edad.

En consonancia con estos datos y la considerable menor evidencia en relación con la seguridad de vacunas vivas atenuadas en lactantes expuestos a rituximab, nos parece prudente diferir su indicación también hasta los 12 meses de vida mientras no se disponga de mayores datos. Sin embargo, considerando que existen guías internacionales que posponen estas vacunas sólo durante los primeros seis meses, podrían existir casos particulares que se evalúen de forma individualizada y multidisciplinaria, en que las vacunas vivas atenuadas puedan recomendarse antes del año de vida. Sobre las vacunas inactivadas, no existe evidencia para retrasarse, por lo que estas se deberían administrar según el calendario habitual.

La eficacia de las vacunas después de la exposición prenatal a rituximab está aún menos estudiada, y revisiones sistemáticas han identificado resultados adecuados con vacunas inactivadas en lactantes expuestos a rituximab⁵⁵.

Lactancia materna en madres en terapia biológica

En la leche humana, el anticuerpo más importante es la IgA secretora que proporciona protección de primera línea con la inmunidad de mucosas.

La concentración de la mayoría de los fármacos biológicos, pertenecientes a la subclase IgG, es muy baja en las muestras de leche materna y la transferencia de fármacos es mínima durante la lactancia. Las pautas actuales y los consensos internacionales sugieren que el uso de terapia biológica no debería influir en la decisión de amamantar, y la lactancia materna no debería influir en la decisión de utilizar estos medicamentos ya que, en general, se consideran fármacos seguros^{3,7,50}.

Existen varios estudios, incluidos algunos de tipo prospectivo multicéntrico, que han documentado la presencia de cantidades detectables, pero muy bajas, de productos biológicos en la leche materna^{56,57}. Incluso, con el uso materno continuo de fármacos biológicos y la lactancia materna, las concentraciones séricas en los lactantes expuestos disminuyen progresivamente después del nacimiento hasta que se vuelven

indetectables. Cualquier pequeña cantidad de fármaco que pueda ingerirse probablemente sea degradada y desnaturalizada por las enzimas proteolíticas en el tracto gastrointestinal del lactante, estimándose que la cantidad que posteriormente absorbe es muy baja y no tiene relevancia clínica⁵⁸.

Sin perjuicio de lo anterior, cabe destacar que en el ámbito de seguridad en lactancia materna también son los anti-FNT-alfa los que lideran la evidencia científica, seguidos probablemente por trabajos con rituximab. Para otros agentes, como belimumab, abatacept, tocilizumab y ustekinumab, algunas sociedades recomiendan precaución o evitarlos durante la lactancia hasta que se informen más datos de seguridad⁵⁹, aunque existe evidencia que también respalda su inocuidad por lo que se deben analizar según sea el caso.

Consideraciones sobre infecciones congénitas en RN hijo de madre en terapia biológica

Como se mencionó anteriormente el uso de terapias biológicas implica un riesgo de reactivación de diversas enfermedades infecciosas¹¹. Si bien la mayoría de los estudios no aborda de forma particular a la población de mujeres embarazadas en terapia biológica, consideramos importante tener presente este riesgo al enfrentarnos a RNs expuestos a ellos durante la gestación, manteniendo un alto índice de sospecha para aquellas infecciones que podrían haberse reactivado en la madre y haber sido transmitidas a su hijo (TB, hepatitis B, toxoplasmosis, infecciones por virus de la familia *Herpesviridae*) lo que permitirá un diagnóstico y tratamiento oportuno.

En relación a infección congénita por citomegalovirus (CMV), no existe literatura científica que estudie el riesgo de los RN hijos de madre en terapia biológica para adquirir esta infección, pero se conoce que la mujer gestante con alguna inmunodeficiencia, por ejemplo, la infección por VIH, tiene un mayor riesgo de infección no primaria (reactivación o reinfección) por CMV durante el embarazo⁶⁰. Un estudio nacional⁶⁰ demostró una prevalencia de CMV congénito en hijo de madre VIH positiva de 4,9%, que concuerda con la literatura médica internacional (2-7%)¹⁶ y es francamente superior a lo reportado en la población general⁶¹. Por esta razón, en todos los hijos de madre portadora de VIH⁶² se realiza en forma rutinaria el estudio de CMV en orina.

Extrapolando lo que ocurre con las madres portadoras de VIH y considerando que las mujeres embarazadas en terapia biológica son una población inmunocomprometida, consideramos adecuado recomendar el estudio de CMV en todo RN antes de los 21 días de vida expuesto a terapia biológica durante la gestación, así como la realización de serología para CMV (IgG e IgM) durante el primer trimestre de embarazo (Figura 1).

Conclusión

En conclusión, la población en tratamiento con terapias biológicas está en constante aumento, por lo que el manejo de mujeres embarazadas y sus RN expuestos a estas terapias será una situación cada vez más común, que enfrentará a los equipos médicos a escenarios de incertidumbre. La evidencia que respalda la seguridad del uso de diversas terapias biológicas durante el embarazo y la lactancia aumenta a diario, pero aún es un campo en desarrollo.

Resulta de trascendental importancia mantener una comunicación fluida entre los equipos médicos encargados del tratamiento de las mujeres gestantes con terapia biológica y el equipo pediátrico que manejará a ese RN y lactante. Esto permitirá determinar en conjunto el mejor manejo, teniendo en consideración el diagnóstico materno, el tipo de biológico utilizado y el momento de inicio y/o suspensión de la terapia. Existen recomendaciones médicas generales que cobran aún más relevancia en este grupo de pacientes como la adherencia al esquema de vacunación de las mujeres embarazadas, el cumplimiento de controles de salud rutinarios del lactante y el esquema primario de vacunas, manteniendo las edades recomendadas para las vacunas inactivadas y difiriendo las vacunas vivas atenuadas. Por ahora parece razonable realizar las siguientes recomendaciones, detalladas en la Tabla 3.

La diada madre e hijo expuestos a terapia biológica deben ser manejados por equipos médicos multidisciplinarios con conocimientos actualizados y en constante revisión que les permitan realizar las recomendaciones y el seguimiento adecuado.

A futuro será necesario masificar la medición de concentraciones plasmáticas de diversos productos biológicos con el objetivo de realizar recomendaciones individualizadas, según la velocidad de eliminación del fármaco de cada paciente.

Los puntos más relevantes de este documento se presentan en la Tabla 4.

Tabla 3. Recomendaciones para el manejo infectológico del binomio madre-hijo expuesto a terapia biológica

1. Mujeres embarazadas que estén recibiendo terapia biológica deben recibir las vacunas recomendadas para todas las mujeres embarazadas, **sin excepción** (vacuna dTpa, influenza inactivada y COVID-19).
2. Se recomienda vacunar a los contactos cercanos susceptibles a enfermedades inmunoprevenibles que no podrán recibir ni la madre ni su RN (por ejemplo: varicela).
3. Verificar que toda mujer embarazada en terapia biológica cuente con el estudio infeccioso recomendado previo al inicio del fármaco. De no ser así, realizarlo en cuanto sea posible (Figura 1)
4. Realizar un hemograma previo al alta a los RNs expuestos durante el embarazo a rituximab y considerar su solicitud ante la exposición a otros fármacos como natalizumab e infliximab para descarte de citopenias.
5. Estudio de infección congénita por CMV a través de RPC de CMV en orina en todos los RNs hijos de madre con terapia biológica antes de los 21 días de vida.
6. Administrar vacunas inactivadas según calendario PNI a los lactantes que hayan sido expuestos a anti-FNT-alfa y otras terapias biológicas (seguras e inmunogénicas) (Tabla 4).
7. No administrar vacuna BCG al RN ni recomendar vacuna contra rotavirus al lactante bajo seis meses de edad. Como recomendación general, evitar las vacunas vivas atenuadas durante el primer año de vida. La evaluación del lactante por especialista en infectología y/o inmunología pediátrica, podría permitir adelantar esta vacunación a los tiempos mínimos recomendados en guías internacionales (seis meses) tras una valoración minuciosa e individualizada de los riesgos y beneficios. La medición de concentraciones plasmáticas que confirmen la eliminación del fármaco también permitiría adelantar la administración de vacunas vivas, pero esta herramienta aún es limitada en Chile (disponible solo para infliximab y adalimumab) (Tabla 4).
8. Mantener y promover la lactancia materna en las madres que reciben terapia biológica independiente del tipo.

Tabla 4. Recomendaciones para el manejo del hijo de madre con terapia biológica

Tipo Biológico	Fármaco	Transferencia al feto	Aclaramiento en lactante (tiempo)	Lactancia materna	Consideraciones esquema vacunación
Anti-TNF alfa	Infliximab	Alta	3-7 meses	Sin contraindicación	No administrar vacuna BCG al RN ni recomendar vacuna contra rotavirus al lactante bajo seis meses de edad. Diferir vacunas vivas atenuadas hasta los 12 meses de edad. * En el caso de infliximab, considerar iniciar administración vacunas vivas atenuadas a los seis meses si la terapia fue discontinuada en la mitad o última etapa del embarazo**.
	Adalimumab	Moderada	3-5 meses		Administrar vacunas inactivadas según calendario PNI.
	Golimumab	Moderada	Desconocido		
	Certolizumab pegol	Mínima (difusión pasiva)	No aplica		
	Etanercept	Baja	0-3 meses		
Anti citoquinas	Ustekinumab	Moderada	Desconocido	Datos limitados en humanos pero parece de bajo riesgo	No administrar vacuna BCG al RN ni recomendar vacuna contra rotavirus al lactante bajo seis meses de edad. Diferir vacunas vivas atenuadas hasta los 12 meses de edad*
	Tocilizumab	Datos limitados sugieren baja transferencia	Desconocido	Datos limitados en humanos pero parece de bajo riesgo	Administrar vacunas inactivadas según calendario PNI.
	Canakinumab	Datos limitados sugieren moderada a alta transferencia	Desconocido	Datos limitados en humanos pero parece de bajo riesgo	
Anti integrinas	Vedolizumab	Baja a moderada	Probablemente <3 meses	Datos limitados en humanos, pero parece de bajo riesgo	
	Natalizumab	Baja a moderada	Desconocido	Sin contraindicación, pero evidencia aún limitada	
Anti células B	Rituximab	Moderada a alta	Desconocido	Sin contraindicación	
	Belimumab	Desconocida	Desconocido	Sin contraindicación, pero evidencia aún limitada	

*Las recomendaciones del tiempo que se deben diferir las vacunas vivas atenuadas difieren según la fuente bibliográfica que se revise, con un rango entre los seis y 12 meses de vida del lactante. Para efectos de minimizar riesgos se establece el rango de tiempo mayor, pero cada caso debe ser analizado de forma individual valorando riesgos y beneficios. La evaluación del lactante por especialista en infectología y/o inmunología pediátrica, podría permitir adelantar esta vacunación a los tiempos mínimos recomendados en guías internacionales (seis meses). **O hasta documentar eliminación del fármaco a través de medición de concentraciones plasmáticas en el lactante.

Referencias bibliográficas

- 1.- Gisbert JP, Chaparro M. Vaccines in children exposed to biological agents in utero and/or during breastfeeding: Are they effective and safe? *J Crohns Colitis*. 2023; 17(6): 995-1009. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjad005>
- 2.- Ibarra Barrueta O, García Martín E, López Sánchez P, Ramírez Herráiz E, Merino Bohórquez V, Ais Larisgoitia A. Biological and immunosuppressive medications in pregnancy, breastfeeding and fertility in immune mediated diseases. *Farm Hosp*. 2023; 47(1): 39-49. <https://doi.org/10.1016/j.farma.2022.12.005>
- 3.- Torres J, Chaparro M, Julsgaard M, Katsanos K, Zelinkova Z, Agrawal M, et al. European Crohn's and colitis guidelines on sexuality, fertility, pregnancy, and lactation. *J Crohns Colitis*. 2023; 17(1): 1-27. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjac115>
- 4.- Gisbert JP, Chaparro M. Safety of new biologics (vedolizumab and ustekinumab) and small molecules (tofacitinib) during pregnancy: A review. *Drugs*. 2020; 80(11): 1085-100. <https://doi.org/10.1007/s40265-020-01346-4>
- 5.- 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(3): 286-92; quiz e24. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2012.11.011>
- 6.- Pham-Huy A, Sadarangani M, Huang V, Ostensen M, Castillo E, Troster SM, et al. From mother to baby: antenatal exposure to monoclonal antibody biologics. *Expert Rev Clin Immunol*. 2019; 15(3): 221-9. <https://doi.org/10.1080/1744666X.2019.1561282>
- 7.- Pham-Huy A, Top KA, Constantinescu C, Seow CH, El-Chaar D. The use and impact of monoclonal antibody biologics during pregnancy. *CMAJ*. 2021; 193(29): E1129-36. <http://dx.doi.org/10.1503/cmaj.202391>
- 8.- Buyon JP, Kim MY, Guerra MM, Laskin CA, Petri M, Lockshin MD, et al. Predictors of pregnancy outcomes in patients with lupus: A cohort study. *Ann Intern Med*. 2015; 163(3): 153-63. <http://dx.doi.org/10.7326/M14-2235>
- 9.- Shand AW, Chen JS, Selby W, Solomon M, Roberts CL. Inflammatory bowel disease in pregnancy: a population-based study of prevalence and pregnancy outcomes. *BJOG*. 2016; 123(11): 1862-70. <http://dx.doi.org/10.1111/1471-0528.13946>
- 10.- Nielsen OH, Loftus EV Jr, Jess T. Safety of TNF- α inhibitors during IBD pregnancy: a systematic review. *BMC Med*. 2013; 11(1). <http://dx.doi.org/10.1186/1741-7015-11-174>
- 11.- Cerón I, Gamba P, Vizcaya C, Ferres M, Bidart T, López T, et al. Consenso sobre riesgo de complicaciones infecciosas en pacientes usuarios de medicamentos biológicos seleccionados. Parte I. *Rev Chilena Infectol*. 2019; 36(5): 608-15. <http://dx.doi.org/10.4067/s0716-10182019000500608>
- 12.- Singh JA, Wells GA, Christensen R, Tanjong Ghogomu E, Maxwell LJ, MacDonald JK, et al. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. *Cochrane Libr*. 2011; 2016(4). <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.cd008794.pub2>
- 13.- Ford AC, Peyrin-Biroulet L. Opportunistic infections with anti-tumor necrosis factor- α therapy in inflammatory bowel disease: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Gastroenterol*. 2013; 108(8): 1268-76. <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2013.138>
- 14.- Cerón I, Vizcaya C, Gamba P, Ferres M, Bidart T, López T, et al. Consenso sobre riesgo de complicaciones infecciosas en pacientes usuarios de medicamentos biológicos seleccionados. Parte II: Guía clínica chilena de Prevención de Infecciones Asociadas al Uso de Terapias Biológicas (PREVITEB). *Rev Chilena Infectol*. 2019; 36(5): 616-28. <http://dx.doi.org/10.4067/s0716-10182019000500616>
- 15.- Fragoulis GE, Nikiphorou E, Dey M, Zhao SS, Courvoisier DS, Arnaud L, et al. 2022 EULAR recommendations for screening and prophylaxis of chronic and opportunistic infections in adults with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2023; 82(6): 742-53. <http://dx.doi.org/10.1136/ard-2022-223335>
- 16.- Leruez-Ville M, Chatzakis C, Lillier D, Blazquez-Gamero D, Alarcon A, Bourgon N, et al. Consensus recommendation for prenatal, neonatal and postnatal management of congenital cytomegalovirus infection from the European congenital infection initiative (ECCI). *Lancet Reg Health Eur*. 2024; 40(100892): 100892. <http://dx.doi.org/10.1016/j.lanpe.2024.100892>
- 17.- Plotkin SA, Orenstein W, Offit PA, Edwards KM. *Plotkin's Vaccines*. 7th ed. Philadelphia, PA: Elsevier - Health Sciences Division; 2017.
- 18.- Clements T, Rice TF, Vamvakas G, Barnett S, Barnes M, Donaldson B, et al. Update on transplacental transfer of IgG subclasses: Impact of maternal and fetal factors. *Front Immunol*. 2020; 11: 1920. <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2020.01920>
- 19.- Julsgaard M, Christensen LA, Gibson PR, Geary RB, Fallingborg J, Hvas CL, et al. Concentrations of adalimumab and infliximab in mothers and newborns, and effects on infection. *Gastroenterology*. 2016; 151(1): 110-9. <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2016.04.002>
- 20.- Silva J, Stanley B, Ladino M. Terapias biológicas en embarazo y lactancia. *Rev Chil Reumatol* 2020; 36(2): 54-60. <https://sochire.cl/wp-content/uploads/2021/09/r-929-1-1599230689.pdf>
- 21.- Flanagan E, Gibson PR, Wright EK, Moore GT, Sparrow MP, Connell W, et al. Infliximab, adalimumab and vedolizumab concentrations across pregnancy and vedolizumab concentrations in infants following intrauterine exposure. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020; 52(10): 1551-62. <http://dx.doi.org/10.1111/apt.16102>
- 22.- Berthelsen BG, Fjeldsøe-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(11): 2225-7. <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keq185>
- 23.- Mariette X, Förger F, Abraham B, Flynn AD, Moltó A, Flipo R-M, et al. Lack of placental transfer of certolizumab pegol during pregnancy: results from CRIB, a prospective, postmarketing, pharmacokinetic study. *Ann Rheum Dis*. 2018; 77(2): 228-33. <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-212196>
- 24.- Geldhof A, Slater J, Clark M, Chandran U, Coppola D. Exposure to infliximab during pregnancy: Post-marketing experience. *Drug Saf*. 2020; 43(2): 147-61. <http://dx.doi.org/10.1007/s40264-019-00881-8>
- 25.- Mahadevan U, Long MD, Kane SV, Roy A, Dubinsky MC, Sands BE, et al. Pregnancy and neonatal outcomes after fetal exposure to biologics and thiopurines among women with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2021; 160(4): 1131-9. <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2020.11.038>
- 26.- Nielsen OH, Gubatan JM, Juhl CB, Streett SE, Maxwell C. Biologics for inflammatory bowel disease and their safety in pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022; 20(1): 74-87.e3. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2020.09.021>
- 27.- Meyer A, Miranda S, Drouin J, Weill A, Carbonnel F, Dray-Spira R. Safety of vedolizumab and ustekinumab compared with anti-TNF in pregnant women with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2024 Jan 8: S1542-3565(24)00010-7. doi: 10.1016/j.cgh.2023.12.029.
- 28.- Omer SB. Maternal immunization. *N Engl J Med*. 2017; 376(13): 1256-67. <http://dx.doi.org/10.1056/nejmra1509044>
- 29.- deBruyn J, Fonseca K, Ghosh S, Panaccione R, Gasia MF, Ueno A, et al. Immunogenicity of influenza vaccine for patients with inflammatory bowel disease on maintenance infliximab therapy: A randomized trial. *Inflamm Bowel Dis*. 2016; 22(3): 638-47. <http://dx.doi.org/10.1097/MIB.0000000000000615>
- 30.- Brophy J, Baclic O, Tunis MC. Summary of the NACI update on immunization in pregnancy with tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and reduced acellular pertussis (Tdap) vaccine. *Can Commun*

- Dis Rep. 2018; 44(3-4): 91-4. <http://dx.doi.org/10.14745/ccdr.v44i34a04>.
- 31.- Zhao L, Young K, Gemmill I. Summary of the NACI seasonal influenza vaccine statement for 2019-2020. *Can Commun Dis Rep.* 2019; 45(6): 149-55. <http://dx.doi.org/10.14745/ccdr.v45i06a01>.
 - 32.- Esteve-Solé A, Deyà-Martínez À, Teixidó I, Ricart E, Gompertz M, Torradeflot M, et al. Immunological changes in blood of newborns exposed to anti-TNF- α during pregnancy. *Front Immunol.* 2017; 8. <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2017.01123>.
 - 33.- Poliquin V, Castillo E, Boucoiran I, et al. SOGC statement on COVID-19 vaccination in pregnancy. Ottawa: Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada; 2021 May 25. Disponible: https://www.sogc.org/en/content/featured-news/SOGC_Statement_on_COVID-19_Vaccination_in_Pregnancy.aspx.
 - 34.- Recomendaciones para la vacunación de pacientes con necesidades especiales por patologías o situaciones de riesgo. Ministerio de Salud. Gobierno de Chile. 2018. <https://vacunas.minsal.cl/wp-content/uploads/2019/02/MANUAL-VACUNAS-ESPECIALES.pdf>.
 - 35.- Calendario de inmunizaciones 2024, Ministerio de salud, Gobierno de Chile. <https://saludresponde.minsal.cl/wp-content/uploads/2024/04/Calendario-PNI-2024.pdf>.
 - 36.- Kanis SL, Modderman S, Escher JC, Erler N, Beukers R, de Boer N, et al. Health outcomes of 1000 children born to mothers with inflammatory bowel disease in their first 5 years of life. *Gut.* 2021; 70(7): 1266-74. <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2019-319129>.
 - 37.- Huang W, Zhang X, Zhang L, Dai X, Chen H, Xie Q. Anti-tumor necrosis factor- α therapy may not be safe during pregnancy in women with inflammatory bowel disease: an updated meta-analysis and systematic review. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2024; 24(1): 251. <http://dx.doi.org/10.1186/s12884-024-06443-w>.
 - 38.- Klink DT, van Elburg RM, Schreurs MWJ, van Well GTJ. Rituximab administration in third trimester of pregnancy suppresses neonatal B-cell development. *Clin Dev Immunol.* 2008; 2008: 271363. <http://dx.doi.org/10.1155/2008/271363>.
 - 39.- Bitter H, Bendvold AN, Østensen ME. Lymphocyte changes and vaccination response in a child exposed to belimumab during pregnancy. *Ann Rheum Dis.* 2018; 77(11): 1692-3. <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-213004>.
 - 40.- Guiddir T, Frémond M-L, Triki TB, Candon S, Croisille L, Leblanc T, et al. Anti-TNF- α therapy may cause neonatal neutropenia. *Pediatrics.* 2014; 134(4): e1189-93. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2014-0054>.
 - 41.- de Aragão MC, Beraldo RF, Marcondes MB, de Barros JR, Herrerias GSP, Saad-Hossne R, et al. Management of inflammatory bowel disease and serum level of infliximab in newborn exposed to anti-TNF therapy during pregnancy: Case report and literature review: Case report and literature review. *Medicine (Baltimore).* 2021; 100(51): e28274. <http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000028274>.
 - 42.- Luu M, Benzenine E, Barkun A, Doret M, Michiels C, Degand T, et al. Safety of first year vaccination in children born to mothers with inflammatory bowel disease and exposed in utero to anti-TNF α agents: a French nationwide population-based cohort. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019; 50(11-12): 1181-8. <http://dx.doi.org/10.1111/apt.15504>.
 - 43.- Park SH, Kim HJ, Lee CK, Song EM, Kang S-B, Jang BI, et al. Safety and optimal timing of BCG vaccination in infants born to mothers receiving anti-TNF therapy for inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis.* 2020; 14(12): 1780-4. <http://dx.doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjaa099>.
 - 44.- 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(5): 603-5. <http://dx.doi.org/10.1016/j.crohns.2010.05.001>.
 - 45.- Chaparro M, Donday MG, Abad-Santos F, Martín de Carpi FJ, Maciá-Martínez MÁ, Montero D, et al. The safety of drugs for inflammatory bowel disease during pregnancy and breastfeeding: the DUMBO registry study protocol of GETECCU. *Therap Adv Gastroenterol.* 2021; 14: 17562848211018097. <http://dx.doi.org/10.1177/17562848211018097>.
 - 46.- Benchimol EI, Tse F, Carroll MW, deBruyn JC, McNeil SA, Pham-Huy A, et al. Canadian Association of Gastroenterology clinical practice guideline for immunizations in patients with inflammatory bowel disease (IBD)-part 1: Live vaccines. *Gastroenterology.* 2021; 161(2): 669-80.e0. <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2020.12.079>.
 - 47.- Goulden B, Chua N, Parker E, Giles I. A systematic review of live vaccine outcomes in infants exposed to biologic disease modifying anti-rheumatic drugs in utero. *Rheumatology (Oxford).* 2022; 61(10): 3902-6. <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keac141>.
 - 48.- Beaulieu DB, Ananthkrishnan AN, Martin C, Cohen RD, Kane SV, Mahadevan U. Use of biologic therapy by pregnant women with inflammatory bowel disease does not affect infant response to vaccines. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018; 16(1): 99-105. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2017.08.041>.
 - 49.- Ding N, Zhao L, Zhu L, Sun W, Li D, Li J, et al. Management of biologics in pregnant, lactating patients with inflammatory bowel disease and the impact on neonatal vaccination: A systematic review of clinical practice guidelines and consensus statements. *J Clin Pharm Ther.* 2022; 47(12): 1952-65. <http://dx.doi.org/10.1111/jcpt.13817>.
 - 50.- Russell MD, Dey M, Flint J, Davie P, Allen A, Crossley A, et al. British Society for Rheumatology guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding: immunomodulatory anti-rheumatic drugs and corticosteroids. *Rheumatology (Oxford).* 2023; 62(4): e48-88. <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keac551>.
 - 51.- Weiss B, Ben-Horin S, Lev A, Broide E, Yavzori M, Lahat A, et al. Immune function in newborns with in-utero exposure to anti-TNF α therapy. *Front Pediatr.* 2022; 10. <http://dx.doi.org/10.3389/fped.2022.935034>.
 - 52.- Wieringa JW, van Beek RHT, Rövekamp LW, Driessen GJA, van Wering HM. Response to vaccination in infants exposed to antitumor necrosis factor alpha in utero. *Pediatr Infect Dis J.* 2021; 40(10): 912-6. <http://dx.doi.org/10.1097/INF.0000000000003271>.
 - 53.- Smith JB, Hellwig K, Fink K, Lyell DJ, Piehl F, Langer-Gould A. Rituximab, MS, and pregnancy. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2020; 7(4): e734. <http://dx.doi.org/10.1212/NXI.0000000000000734>.
 - 54.- Das G, Damotte V, Gelfand JM, Bevan C, Cree BAC, Do L, et al. Rituximab before and during pregnancy: A systematic review, and a case series in MS and NMOSD. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2018; 5(3): e453. <http://dx.doi.org/10.1212/NXI.0000000000000453>.
 - 55.- Berkhout A, Clark JE, Wen SC-H. In utero exposure to biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs and effects to the infant: infectious complications, vaccine response, and safety of live vaccine administration. *Expert Rev Vaccines.* 2019; 18(5): 495-504. <http://dx.doi.org/10.1080/14760584.2019.1599286>.
 - 56.- Grosen A, Julsgaard M, Kelsen J, Christensen LA. Infliximab concentrations in the milk of nursing mothers with inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis.* 2014; 8(2): 175-6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.crohns.2013.09.003>.
 - 57.- Matro R, Martin CF, Wolf D, Shah SA, Mahadevan U. Exposure concentrations of infants breastfed by women receiving biologic therapies for inflammatory bowel diseases and effects of breastfeeding on infections and development. *Gastroenterology.* 2018; 155(3): 696-704. <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2018.05.040>.
 - 58.- Fritzsche J, Pilch A, Mury D, Schaefer C, Weber-Schoendorfer C. Infliximab and adalimumab use during breastfeeding. *J Clin Gastroenterol.* 2012; 46(8): 718-9. <http://dx.doi.org/10.1097/MCG.0b013e31825f2807>.

- 59.- Sammaritano LR, Bermas BL, Chakravarty EE, Chambers C, Clowse MEB, Lockshin MD, et al. 2020 American College of Rheumatology guideline for the management of reproductive health in rheumatic and musculoskeletal diseases. *Arthritis Rheumatol.* 2020; 72(4): 529-56. <http://dx.doi.org/10.1002/art.41191>
- 60.- Chuang Chuang Á, Ramos Hernández H, Zelada Bacigualupo Ú, López Castillo MT, Villavicencio Landeros L, Peret LM, et al. Congenital cytomegalovirus infection screening in high risk newborn. *Rev Chilena Infectol.* 2021; 38(1): 45-53. <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182021000100045>
- 61.- Izquierdo G, Guerra C, Reyes R, Araya L, Sepulveda B, Cabrera C, et al. Universal and expanded screening strategy for congenital cytomegalovirus infection: Is pool testing by a rapid molecular test in saliva a new choice in developing countries? *Viruses.* 2024; 16(5): 772. <http://dx.doi.org/10.3390/v16050772>
- 62.- Guía Clínica AUGE: Síndrome de la Inmunodeficiencia Adquirida VIH/SIDA. Serie Guías Clínicas MINSAL 2013. Ministerio de Salud. Gobierno de Chile. <https://www.minsal.cl/sites/default/files/files/GPCVIH.pdf>