



Full English text available at
www.actasdermo.org

DOCUMENTO DE CONSENSO

Consenso sobre las actuaciones a seguir durante la edad fértil, el embarazo, el posparto y la lactancia en pacientes con psoriasis



I. Belinchón^{a,*}, M. Velasco^{b,◇}, M. Ara-Martín^c, S. Armesto Alonso^d,
O. Baniandrés Rodríguez^e, L. Ferrándiz Pulido^f, M. García-Bustinduy^g,
J.A. Martínez-López^h, N. Martínez Sánchezⁱ, A. Pérez Ferriols^j, E. Pérez Pascual^k,
R. Rivera Díaz^l, R. Ruiz-Villaverde^m, R. Taberner Ferrerⁿ, A. Vicente Villa^o
y J.M. Carrascosa^p

^a Servicio de Dermatología, Hospital General Universitario de Alicante-ISABIAL-UMH, Alicante, España

^b Servicio de Dermatología, Hospital Universitario Arnau de Vilanova, Valencia, España

^c Servicio de Dermatología, Hospital Clínico Lozano Blesa, Zaragoza, España

^d Servicio de Dermatología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España

^e Servicio de Dermatología, Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

^f Servicio de Dermatología, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España

^g Servicio de Dermatología, Hospital Universitario de Canarias, Santa Cruz de Tenerife, España

^h Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España

ⁱ Servicio de Ginecología-Obstetricia, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

^j Servicio de Dermatología, Hospital General de Valencia, Valencia, España

^k Servicio de Ginecología-Obstetricia, Hospital General Universitario de Alicante-ISABIAL, Alicante, España

^l Servicio de Dermatología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

^m Servicio de Dermatología, Hospital Universitario San Cecilio, Granada, España

ⁿ Servicio de Dermatología, Hospital Son Llàtzer, Palma de Mallorca, España

^o Servicio de Dermatología, Hospital Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat, Barcelona, España

^p Servicio de Dermatología, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España

Recibido el 17 de abril de 2020; aceptado el 2 de octubre de 2020

Disponible en Internet el 13 de octubre de 2020

PALABRAS CLAVE

Psoriasis;
Fertilidad;
Embarazo;

Resumen

Objetivo: Desarrollar recomendaciones basadas en la mejor evidencia y experiencia sobre el manejo de pacientes con psoriasis durante la edad fértil, el embarazo, el posparto y la lactancia.

Métodos: Se siguió la metodología de grupos nominales y Delphi. Se seleccionó un grupo director de expertos (12 dermatólogos —de los cuales 2 fueron los coordinadores—, 1 reumatólogo,

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: belinchon_isa@gva.es (I. Belinchón).

◇ Ambos autores contribuyeron por igual a este trabajo.

Posparto;
Lactancia;
Método Delphi;
Recomendaciones

2 ginecólogos). Se realizó una revisión sistemática de la literatura sobre fertilidad, embarazo, posparto y lactancia en pacientes con psoriasis. Con esta información los coordinadores generaron una serie de recomendaciones preliminares. Todo ello se presentó y discutió con el resto de expertos en una reunión de grupo nominal donde se definió el alcance, los usuarios, los apartados del documento, y donde se generaron las recomendaciones definitivas. El grado de acuerdo con las recomendaciones se votó siguiendo la metodología Delphi, que se extendió a 51 dermatólogos más, según una escala de 1 (total desacuerdo) a 10 (total acuerdo), definiéndose el acuerdo como una puntuación ≥ 7 por al menos el 70% de los participantes. El nivel de evidencia y el grado de recomendación se clasificaron según el modelo del *Center for Evidence Based Medicine* de Oxford. El documento completo final fue aprobado por el panel de expertos.

Resultados: Se generaron 23 recomendaciones sobre el periodo pre-concepcional (fertilidad y anticoncepción), el embarazo (planificación, manejo farmacológico y seguimiento) y la lactancia (manejo y seguimiento). Todas las recomendaciones menos una alcanzaron el nivel de acuerdo definido.

Conclusiones: En los pacientes con psoriasis en edad fértil estas recomendaciones pueden mejorar el manejo, los resultados y el pronóstico.

© 2020 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Psoriasis;
Fertility;
Pregnancy;
Postpartum;
Breastfeeding;
Delphi process;
Recommendations

Management of Psoriasis During Preconception, Pregnancy, Postpartum, and Breastfeeding: A Consensus Statement

Abstract

Objective: To develop evidence- and experience-based recommendations for the management of psoriasis during preconception, pregnancy, postpartum, and breastfeeding.

Methods: The nominal group technique and the Delphi method were used. Fifteen experts (12 dermatologists, 2 of whom were appointed coordinators; 1 rheumatologist; and 2 gynecologists) were selected to form an expert panel. Following a systematic review of the literature on fertility, pregnancy, postpartum, and breastfeeding in women with psoriasis, the coordinators drew up a series of preliminary recommendations for discussion by the panel at a nominal group meeting. The experts defined the scope, sections, and intended users of the statement and prepared a final list of recommendations. Consensus was obtained using a Delphi process in which an additional 51 dermatologists rated their level of agreement with each recommendation on a scale of 1 (total disagreement) to 10 (total agreement). Consensus was defined by a score of 7 or higher assigned by at least 70% of participants. Level of evidence and strength of recommendation were reported using the Oxford Center for Evidence-Based Medicine categories. The final statement was approved by the expert panel.

Results: The resulting consensus statement includes 23 recommendations on preconception (fertility and contraception), pregnancy (planning, pharmacological management, and follow-up), and breastfeeding (management and follow-up). Consensus was achieved for all recommendations generated except one.

Conclusions: These recommendations for the better management of psoriasis in women of childbearing age could improve outcomes and prognosis.

© 2020 AEDV. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La psoriasis es una enfermedad muy frecuente^{1,2}, con dos picos de incidencia —uno entre los 15 y los 30 años y otro entre los 50 y 60 años—, si bien más del 75% de los casos debutan antes de los 40 años^{3,4}. En la práctica clínica un porcentaje importante de pacientes se encuentran en edad reproductiva, y la psoriasis y/o sus tratamientos pueden influir en la fertilidad, el embarazo, el posparto y la lactancia, o a la inversa⁵⁻⁸. Se ha descrito que la psoriasis (por su gravedad, o por el dolor o vergüenza en el caso de la afectación genital) puede asociarse a problemas en la fertilidad,

tanto en hombres como en mujeres⁹⁻¹¹. En relación con el embarazo, hay tratamientos de la psoriasis potencialmente teratogénicos que están contraindicados en el embarazo, como el tazaroteno o la acitretina^{12,13}. También se ha descrito que entre el 40 y el 88% de las pacientes empeoran a las pocas semanas tras el parto¹⁴, y que niños nacidos de madres que han estado en tratamiento con anticuerpos monoclonales que cruzan la barrera placentaria en el tercer trimestre tienen mayor riesgo de infecciones y, por lo tanto, precisan una vigilancia y actuaciones concretas¹⁵.

El conocimiento de todos estos aspectos, así como la forma adecuada de prevenirlos o de tratarlos de forma

precoz y eficiente, ha de formar parte del conocimiento y de las habilidades de los profesionales de la salud implicados en el manejo de estos pacientes¹⁶. Además estos son aspectos muy relevantes para los propios pacientes con psoriasis¹⁶.

El objetivo de este documento de consenso fue generar una serie de recomendaciones encaminadas a mejorar el abordaje de los pacientes con psoriasis durante su edad reproductiva, incluyendo la fertilidad, el embarazo, el posparto y la lactancia. Consideramos que son de gran interés para los profesionales de la salud habitualmente implicados en los pacientes con psoriasis, incluidos dermatólogos, ginecólogos, médicos de atención primaria y enfermeras.

Métodos

Diseño del estudio

Este documento ha sido promovido por el grupo de trabajo de psoriasis de la Academia Española de Dermatología y Venereología (AEDV). Para la elaboración del consenso se siguió la metodología de grupos nominales y Delphi, con ayuda de una revisión sistemática de la literatura (RSL)¹⁷. El proyecto se efectuó en plena conformidad con los principios establecidos en la Declaración de Helsinki y de acuerdo con la normativa aplicable sobre Buena Práctica Clínica.

Selección de participantes

Se seleccionó un grupo multidisciplinar formado por 12 dermatólogos (2 de ellos fueron los coordinadores), 1 reumatólogo y 2 ginecólogos con experiencia e interés en el tema. Los coordinadores, con ayuda metodológica, definieron los objetivos, el alcance, los usuarios y los apartados del documento. Se decidió abordar 3 grandes grupos de temas: a) edad fértil; b) embarazo y posparto, y c) lactancia y cuidado perinatal.

Revisión sistemática de la literatura y recomendaciones preliminares

Se realizó una RSL sobre la fertilidad, el embarazo, el parto y la lactancia en la psoriasis. Una experta documentalista diseñó las estrategias de búsqueda en Pubmed, Embase y Cochrane (desde su inicio hasta noviembre de 2018) en las que se utilizaron términos *Mesh* y términos en texto libre. Los criterios de inclusión fueron: 1) pacientes con psoriasis; 2) que incluyesen datos sobre el embarazo, la lactancia y el posparto (prevalencia, intervenciones, pronósticos, etc.); 3) con alguno de los siguientes diseños: metaanálisis, RSL, ensayos clínicos aleatorizados, y estudios observacionales. Dos revisoras, de forma independiente, se encargaron de la selección de artículos y de la recogida de datos. Finalmente se realizó una búsqueda secundaria de artículos. La calidad de los estudios se evaluó con la escala de Oxford de 2011¹⁸. Con esta información los coordinadores generaron una serie de recomendaciones preliminares.

Reunión de grupo nominal

En una reunión de grupo nominal se confirmaron los objetivos, el alcance, los usuarios y los apartados del documento. Posteriormente se presentaron y discutieron los resultados de la RSL, así como las recomendaciones provisionales. Con ello se definieron las recomendaciones definitivas.

Delphi

Las recomendaciones definitivas se sometieron a un Delphi para establecer el grado de acuerdo (GA) con las mismas. Este se realizó *on-line*, y además de al panel de expertos, se envió a 120 dermatólogos. Se votó en una escala Likert de 1 (totalmente en desacuerdo) a 10 (totalmente de acuerdo). Se definió acuerdo si al menos el 70% de los participantes votaban ≥ 7 . Las recomendaciones con un GA $< 70\%$ fueron evaluadas y, si procedía, re-editadas y votadas en una segunda ronda Delphi. En la primera ronda Delphi se permitió incluir nuevas recomendaciones.

Edición del documento final

Con la RSL, las decisiones del grupo nominal y el Delphi se redactó el documento definitivo. A cada una de las recomendaciones, además del GA, se les asignó un nivel de evidencia (NE) y un grado de recomendación (GR) según las recomendaciones para medicina basada en la evidencia del *Center for Evidence Based Medicine* de Oxford¹⁸. El documento final se distribuyó entre los expertos para su valoración final y los últimos comentarios.

Resultados

Revisión sistemática de la literatura y Delphi

Tras la eliminación de duplicados se recuperaron 610 citas, de las que 49 fueron finalmente incluidas (ver figura 1 figura 1 y otros resultados en el [material suplementario](#)).

Se generaron un total de 23 recomendaciones. La tasa de respuesta del Delphi fue del 50%. En la primera ronda Delphi todas menos una alcanzaron el nivel de acuerdo suficiente. La recomendación que no alcanzó suficiente nivel de acuerdo finalmente se excluyó. Los resultados se muestran en la [tabla 1](#).

Periodo pre-concepcional

Consejo pre-concepcional

Recomendación 1. Se recomienda ofrecer consejo pre-concepcional a todos los pacientes con psoriasis en edad fértil tanto a hombres como mujeres (NE 2b; GR B; GA 82%).

Se debe ofrecer siempre consejo pre-concepcional para que los pacientes con psoriasis puedan tomar decisiones informadas de forma conjunta con el dermatólogo y para evitar también, en la medida de lo posible, retrasos innecesarios en la concepción.

La psoriasis no contraindica la gestación, pero el embarazo puede influir en la psoriasis, y a su vez esta (y sus

Tabla 1 Recomendaciones definitivas y resultados del Delphi

#	Recomendación	Media	DE	Mediana	P25	P75	Min	Max	% ≥ 7
1	Se recomienda ofrecer consejo pre-concepcional a todos los pacientes con psoriasis en edad fértil tanto a hombres como a mujeres	8,23	2,82	9	7,5	10	1	10	82%
2	El panel recomienda evaluar regularmente el deseo gestacional	8,66	2,82	9	8	10	1	10	87%
3	El panel aconseja evaluar y recomendar, si procede, un método anticonceptivo efectivo mientras no sea deseable un embarazo	7,89	2,12	9	7	10	1	10	73%
4	El panel aconseja derivar a ginecología para consejo reproductivo	6,23	1,41	6	5	8,5	1	10	46%
5	La planificación del embarazo debe incluir una evaluación de la historia obstétrica y dermatológica, analítica, situación actual de la psoriasis y sus tratamientos, comorbilidades y posibles contraindicaciones al embarazo	8,64	4,24	9	8	10	1	10	93%
6	El panel aconseja informar, de forma individualizada, sobre los factores de riesgo materno-fetales del embarazo y sobre todos los aspectos del seguimiento del mismo, incluyendo el posparto	7,98	1,41	9	7,25	10	1	10	81%
7	El panel recomienda que la paciente alcance el mejor control de la psoriasis antes de intentar la concepción	7,62	2,83	9	7	9	1	10	78%
8	El panel recomienda buscar un perfil farmacológico lo más efectivo y seguro posible para el embarazo, individualizado para cada paciente	9,41	2,12	10	9	10	1	10	98%
9	Se recomienda suspender los tratamientos tópicos con potencial efecto teratogénico (antralina, tazaroteno, PUVA tópico) al confirmarse el embarazo y valorar la prescripción de fármacos tópicos con mejor perfil de seguridad	9,6	1,41	10	9,75	10	5	10	98%
10	Se recomienda suspender los tratamientos sistémicos con potencial efecto teratogénico (acitretina, retinoides sistémicos, PUVA sistémico, apremilast, dimetilfumarato, metotrexato) antes de la concepción, y valorar la prescripción de fármacos sistémicos con mejor perfil de seguridad	9,56	2,12	10	10	10	5	10	97%
11	En el caso de mujeres en tratamiento con terapias biológicas el panel recomienda mantenerlas durante el 1. ^{er} y 2. ^o trimestre y valorar con la paciente los riesgos-beneficios de continuar con ellos durante el 3. ^{er} trimestre. Las pacientes que reciben certolizumab pegol podrían usarlo durante todo el embarazo solo si se considera clínicamente necesario	8,48	4,24	9	8	10	1	10	88%
12	Las pacientes con psoriasis que precisen tratamientos sistémicos convencionales y/o biológicos para controlar la enfermedad deben seguir una atención obstétrica estrecha una vez se confirme el embarazo	8,88	0,13	10	8	10	2	10	92%

Tabla 1 (continuación)

#	Recomendación	Media	DE	Mediana	P25	P75	Min	Max	% ≥ 7
13	El panel recomienda un seguimiento y control estricto de las pacientes con psoriasis embarazadas	8,10	1,41	9	7	10	1	10	83%
14	En caso de brote el panel recomienda individualizar cada caso teniendo en cuenta el tipo y la gravedad del mismo, la semana de gestación y las opciones terapéuticas disponibles	9,75	0,10	10	10	10	8	10	100%
15	El panel recomienda fomentar la colaboración entre especialidades (dermatología, obstetricia, pediatría, etc.)	9,50	0,12	10	9	10	5	10	98%
16	Durante la lactancia se pueden pautar emolientes	9,74	0	10	10	10	7	10	100%
17	En relación con el uso de los tratamientos tópicos para la psoriasis en la lactancia, el tazaroteno está contraindicado y el resto se recomienda usarlos siempre que los beneficios superen los riesgos, a las dosis mínimas, durante el menor tiempo posible, evitando su aplicación en la areola-pezones	9,16	0,71	10	9	10	3	10	97%
18	No se recomienda el PUVA tópico durante la lactancia, sí se puede utilizar UVBBE	9,18	0,70	10	9	10	2	10	95%
19	Durante la lactancia se puede utilizar corticoides sistémicos siempre que los beneficios superen los riesgos, a las dosis mínimas, durante el menor tiempo posible	8,33	0,34	9	7,75	10	2	10	80%
20	Durante la lactancia no se recomienda el uso de retinoides orales, apremilast, dimetilfumarato, metotrexato ni ciclosporina A	9,16	3,54	10	9	10	1	10	95%
21	Durante la lactancia, certolizumab pegol está aprobado para su uso; para el resto de terapias biológicas el panel recomienda valorar el riesgo-beneficio en cada paciente	9,38	0,71	10	9	10	5	10	93%
22	Una vez finalizado el embarazo se recomienda retomar el seguimiento habitual de la paciente en la consulta de dermatología lo antes posible	8,91	1,41	10	9	10	2	10	88%
23	El neonato no precisa cuidados especiales salvo que la madre haya estado expuesta a terapias biológicas que cruzan la barrera placentaria y que se hayan mantenido más allá del segundo trimestre del embarazo	8,83	0,71	10	9	10	1	10	87%

DE: desviación estándar; Max: máximo; Min: mínimo; p25-p75: percentiles 25 y 75; PUVA: psoralenos con radiación ultravioleta A; UVBBE: radiación ultravioleta B de banda estrecha.

Tabla 2 Aspectos a tratar en el consejo pre-concepcional

#	Temas
1	Consejo genético (heredabilidad de la psoriasis)
2	Impacto de la psoriasis y su tratamiento en la fertilidad
3	Uso de contraceptivos (cuándo y tipos)
4	Impacto de la psoriasis y sus tratamientos (así como el riesgo de no tratarse) en el embarazo (para la madre y feto) y posparto
5	Impacto del embarazo y posparto en la psoriasis
6	Planificación del embarazo (justificación, alternativas y modificaciones del tratamiento antes de la concepción y durante el embarazo, calendario de visitas, pruebas, vacunas, etc.)
7	Medidas en el puerperio y la lactancia
8	Manejo del embarazo no previsto

tratamientos) puede ser un factor de riesgo en la evolución del embarazo^{4,14,19-25}.

El consejo pre-concepcional (tabla 2) incluye desde información del impacto de la enfermedad en la fertilidad y embarazo, hasta la actitud a seguir en un embarazo no previsto o el consejo genético^{26,27}. Este a su vez se debe ajustar a las características de los pacientes, ofrecerse siempre que sea posible involucrando a la pareja, y repetirlo periódicamente.

Aunque no se ha descrito como un problema frecuente, la psoriasis, por su gravedad, o por las consecuencias de la afectación genital (dolor o vergüenza), puede asociarse a problemas en la fertilidad^{9,22,25,28-36}. Algunos fármacos utilizados en su tratamiento también podrían afectar a la fertilidad, aunque no está demostrado^{10,37-40}.

Recomendación 2. El panel recomienda evaluar regularmente el deseo gestacional (NE 5; GR D; GA 87%).

En todos los pacientes (hombres y mujeres) en edad fértil, especialmente en los que reciban/se planteen tratamiento sistémico a largo plazo.

Recomendación 3. El panel aconseja evaluar y recomendar, si procede, un método anticonceptivo efectivo mientras no sea deseable un embarazo (NE 2b; GR B; GA 73%).

Debemos recomendar el uso de medidas contraceptivas eficaces tanto a hombres como a mujeres, mientras no se contemple un embarazo o cuando sea preferible posponerlo (por la gravedad de la enfermedad, por inicio de un tratamiento teratogénico, etc.).

La contracepción hormonal combinada es el método más eficaz⁴¹, salvo que exista contraindicación⁴². Sin embargo, el panel recomienda individualizar cada caso y derivar a ginecología o a atención primaria cuando proceda.

En relación con las técnicas de reproducción asistida, aunque es un tema del ámbito de la ginecología, los dermatólogos, como médicos responsables de estos pacientes, deben conocer los aspectos generales de estos procedimientos para poder informar. Se formuló una recomendación en este sentido (recomendación 4, tabla 1) pero no alcanzó nivel de acuerdo suficiente (ver discusión).

Planificación del embarazo

Recomendación 4. El panel aconseja derivar a ginecología para consejo reproductivo (NE 5; GR D; GA 46%).

Recomendación 5. La planificación del embarazo debe incluir una evaluación de la historia obstétrica y dermatológica, analítica, situación actual de la psoriasis y sus tratamientos, comorbilidades y posibles contraindicaciones al embarazo (NE 5; GR D; GA 93%).

Recomendación 6. El panel aconseja informar, de forma individualizada, sobre los factores de riesgo maternofetales del embarazo y sobre todos los aspectos del seguimiento del mismo, incluyendo el posparto (NE 5; GR D; GA 81%).

Recomendación 7. El panel recomienda que la paciente alcance el mejor control de la psoriasis antes de intentar la concepción (NE 2b; GR B; GA 78%).

El embarazo puede influir en la psoriasis, y esta (y sus tratamientos) puede ser un factor de riesgo en la evolución del embarazo^{4,14,19-25}. El control de la psoriasis y el uso pre-concepcional de fármacos de bajo riesgo para el feto permiten reducir el riesgo de complicaciones maternofetales. Por todo ello es esencial planificar el embarazo y contar con la colaboración de ginecología y atención primaria.

Como parte de esta planificación (tablas 3 y 4), se debe realizar una evaluación pre-concepcional individualizada que incluya una historia obstétrico-ginecológica completa, contraindicaciones del embarazo y factores de riesgo de complicaciones maternofetales^{22,25}, incluyendo los fármacos utilizados antes y durante el embarazo (tabla 5).

La psoriasis mejora en el 33-60% de mujeres durante el embarazo^{4,14,19}, el 25% no experimentan cambios y el 25% empeoran¹⁴. Sin embargo, tras el parto el 40-88% experimentan un brote^{4,6,14,19,24,43-45}.

Los datos sobre el efecto de la psoriasis en el embarazo, en el parto y en el recién nacido son un poco controvertidos^{5,25,34,46-48}. En algunos estudios los malos resultados se han asociado específicamente a pacientes con psoriasis moderada-grave^{7,48}. Actualmente no hay datos que sugieran una asociación entre la psoriasis y el desarrollo de malformaciones congénitas^{7,49}, y aunque hay resultados heterogéneos, sí parece que pueda haber una asociación entre la psoriasis y el desarrollo de diabetes e hipertensión arterial gestacional^{7,48}.

Finalmente, otro aspecto fundamental de la planificación es conseguir que el paciente esté sin actividad de la psoriasis (o, en su defecto y de forma individualizada, con la mínima actividad posible) durante 3-4 meses, con fármacos no teratogénicos.

Embarazo y seguimiento

Embarazo

Recomendación 8. El panel recomienda buscar un perfil farmacológico lo más efectivo y seguro posible para el embarazo, individualizado para cada paciente (NE 5; GR D; GA 98%).

El conocimiento sobre la seguridad de los medicamentos es uno de los pilares básicos para una atención obstétrica y médica efectiva y segura (tabla 5). Sin embargo, no disponemos para todos los fármacos de la evidencia suficiente para poder emitir recomendaciones robustas y explícitas^{9,50,51}. Por ello, el uso de fármacos durante el embarazo debe ser

Tabla 3 Planificación del embarazo

#	Actuación
1	<i>Historia obstétrico-ginecológica completa</i> Número de embarazos previos (a término o no), vía del parto, número de abortos y pérdidas fetales Antecedentes de: preeclampsia, síndrome HELLP, hipertensión arterial o trombosis en embarazos previos Antecedentes de retraso en el crecimiento o bajo peso al nacer Problemas de infertilidad previos
2	<i>Identificación y evaluación de comorbilidades</i> Síndrome metabólico (obesidad, HTA, DM, hipercolesterolemia) Hábitos tóxicos (tabaco, alcohol) Depresión Otras, dependiendo de la paciente
3	<i>Características y gravedad de la psoriasis (actual y pasada)</i> Duración de la psoriasis Tipo Localización Gravedad
4	<i>Contraindicaciones absolutas y relativas al embarazo</i>
5	<i>Estimación del riesgo de complicaciones materno-fetales durante el embarazo</i> Individualizado Edad, actividad y daño de la enfermedad, fármacos, etc. Complicaciones en embarazos previos
6	<i>Tratamientos</i> Fármacos utilizados en los 3-36 meses anteriores al deseo de embarazo Tiempo desde la última dosis de fármacos contraindicados en el embarazo
7	<i>Pruebas complementarias</i> Analítica habitual (hemograma, bioquímica, orina) Otras, dependiendo de la paciente
8	<i>Re-evaluación de opciones terapéuticas</i> En caso de remisión clínica, mantenimiento con fármacos no teratogénicos
9	<i>Informar</i> Complicaciones durante el embarazo, el puerperio y la lactancia Evolución de la enfermedad Plan de actuación en caso de complicaciones de la enfermedad de base y/o embarazo Calendario de revisiones

DM: diabetes mellitus; HELLP: *hemolytic anemia, elevated liver enzyme, low platelet count*; HTA: hipertensión arterial.

Tabla 4 Factores de riesgo de complicaciones materno-fetales en pacientes con psoriasis

<i>Historia obstétrica adversa previa</i>
Preeclampsia grave
Síndrome HELLP
Abortos previos de repetición
...
<i>Dependientes de la paciente o psoriasis</i>
Edad > 40 años
Antecedentes familiares de preeclampsia
Antecedentes personales de preeclampsia, embarazos múltiples, nuliparidad o diabetes
Obesidad o hipertensión arterial al inicio del embarazo
Psoriasis moderada-grave
Comorbilidades
<i>Exposición a fármacos teratogénos</i>
Entre 6 y hasta 36 meses antes de la concepción

HELLP: *hemolytic anemia, elevated liver enzyme, low platelet count*.

prescrito con precaución, valorando pormenorizadamente el riesgo-beneficio en cada paciente y tomando decisiones informadas y consensuadas con los pacientes⁴⁰.

Medicamentos tópicos

Recomendación 9. Se recomienda suspender los tratamientos tópicos con potencial efecto teratogénico (antralina, tazaroteno, PUVA tópico) al confirmarse el embarazo y valorar la prescripción de fármacos tópicos con mejor perfil de seguridad (NE 3a; GR C; GA 98%).

El panel también considera importante evaluar individualmente en cada caso el riesgo-beneficio y, en los pacientes en los que se prescriban fármacos tópicos con mejor perfil de seguridad, intentar prescribirlos a las dosis menores posibles, en áreas lo menos extensas posibles, durante el menor tiempo posible, evitando vendajes oclusivos (tabla 5).

Con los corticoides tópicos solo se ha descrito una probable asociación entre bajo peso al nacer con el uso de corticoides de potencia alta y muy alta, especialmente

Tabla 5 Seguridad en relación con la fertilidad y el embarazo de los fármacos comúnmente utilizados en dermatología

Fármacos	RM	RF	FDA	AEMPS y otros datos	Ref
<i>Tópicos</i>					
Corticoides	NC	NC	B-C	-No hay datos sobre afectación en el feto ni en otros resultados del embarazo en humanos -En caso de que sea necesario su uso, los corticoides tópicos no deben emplearse extensamente en el embarazo, es decir, en grandes cantidades o durante periodos prolongados de tiempo, o en zonas muy extensas y se deben evitar los vendajes oclusivos	98-100,116
Inhibidores de la calcineurina -Pimecrolimus -Tacrolimus	NC	NC	C	-No hay datos sobre afectación en el feto ni en otros resultados del embarazo -No deberían utilizarse durante el embarazo excepto si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto	117-120
Calcipotriol	NC	NC	C	-Estudios en animales han mostrado casos de paladar hendido y falta de maduración pulmonar -No hay datos sobre afectación en el feto ni en otros resultados del embarazo en humanos -No debería utilizarse durante el embarazo excepto si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto	104
Antralina	NC	NC	C	-No hay datos en animales ni en humanos -Los expertos recomiendan suspenderlo 4 semanas antes de la concepción y evitarlo durante el embarazo -No incluido en AEMPS	
Coal tar (Brea de Hulla/ Alquitran de Hulla)	NC	NC	C	-En animales se han descrito casos de paladar hendido y falta de maduración pulmonar -Durante el embarazo se recomienda emplear el producto de forma intermitente, con bajas concentraciones y sobre un porcentaje reducido de superficie corporal y evitar su uso durante el primer trimestre del embarazo	53,54,101
Ácido salicílico	NC	NC	C	-Lo expertos recomiendan evitar su uso a dosis altas (> 3%), grandes cantidades (por ejemplo, > 20 gr/día) y evitar los vendajes oclusivos -No descrito en AEMPS	
Retinoides (tazaroteno)	NC	NC	X	-No hay datos en humanos -Contraindicado su uso en el embarazo -No descrito en AEMPS	13
PUVA tópico	NC	NC	C	-No hay datos en humanos -Los expertos recomiendan evitarlo en embarazo -No descrito en AEMPS	67
UVBBE	NC	NC	-	-Pocos datos en humanos (algún caso publicado) -Los expertos exponen que se puede utilizar en embarazo -No descrito en AEMPS	56
<i>Sistémicos</i>					
Corticoides			B-C	-AEMPS: A dosis habituales, no hay que interrumpir	59,60
Acitretina	NC	NC	X	-Fármacos teratogénicos en humanos -AEMPS: Contraindicado su uso en el embarazo	12
Otros retinoides	NC	NC	X	-Fármaco teratogénicos en humanos -AEMPS: Contraindicado su uso en el embarazo	39,40
PUVA	NC	NC	C	-Posible efecto teratógeno -Los expertos recomiendan evitarlos en el embarazo -No descrito en AEMPS	15,66,67
UVBBE	NC	NC	-	-No asociado a teratogenidad -No descrito en AEMPS	56
Apremilast	NC	NC	C	-No hay datos en humanos -En animales descritos casos de pérdida fetal -AEMPS: Contraindicado su uso en el embarazo	15
Dimetilfumarato	NC	NC	C	-No datos de en humanos -Los expertos recomiendan no usarlo en el embarazo -AEMPS: Contraindicado su uso en el embarazo	9

Tabla 5 (continuación)

Fármacos	RM	RF	FDA	AEMPS y otros datos	Ref
Metotrexato	D	NC	X	-En animales descritos casos de pérdida fetal y de malformaciones congénitas. En humanos este efecto parece ser dosis dependiente y se asocia sobretodo a dosis altas del fármaco -AEMPS: Contraindicado su uso en el embarazo	109
Ciclosporina A	NC	NC	C	-Descritos casos de bajo peso al nacer y prematuridad -AEMPS: Usar si en beneficio supera el riesgo	73-75
Infliximab	NC	NC	B	-No hay datos que demuestren asociación con teratogenicidad ni malos resultados del embarazo -AEMPS: Usar si en beneficio supera el riesgo	83,121
Adalimumab	NC	NC	B	- No hay datos que demuestren asociación con teratogenicidad ni malos resultados del embarazo -AEMPS: Usar si en beneficio supera el riesgo	15,83
Etanercept	NC	NC	B	-No hay datos que demuestren asociación con teratogenicidad ni malos resultados del embarazo -AEMPS: No se recomienda su uso	84
Certolizumab pegol	NC	NC	B	-Datos similares a la población general -Aprobado su uso en el embarazo por EMA	81,82,122,123
Brodalumab	NC	NC	B	-Escasez de datos en humanos -AEMPS: Preferible evitar su uso	113
Secukinumab	NC	NC	B	-No hay datos que demuestren asociación con teratogenicidad ni malos resultados del embarazo -AEMPS: Preferible evitar su uso	89
Ustekinumab	NC	NC	B	-Escasez de datos en humanos -AEMPS: Preferible evitar su uso	78,87,88,124
Ixekizumab	NC	NC	B	-Escasez de datos en humanos -AEMPS: Preferible evitar su uso	15
Guselkumab	NC	NC	B	-Escasez de datos en humanos -AEMPS: Preferible evitar su uso	125

Abreviaturas: NC=no conocida; D=dudosa; AEMPS=Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios; RM=riesgo materno; RF=riesgo fetal.

cuando el tiempo de exposición y la dosis acumulada son grandes^{15,52}. Los inhibidores de calcineurina tópicos¹⁵ y el calcipotriol se han mostrado seguros. Sin embargo, el déficit de vitamina D materno sí se puede asociar a riesgo teratogénico. Con respecto al coal tar, no hay datos que sugieran teratogenicidad o malos resultados del embarazo en humanos, aunque en animales se han reportado casos de malformaciones^{15,53,54}. Una cantidad moderada de ácido salicílico tópico (9-25%) puede absorberse sistémicamente, y se ha publicado que su uso en el primer trimestre podría asociarse a un riesgo aumentado de gastrosquisis^{15,55}. Señalar que la fototerapia con radiación ultravioleta B de banda estrecha (UVBBE) se ha mostrado segura durante el embarazo⁵⁶.

Aunque no se ha reportado teratogenicidad ni malos resultados del embarazo con el uso de la antralina, se recomienda suspenderla 4 semanas antes de la concepción¹⁵. En relación con el tazaroteno tópico, se estima que el 6% se absorbe sistémicamente^{57,58}, y hay que tener en cuenta que además pueden existir factores individuales, como daños en la barrera cutánea, que pueden incrementar la absorción sistémica. Aunque no hay datos sugestivos de embriopatía, este fármaco está contraindicado en el embarazo. Tampoco se recomiendan durante el embarazo los PUVA tópicos¹⁵.

Medicamentos sistémicos

Recomendación 10. Se recomienda suspender los tratamientos sistémicos con potencial efecto teratogénico (acitretina, retinoides sistémicos, PUVA sistémico, apremilast, dimetilfumarato, metotrexato) antes de la concepción, y valorar la prescripción de fármacos tópicos y/o sistémicos y/o fototerapia con mejor perfil de seguridad (NE 3a; GR C; GA 97%).

No se han descrito casos de malformaciones congénitas u otros problemas relevantes con el uso de corticoides sistémicos⁵⁹⁻⁶¹.

Acitretina es un potente teratógeno en humanos^{62,63}. Se puede detectar en sangre a los 2 meses de la última dosis, pero en algunas circunstancias, como en la presencia de alcohol, esta se puede retro-convertir en etretinato y detectarse durante 120 días. Por ello se suele recomendar suspender su uso hasta 2 años antes de la concepción, individualizando cada caso^{15,64,65}. Otros retinoides orales, como la alitretinoína y la isotretinoína, están también contraindicados en el embarazo^{39,40}.

La posible asociación de los PUVA sistémicos con problemas teratogénicos no queda clara^{15,66,67}, por lo que están contraindicados durante el embarazo. No así los UVBBE, que se han mostrado seguros durante el mismo⁵⁶.

Actualmente no hay datos en humanos sobre teratogenicidad con apremilast pero sí se han comunicado pérdidas fetales y casos de bajo peso al nacer en animales, por lo que se contraindica su uso en el embarazo¹⁵. Tampoco hay datos en humanos referentes al dimetilfumato, que tampoco se recomienda⁹.

Datos en animales han demostrado que, además de provocar abortos, el metotrexato es un fármaco teratogénico. Sin embargo, distintos estudios observacionales sugieren que se precisan dosis mayores de 10 mg/semana de metotrexato para inducir defectos, y que el periodo crítico sería las 6-8 semanas posconcepción⁶⁸⁻⁷². Sin embargo, actualmente este fármaco está contraindicado en el embarazo, recomendándose su suspensión 3 meses antes de la concepción.

Finalmente, la ciclosporina A se ha asociado con un mayor riesgo de bajo peso al nacer y prematuridad en embarazadas con trasplante de órganos, pero no a mayor riesgo de anomalías congénitas⁷³⁻⁷⁵.

Terapias biológicas

Recomendación 11. *En el caso de mujeres en tratamiento con terapias biológicas, el panel recomienda mantenerlos durante el 1.º y 2.º trimestres y valorar con la paciente los riesgos-beneficios de continuar con ellos durante el 3.º trimestre. Las pacientes que reciben certolizumab pegol podrían usarlo durante todo el embarazo solo si se considera clínicamente necesario (NE 3a; GR C; GA 88%).*

En cuanto a los anticuerpos monoclonales, el paso de anticuerpos IgG se produce a partir del 2.º trimestre mediante su unión de la Fc a receptores placentarios⁹. Sin embargo, no todos los anticuerpos monoclonales tienen la misma afinidad para unirse a estos receptores. Las IgG1 (adalimumab, infliximab, secukinumab, ustekinumab, guselkumab), la IgG2 (brodalumab) y la IgG4 (ixekizumab) probablemente atraviesen la placenta de un modo similar⁷⁶⁻⁷⁸. Incluso se han detectado niveles de infliximab y adalimumab en recién nacidos hasta 6 meses tras el nacimiento. Sin embargo, se ha descrito que etanercept tiene menor afinidad^{79,80}, pero es especialmente certolizumab pegol (que carece de Fc)^{81,82} el que tiene bajo o nulo paso transplacentario.

En relación con la capacidad teratogénica o de malos resultados con el embarazo (incluyendo infecciones maternas), los inhibidores del TNF α no se han asociado claramente con ninguno de ellos^{83,84}. Con certolizumab pegol se han reportado datos de estudios prospectivos que han incluido más de 500 mujeres embarazadas con este fármaco sin que se detectara un aumento de riesgo de malformaciones o muerte fetal^{85,86}. Por ello, las agencias reguladoras han aprobado el uso de certolizumab pegol durante el embarazo y la lactancia.

Actualmente los datos de brodalumab, ustekinumab^{78,87,88}, secukinumab⁸⁹, ixekizumab y guselkumab son inexistentes o escasos.

Seguimiento

Recomendación 12. *Las pacientes con psoriasis que precisen tratamientos sistémicos convencionales y/o biológicos para controlar la enfermedad deben seguir una atención obstétrica estrecha una vez se confirme el embarazo (NE 5; GR D; GA 92%).*

Siempre que sea posible, esta se puede prestar en unidades de embarazo de alto riesgo (ver más adelante la sección de atención multidisciplinar: recomendación 15).

Recomendación 13. *El panel recomienda un seguimiento y control estrictos de las pacientes embarazadas con psoriasis (NE 5; GR D; GA 83%).*

Como cualquier otro paciente con psoriasis, las embarazadas también deben ser evaluadas desde el punto de vista de la enfermedad.

La periodicidad de las visitas dependerá de la evaluación obstétrica y del tipo y estado de la psoriasis. De forma general, en una paciente con baja o nula actividad, estable clínicamente, la periodicidad puede ser cada 4-6 semanas durante los dos primeros trimestres, aumentando a partir de la semana 32 hasta el final de la gestación según las características individuales de la paciente. En caso de brotes o de complicaciones obstétricas la periodicidad será determinada por sus médicos responsables. Y siempre debe asegurarse un acceso directo y rápido en casos de dudas o complicaciones dermatológicas u obstétricas.

La evaluación de las pacientes debe ser sistemática y debe incluir el control de la presión arterial, el peso y una exploración física básica. La analítica a su vez debe incluir un hemograma y bioquímica simple, y orina elemental con sedimento. La evaluación de la gravedad y de otras variables de la enfermedad se hará de acuerdo a la práctica clínica habitual.

Finalmente, el panel considera que el dermatólogo debe estar implicado en todo el seguimiento, independientemente de que la paciente haya sido seguida en una unidad de embarazo de alto riesgo o en las consultas de obstetricia habituales.

Recomendación 14. *En caso de brote el panel recomienda individualizar cada caso teniendo en cuenta el tipo y la gravedad del mismo, la semana de gestación y las opciones terapéuticas disponibles (NE 5; GR D; GA 100%).*

En cada caso la actitud terapéutica debe individualizarse y consensuarse con la paciente y, en caso de ser preciso, con el ginecólogo-obstetra.

Cuando la paciente embarazada con psoriasis presente una infección que requiera el empleo de un antibiótico, se buscará uno con buen perfil de seguridad en el embarazo⁹⁰.

Recomendación 15. *El panel recomienda fomentar la colaboración entre especialidades (dermatología, obstetricia, pediatría, etc.) (NE 5; GR D; GA 98%).*

Siempre que sea posible, se recomienda la posibilidad de instaurar algún modelo de atención multidisciplinar del embarazo que implique a ginecólogos experimentados en embarazos de riesgo y a dermatólogos. Todo ello facilitado con el uso de la historia médica electrónica. También es recomendable la coordinación con el médico de atención primaria.

Lactancia, posparto y cuidado perinatal

La psoriasis en sí no contraindica la lactancia materna, pero sí que lo pueden hacer algunos fármacos para su tratamiento (tabla 6)⁹¹.

Recordar que el riesgo de brote posparto es importante. También es más probable que las madres experimenten fenómenos de Koebner, debido a la irritación por el agarre y la

Tabla 6 Seguridad en relación a la lactancia de los fármacos comúnmente utilizados en dermatología

Fármacos	Lactancia	Ref
<i>Tópicos</i>	Estudios, AEMPS	
Corticoides	-Los corticoesteroides son un componente normal de la leche materna, con una concentración media de 7 µg/L. -La exposición de los bebés a través de la leche es mínima -Se ha descrito un caso de hipertensión iatrogénica en un bebé expuesto a corticosteroides tópicos de alta potencia, que se habían aplicado directamente en el pezón -Los expertos los consideran que no deben de dar problemas en la lactancia -AEMPS no los recomienda en la lactancia	98-100
Inhibidores calcineurina -Pimecrolimus -Tacrolimus	-Usados de manera tópica, tiene una absorción sistémica pequeña, por su tamaño molecular, mayor si se aplican en la zona del pezón -Los expertos los consideran terapias seguras -La AEMPS no los recomiendan en la lactancia o usarlo con precaución, evitando su uso en el pecho	116-121
Calcipotriol	-Usados de manera tópica, tiene una absorción sistémica pequeña, mayor si se aplican en la zona del pezón -AEMPS: Precaución al prescribir calcipotriol a mujeres en periodo de lactancia, y evitar su aplicación en el pecho	103,104
Antralina	-No descritos problemas con su uso en la lactancia salvo irritación en la piel del bebé -Los expertos los consideran terapias seguras -No incluido en AEMPS	15
Coal tar (Brea de Hulla/ Alquitrán de Hulla)	-En general, este tratamiento, se utiliza para una gran parte de la superficie corporal, haciendo difícil la prevención de la exposición fetal -No descritos problemas con su uso en la lactancia salvo irritación en la piel del bebé -Los expertos los consideran terapias seguras -La AEMPS no indica nada en concreto	15,101,102
Ácido salicílico	-Teniendo en cuenta el síndrome de Reye, los expertos aconsejan evitar su aplicación en el pezón, usarlo a concentraciones bajas (por ejemplo, 1-2%) y pequeñas dosis (por ejemplo, <20 gr/día) durante períodos cortos -Los expertos los consideran terapias seguras -AEMPS no indica nada en concreto	15
Retinoides (tazaroteno)	-No hay datos en humanos -Los expertos no lo recomiendan durante la lactancia -AEMPS: Tazaroteno contraindicado, adapaleno se puede usar y en el caso de la tretinoína si el beneficio terapéutico justifique los posibles riesgos	13
PUVA tópico	-No hay datos en humanos sobre el efecto en el lactante -En opinión de expertos, se recomienda o suspender o demorar la lactancia 5-24 horas desde la última dosis -No descrito en AEMPS	67
UVBBE	-Pocos datos en humanos (algún caso publicado) -Los expertos consideran que se puede utilizar en lactancia -No descrito en AEMPS	
<i>Sistémicos</i>		
Corticoides	-La excreción de corticoides en leche materna es pequeño. En madres con dosis de 10-80 mg/día, las dosis relativas encontradas en los lactantes son del 0,02% al 0,074% (0,002-0,059 mg), que representan un 10% del nivel de cortisol endógeno de cortisol del niño -No descritos acontecimientos adversos importantes en los lactantes -Para minimizar la exposición se recomienda esperar 3-4 horas tras la ingestión del corticoide -Se ha observado disminución de prolactina con la dexametasona -AEMPS: La prednisona se excreta en mínimas cantidades. No se ha reportado ningún caso de daño en el niño, sin embargo, tratamientos prolongados con dosis elevadas pudieran afectar a la función adrenal del lactante, por lo que se recomienda monitorización del mismo. Si se requieren dosis muy elevadas por razones terapéuticas, se debe interrumpir la lactancia	59,60,105,106,122

Tabla 6 (continuación)

Fármacos	Lactancia	Ref
Acitretina	-Existe información limitada sobre las dosis maternas de acitretina y su paso a la leche (0,65 mg/kg/ día produce una excreción limitada en la leche aproximadamente un 1%). Sin embargo existen dudas por su capacidad tóxica acumulativa. Un recién nacido tiene su riñón e hígado inmaduros y puede tener problemas a la hora de excretarlo -AEMPS: Contraindicado su uso en la lactancia	12,107
Otros retinoides	-AEMPS: Contraindicado su uso en la lactancia	39,40
PUVA	-Hay excreción a la leche materna pero no datos claros sobre su efecto en el lactante -En opinión de expertos, se recomienda o suspender o demorar la lactancia 5-24 horas desde la última dosis (hasta que el 95% se haya aclarado en la orina) -No descrito en AEMPS	13,104
UVBBE	-No problemas en el lactante -No descrito en AEMPS	56
Apremilast	-Datos en ratones muestran la presencia de niveles de apremilast en leche 1,5 veces superiores a los detectados en sangre -AEMPS: Dada la limitada información disponible actualmente, es mejor evitar apremilast durante la lactancia	15,123
Dimetilfumarato	-Debido al bajo peso molecular del dimetilfumarato, es probable que los niveles de leche sean aproximadamente equivalentes al nivel en la sangre materna. Calculando el nivel promedio en sangre materna, el bebé recibiría aproximadamente un 3,5% de la dosis ajustada al peso de la madre -AEMPS: Contraindicado durante la lactancia	108
Metotrexato	-A dosis inmunomoduladoras (<0,4 mg/kg semana), los niveles encontrados en la leche materna son muy bajos (proporción leche materna:plasma de 0.08:1 -AEMPS: Contraindicado durante la lactancia	109
Ciclosporina A	-La ciclosporina se excreta en leche materna, aunque la mayoría de los lactantes estudiados no han tenido niveles detectables de ciclosporina. Los preparados comerciales tienen etanol, que también debe ser tenido en cuenta para la lactancia -AEMPS: Contraindicado durante la lactancia	74,110
Infliximab	-Generalmente no se detecta en leche materna o a dosis bajas -AEMPS: Como las inmunoglobulinas humanas se excretan en el leche, las mujeres no deben dar el pecho durante al menos 6 meses después del tratamiento	124
Adalimumab	-Generalmente no se detecta en leche materna o a dosis muy bajas, con una presencia en leche humana en concentraciones del 0,1% al 1% del nivel sérico materno -AEMPS: Puede utilizarse durante la lactancia	15,112
Etanercept	-Generalmente no se detecta en leche materna o a dosis bajas -AEMPS: Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con ETN, tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.	111
Certolizumab pegol	-Generalmente no se detecta en leche materna o a dosis bajas -Aprobado su uso en la lactancia por EMA	115
Brodalumab	-Se desconoce su paso a la leche materna -AEMPS: Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir / no iniciar el tratamiento con brodalumab tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre	15
Secukinumab	-Generalmente no se detecta en leche materna o a dosis bajas. -AEMPS: Se debe decidir si interrumpir la lactancia durante el tratamiento y hasta 20 semanas después del tratamiento o interrumpir el tratamiento, teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño o el beneficio del tratamiento para la mujer	15
Ustekinumab	-No hay datos en humanos -AEMPS: La decisión de interrumpir la lactancia materna durante el tratamiento y hasta 15 semanas después del tratamiento o suspender el tratamiento debe adoptarse valorando los efectos beneficiosos de la lactancia materna para el niño y los beneficios del tratamiento con ustekinumab para la mujer	78,125

Tabla 6 (continuación)

Fármacos	Lactancia	Ref
Ixekizumab	-No hay datos en humanos -AEMPS: Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con ixekizumab tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre	15
Guselkumab	-No hay datos en humanos -AEMPS: Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia materna durante el tratamiento y hasta 12 semanas después de la última dosis o suspender el tratamiento, tras considerar el beneficio de la lactancia y del tratamiento con para la madre	126,127

Abreviaturas: AEMPS=Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios; EMA=European Medicine Agency; ETN=etanercept; gr=gramos; mg=miligramo; kg=kilogramo; µg=microgramo; L=litro.

succión del bebé. La psoriasis en la zona del pezón presenta generalmente placas eritematosas bien delimitadas con escamas finas⁹².

En principio, la lactancia materna no interfiere con la administración de la mayoría de las vacunas a la madre, tanto inactivadas como atenuadas, a pesar de la presencia de anticuerpos maternos en la leche^{93–95}. Una excepción son las vacunas de la viruela y la fiebre amarilla, tras las que se han descrito algunos cuadros graves en el neonato, como encefalitis, por lo que están contraindicadas^{96,97}.

Al igual que en el embarazo, cualquier decisión que se tome en la lactancia debe ser consensuada con las pacientes.

Recomendación 16. Durante la lactancia se pueden pautar emolientes (NE 4; GR C, GA 83%).

No hay descrito ningún estudio que demuestre problemas en el neonato con el uso de emolientes.

Recomendación 17. En relación con el uso de los tratamientos tópicos para la psoriasis en la lactancia, el tazaroteno está contraindicado, y en cuanto al resto se recomienda usarlos siempre que los beneficios superen los riesgos, a las dosis mínimas, durante el menor tiempo posible, evitando su aplicación en areola-pezón (NE 4; GR C; GA 97%).

El tazaroteno tópico, aunque los datos son escasos, está contraindicado. Para el resto de tratamientos tópicos en general no se han descrito problemas relevantes, salvo irritación de la piel del bebé y un caso de hipertensión iatrogénica en un bebé cuya madre estaba en tratamiento con dosis muy altas de corticoide que incluía la zona del pezón^{15,98–104}.

Recomendación 18. No se recomienda el PUVA tópico durante la lactancia; si se puede utilizar UVBBE (NE 4; GR C; GA 95%).

Aunque no hay datos sobre el efecto en el lactante^{13,104}, los expertos recomiendan utilizar preferiblemente otro tipo de fototerapia. En este sentido, los UVBBE sí se han mostrado seguros durante la lactancia⁵⁶.

Recomendación 19. Durante la lactancia se puede utilizar corticoides sistémicos siempre que los beneficios superen los riesgos, a las dosis mínimas, durante el menor tiempo posible (NE 4; GR D; GA 80%).

La excreción de corticoides en la leche materna es baja¹⁰⁵ y no se han reportado acontecimientos adversos en los lactantes (aunque en los estudios analizados las dosis de corticoides en las madres eran de 5-10 mg/día)¹⁰⁶.

Recomendación 20. Durante la lactancia no se recomienda el uso de retinoides orales, apremilast, dimetilfumarato, metotrexato, ni ciclosporina A (NE 4; GR D; GA 95%).

En relación con los retinoides orales, aunque su excreción en leche materna es baja, quedan dudas sobre su posible toxicidad acumulativa en recién nacidos que, debido a su inmadurez, pueden tener problemas para excretar estos fármacos^{12,107}.

El apremilast se excreta en la leche materna. Aunque no hay estudios en humanos, teniendo en cuenta lo registrado en estudios animales, está contraindicado⁵⁶. El dimetilfumarato también se excreta en la leche materna y es posible que a dosis equivalentes a las plasmáticas de la madre, por lo que no se recomienda su uso durante la lactancia¹⁰⁸.

La excreción de metotrexato en leche materna es muy baja y no hay datos que sugieran problemas en el lactante; sin embargo, el metotrexato tiene mucha capacidad para acumularse en los tejidos, y el recién nacido, por inmadurez renal, podría tener problemas en su excreción¹⁰⁹. Por todo ello no se recomienda, al igual que la ciclosporina A, que también se excreta, aunque los niveles en el lactante son prácticamente indetectables^{74,110}.

Recomendación 21. Durante la lactancia, el certolizumab pegol está aprobado para su uso. Para el resto de terapias biológicas el panel recomienda valorar el riesgo-beneficio en cada paciente (NE 4; GR D; GA 93%).

Muchos de los anticuerpos monoclonales tienen un peso molecular muy elevado, por lo que su excreción en leche es nula o muy baja; además, la mayoría se digieren en el tracto digestivo del recién nacido^{15,111–114}. Sin embargo, para la mayoría de estas terapias la evidencia sobre en el lactante es escasa, por lo que se recomienda prudencia a la hora de pautarlos.

Con certolizumab pegol la excreción en leche materna es nula o mínima, no ha reportado problemas en el lactante y está aprobado para su uso¹¹⁵.

Recomendación 22. Una vez finalizado el embarazo se recomienda retomar el seguimiento habitual de la paciente en la consulta de dermatología lo antes posible (NE 5; GR D; GA 88%).

Es importante retomar lo antes posible el seguimiento en dermatología tras el parto, entre otros motivos porque existe un riesgo importante de brotes tras el mismo, especialmente en las pacientes con actividad durante el embarazo, sobre todo durante el 1.º trimestre. Otros

factores asociados a brote son el parto prematuro y el recién nacido de bajo peso. La cadencia de las visitas dependerá de la situación de cada paciente.

La evaluación de actividad de la psoriasis será individualizada siguiendo la práctica clínica habitual.

Las posibles reintroducciones o cambios de medicamentos se realizarán según la evolución del paciente. Esto significa, por ejemplo, que una paciente en remisión a la que se suspendió un fármaco por el embarazo no precisa reintroducirlo mientras siga en remisión.

Recomendación 23. *El neonato no precisa cuidados especiales salvo que la madre haya estado expuesta a terapias biológicas que cruzan la barrera placentaria y que se hayan mantenido más allá del segundo trimestre del embarazo (NE 5; GR D; GA 87%).*

Los neonatos que han sido expuestos a fármacos (anticuerpos monoclonales) que cruzan la barrera placentaria durante el embarazo pueden tener un ligero aumento del riesgo de infecciones durante un periodo variable de hasta 6-9 meses¹⁵. Por ello, en estos casos se recomienda la vacunación de virus no vivos según el calendario establecido y vacunas de virus vivos solo después de los 6 meses. También es recomendable realizar controles analíticos en las primeras semanas por la posible aparición de neutropenia.

Discusión

En el presente documento, promovido por el grupo de trabajo de psoriasis de la AEDV, presentamos una serie de recomendaciones prácticas sobre la fertilidad, el embarazo, el posparto y la lactancia para pacientes con psoriasis, basadas en la mejor evidencia disponible actualmente.

Para ello se ha seguido la metodología de grupo nominal y Delphi, ampliamente utilizada en este tipo de documentos. En el mismo ha participado un grupo de expertos multidisciplinar de reconocido prestigio a nivel nacional que se apoyaron en una revisión sistemática y en su experiencia. Destacamos en primer lugar el alto nivel de acuerdo alcanzado en las recomendaciones: solo una no lo alcanzó. Además, el Delphi se amplió a un numeroso grupo de dermatólogos, reforzando así la validez de las recomendaciones.

La única recomendación que no alcanzó el nivel de acuerdo establecido hacía referencia a la derivación a ginecología para consejo reproductivo. Este resultado probablemente obedezca a que el dermatólogo se siente responsable y capacitado para poder ofrecerlo o al menos informar de una forma objetiva y fiable sobre los distintos aspectos reproductivos. Este documento además ayudará en esta tarea. Tras esta reflexión se decidió no reformularla y, por lo tanto, no pasarla a una segunda ronda Delphi.

El objetivo final de estas recomendaciones es el de mejorar los resultados en esta área, pero especialmente en el embarazo. En este sentido, el panel de expertos quiere reforzar varios mensajes. El primero hace referencia al consejo pre-concepcional, que debe ofrecerse a todos los pacientes en edad reproductiva, independientemente del tratamiento que tengan. Junto con ello, dejar la puerta abierta para que con confianza se pregunte cuando se quiera sobre cualquier aspecto en este campo probablemente contribuirá positivamente. Un paciente bien informado tiene más probabilidades de alcanzar los objetivos planteados. El

panel también considera fundamental la correcta planificación del embarazo. Idealmente el embarazo debe producirse cuando la psoriasis esté controlada (o lo más controlada posible) y las pacientes estén recibiendo fármacos seguros desde el punto de vista gestacional y para el feto. Así, esta planificación puede implicar, por ejemplo, el cambio de tratamiento o una evaluación en profundidad de la psoriasis. Finalmente, no cabe duda de que la probabilidad de éxito en el embarazo va a ser mayor también si se realiza en un contexto de atención multidisciplinar, trabajando en equipo, con la identificación y la comprensión de los posibles riesgos particulares para una paciente individual.

En resumen, es fundamental disponer de recomendaciones explícitas que orienten a los clínicos en el manejo de pacientes con psoriasis durante su época reproductiva. A pesar de que la evidencia es todavía escasa en algunas áreas, este documento presenta una serie de recomendaciones que creemos pueden ser relevantes y de utilidad. Además, son recomendaciones simples que se pueden implementar sin dificultades. El panel está convencido que su seguimiento mejorará el abordaje de estos pacientes y, por lo tanto, su pronóstico y el de sus descendientes.

Financiación

El proyecto estuvo financiado con una beca sin restricciones de UCB.

Conflicto de intereses

MAM ha realizado ponencias y asesorías y asistido a congresos patrocinado por AbbVie, Pfizer, MSD, Janssen, Novartis, Lilly, Almirall, Amgen, Cellgene, Leo y UCB Pharma.

MGB ha recibido honorarios en estudios o ensayos clínicos, impartido conferencias o recibido ayudas para asistir a reuniones y congresos por parte de AbbVie, Novartis, Leo Pharma, Wyeth, MSD, Cellgene, Lilly, Janssen, UCB Pharma.

OBR ha recibido honorarios por consultoría o ponencias de Janssen-Cilag, AbbVie, Pfizer, Novartis, Lilly, Cellgene, Leo Pharma, UCB y Almirall.

APF ha recibido honorarios por consultoría o ponencias de AbbVie, Almirall, Leo, Lilly, Novartis, Pfizer, Cellgene y Jansen.

JMC ha recibido honorarios por consultoría o ponencias de Cellgene, Janssen, Lilly, Novartis, Leo Pharma, Pfizer, MSD, AbbVie y Biogen Amgen.

RTF ha recibido honorarios por consultoría o ponencias de Leo Pharma, Lilly, Janssen, Cellgene, Novartis, AbbVie, MSD, Pfizer y Almirall.

IB ha recibido honorarios por consultoría o ponencias de Cellgene, Janssen, Lilly, Novartis, Leo Pharma, Pfizer, MSD, AbbVie y Amgen.

El resto de autores no declara conflicto de intereses.

Agradecimientos

Por su participación en el Delphi a los doctores: Gloria Aparicio Español, Ana Batalla Cebey, Marta Ferran Farrés, Alba Calleja Algarra, Antonio Sahuquillo Torralba, Servando Eugenio Marrón Moya, Carlos Ferrándiz Foraster, Daniel Jesús

Godoy Díaz, Carlos Muñoz Santos, Álvaro González-Cantero, Noemí Eiris Salvado, Laura Salgado Boquete, Conrad Pujol Marco, Vicenç Rocamora Duran, Anna López Ferrer, Carmen Rodríguez Cerdeira, Elena del Alcázar Viladomiu, Rosario Fátima Lafuente Urrez, Ana María Carrizosa Esquivel, Amparo Pérez Ferriols, Ander Zulaica Garate, Diana P. Ruiz Genao, Almudena Mateu Puchades, Ignacio Yanguas Bayona, Almudena Fernández Orland, José Carlos Moreno Giménez, Alberto Romero Maté, Alberto Conde Taboada, Beatriz Pérez Suárez, Miquel Ribera Pibernat, Eva Vilarrasa Rull, José Manuel Fernández Armenteros, Silvia Pérez Barrio, Miren Josune Michelena Eceiza, Cristina Rubio Flores, José Carlos Ruiz Carrascosa, Mónica Larrea García, Gregorio Carretero Hernández, José Luis Sánchez Carazo, Marc Julià Manresa, Luis Puig Sanz, Lourdes Rodríguez Fernández-Freire, Manuel Galán Gutiérrez, Alicia González Quesada, Estrella Simal Gil, Juan José Andrés Lencina, María Luisa Alonso Pacheco, Laura García Fernández, Mar Llamas Velasco, Pablo de la Cueva Dobao, Jaime Notario Rosa, Fco. Javier García Latasa de Aranibar.

A la Dra Estibaliz Loza por el apoyo y coordinación metodológica del proyecto.

Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en [doi:10.1016/j.ad.2020.10.002](https://doi.org/10.1016/j.ad.2020.10.002).

Bibliografía

- Ferrandiz C, Carrascosa JM, Toro M. Prevalence of psoriasis in Spain in the age of biologics. *Actas Dermosifiliogr*. 2014;105:504–9.
- Parisi R, Symmons DP, Griffiths CE, Ashcroft DM, Identification and Management of Psoriasis and Associated Comorbidity (IMPACT) project team. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. *J Invest Dermatol*. 2013;133:377–85.
- Kimball AB, Leonardi C, Stahle M, Gulliver W, Chevrier M, Fakhrazadeh S, et al. Demography, baseline disease characteristics and treatment history of patients with psoriasis enrolled in a multicentre, prospective, disease-based registry (PSO-LAR). *Br J Dermatol*. 2014;171:137–47.
- Tauscher AE, Fleischer AB Jr, Phelps KC, Feldman SR. Psoriasis and pregnancy. *J Cutan Med Surg*. 2002;6:561–70.
- Bandoli G, Chambers CD. Autoimmune conditions and comorbid depression in pregnancy: Examining the risk of preterm birth and preeclampsia. *J Perinatol*. 2017;37:1082–7.
- Polachek A, Li S, Polachek IS, Chandran V, Gladman D. Psoriatic arthritis disease activity during pregnancy and the first-year postpartum. *Semin Arthritis Rheum*. 2017;46:740–5.
- Broms G, Haerskjold A, Granath F, Kieler H, Pedersen L, Berglund IA. Effect of maternal psoriasis on pregnancy and birth outcomes: A population-based cohort study from Denmark and Sweden. *Acta Derm Venereol*. 2018;98:728–34.
- Danesh M, Murase JE. The immunologic effects of estrogen on psoriasis: A comprehensive review. *Int J Womens Dermatol*. 2015;1:104–7.
- Brown SM, Aljefri K, Waas R, Hampton P. Systemic medications used in treatment of common dermatological conditions: Safety profile with respect to pregnancy, breast feeding and content in seminal fluid. *J Dermatolog Treat*. 2019;30:2–18.
- Gutierrez JC, Hwang K. The toxicity of methotrexate in male fertility and paternal teratogenicity. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2017;13:51–8.
- Tugrul Ayanoglu B, Ozdemir ED, Turkoglu O, Alhan A. Diminished ovarian reserve in patients with psoriasis. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2018;57:227–30.
- Rollman O, Pihl-Lundin I. Acitretin excretion into human breast milk. *Acta Derm Venereol*. 1990;70:487–90.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in Pregnancy and Lactation: A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk*. Philadelphia (PA): Wolters Kluwer Health / Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
- Murase JE, Chan KK, Garite TJ, Cooper DM, Weinstein GD. Hormonal effect on psoriasis in pregnancy and post partum. *Arch Dermatol*. 2005;141:601–6.
- Rademaker M, Agnew K, Andrews M, Armour K, Baker C, Foley P, et al., Psoriasis in those planning a family, pregnant or breast-feeding. The Australasian Psoriasis Collaboration. *Australas J Dermatol*. 2018;59:86–100.
- Maccari F, Fougerousse AC, Esteve E, Frumholtz L, Parier J, Hurabielle C, et al. Crossed looks on the dermatologist's position and the patient's preoccupations as to psoriasis and pregnancy: Preliminary results of the PREGNAN-PSO study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33:880–5.
- Fitch K, Bernstein S, Aguilar M, Burnand B, LaCalle J, Lazaro P, et al. The RAND/UCLA Appropriateness Method User's Manual; 2011, http://www.rand.org/content/dam/rand/pubs/monograph_reports/2011/MR1269.pdf.
- CEBM. *Medicine*; 2011, <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025>.
- Boyd AS, Morris LF, Phillips CM, Menter MA. Psoriasis and pregnancy: Hormone and immune system interaction. *Int. J. Dermatol*. 1996;35:169–72.
- Farber EM, Nall ML. The natural history of psoriasis in 5,600 patients. *Dermatologica*. 1974;148:1–18.
- Oumeish OY, al-Fouzan AW. Miscellaneous diseases affected by pregnancy. *Clin Dermatol*. 2006;24:113–7.
- Bandoli G, Johnson DL, Jones KL, Lopez Jimenez J, Salas E, Mirrasoul N, et al. Potentially modifiable risk factors for adverse pregnancy outcomes in women with psoriasis. *Br J Dermatol*. 2010;163:334–9.
- Traupe H, van Gurp PJ, Happle R, Boezeman J, van de Kerkhof PC. Psoriasis vulgaris, fetal growth, and genomic imprinting. *Am J Med Genet*. 1992;42:649–54.
- Ben-David G, Sheiner E, Hallak M, Levy A. Pregnancy outcome in women with psoriasis. *J Reprod Med*. 2008;53:183–7.
- Harder E, Andersen AN, Kamper-Jorgensen M, Skov L. No increased risk of fetal death or prolonged time to pregnancy in women with psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2014;134:1747–9.
- Gladman DD, Anhorn KA, Schachter RK, Mervart H. HLA antigens in psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 1986;13:586–92.
- Swanbeck G, Inerot A, Martinsson T, Enerback C, Enlund F, Samuelsson L, et al. Genetic counselling in psoriasis: Empirical data on psoriasis among first-degree relatives of 3095 psoriatic probands. *Br J Dermatol*. 1997;137:939–42.
- Caldarola G, Milardi D, Grande G, Quercia A, Baroni S, Morelli R, et al. Untreated psoriasis impairs male fertility: A case-control study. *Dermatology*. 2017;233:170–4.
- El-Beheiry A, el-Mansy E, Kamel N, Salama N. Methotrexate and fertility in men. *Arch Androl*. 1979;3:177–9.
- Heppt F, Colsman A, Maronna A, Uslu U, Heppt MV, Kiesewetter F, et al. Influence of TNF-alpha inhibitors and fumaric acid esters on male fertility in psoriasis patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31:1860–6.
- Horn EJ, Chambers CD, Menter A, Kimball AB, International Psoriasis Council. Pregnancy outcomes in psoriasis: Why do we know so little? *J Am Acad Dermatol*. 2009;61:e5–8.

32. Saougou I, Markatseli TE, Papagoras C, Kaltsonoudis E, Voulgari PV, Drosos AA. Fertility in male patients with seronegative spondyloarthropathies treated with infliximab. *Joint Bone Spine*. 2013;80:34–7.
33. Schill WB, Hofmann C, Plewig G. [Semen analysis under photochemotherapy (PUVA-therapy)]. *Arch Dermatol Res*. 1979;264:153–60.
34. Yang Y-W, Chen C-S, Chen Y-H, Lin H-C. Psoriasis and pregnancy outcomes: A nationwide population-based study. *J Am Acad Dermatol*. 2011;64:71–7.
35. Ryan C, Sadlier M, de Vol E, Patel M, Lloyd AA, Day A, et al. Genital psoriasis is associated with significant impairment in quality of life and sexual functioning. *J Am Acad Dermatol*. 2015;72:978–83.
36. Cemil BC, Cengiz FP, Atas H, Ozturk G, Canpolat F. Sex hormones in male psoriasis patients and their correlation with the Psoriasis Area and Severity Index. *J Dermatol*. 2015;42:500–3.
37. Li DK, Liu L, Odouli R. Exposure to non-steroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and risk of miscarriage: Population based cohort study. *BMJ*. 2003;327:368.
38. Hester KE, Harper MJ, Duffy DM. Oral administration of the cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitor meloxicam blocks ovulation in non-human primates when administered to simulate emergency contraception. *Hum Reprod*. 2010;25:360–7.
39. Millsop JW, Heller MM, Eliason MJ, Murase JE. Dermatological medication effects on male fertility. *Dermatol Ther*. 2013;26:337–46.
40. Grunewald S, Jank A. New systemic agents in dermatology with respect to fertility, pregnancy, and lactation. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2015;13:277–89.
41. Ostensen M. Contraception and pregnancy counselling in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2014;26:302–7.
42. Clowse ME. Managing contraception and pregnancy in the rheumatologic diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2010;24:373–85.
43. Ostensen M. Pregnancy in psoriatic arthritis. *Scand J Rheumatol*. 1988;17:67–70.
44. Polachek A, Li S, Polachek IS, Chandran V, Gladman D. Psoriatic arthritis disease activity during pregnancy and the first-year postpartum. *Semin Arthritis Rheum*. 2017;46:740–5.
45. Ursin K, Lydersen S, Skomsvoll JF, Wallenius M. Disease activity of psoriatic arthritis during and after pregnancy: A prospective multicenter study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019;71:1092–100.
46. Lima XT, Janakiraman V, Hughes MD, Kimball AB. The impact of psoriasis on pregnancy outcomes. *J Invest Dermatol*. 2012;132:85–91.
47. Seeger JD, Lanza LL, West WA, Fernandez C, Rivero E. Pregnancy and pregnancy outcome among women with inflammatory skin diseases. *Dermatology*. 2007;214:32–9.
48. Cohen-Barak E, Nachum Z, Rozenman D, Ziv M. Pregnancy outcomes in women with moderate-to-severe psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011;25:1041–7.
49. Kimball AB, Crow JA, Ridley K, Shear NH. Pregnancy outcomes in women with moderate to severe psoriasis: The PSOLAR experience. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70 Suppl 1:AB179.
50. Yiu ZZ, Griffiths CE, Warren RB. Safety of biological therapies for psoriasis: Effects on reproductive potential and outcomes in male and female patients. *Br J Dermatol*. 2014;171:485–91.
51. Yiu ZZ, Warren RB, Mrowietz U, Griffiths CE. Safety of conventional systemic therapies for psoriasis on reproductive potential and outcomes. *J Dermatolog Treat*. 2015;26:329–34.
52. Chi CC, Wang SH, Kirtschig G, Wojnarowska F. Systematic review of the safety of topical corticosteroids in pregnancy. *J Am Acad Dermatol*. 2010;62:694–705.
53. Franssen ME, van der Wilt GJ, de Jong PC, Bos RP, Arnold WP. A retrospective study of the teratogenicity of dermatological coal tar products. *Acta Derm Venereol*. 1999;79:390–1.
54. Zangar RC, Springer DL, Buschbom RL, Mahlum DD. Comparison of fetotoxic effects of a dermally applied complex organic mixture in rats and mice. *Fundam Appl Toxicol*. 1989;13:662–9.
55. Martinez-Frias ML, Rodriguez-Pinilla E, Prieto L. Prenatal exposure to salicylates and gastroschisis: A case-control study. *Teratology*. 1997;56:241–3.
56. Lam J, Polifka JE, Dohil MA. Safety of dermatologic drugs used in pregnant patients with psoriasis and other inflammatory skin diseases. *J Am Acad Dermatol*. 2008;59:295–315.
57. Heath MS, Sahni DR, Curry ZA, Feldman SR. Pharmacokinetics of tazarotene and acitretin in psoriasis. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2018;14:919–27.
58. Veraldi S, Rossi LC, Barbareschi M. Are topical retinoids teratogenic? *G Ital Dermatol Venereol*. 2016;151:700–5.
59. Ost L, Wettrell G, Bjorkhem I, Rane A. Prednisolone excretion in human milk. *J Pediatr*. 1985;106:1008–11.
60. Ostensen M, Motta M. Therapy insight: The use of anti-rheumatic drugs during nursing. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2007;3:400–6.
61. Reinisch JM, Simon NG, Gandelman R. Prenatal exposure to prednisone permanently alters fighting behavior of female mice. *Pharmacol Biochem Behav*. 1980;12:213–6.
62. de Die-Smulders CE, Sturkenboom MC, Veraart J, van Katwijk C, Sastrowijoto P, van der Linden E. Severe limb defects and craniofacial anomalies in a fetus conceived during acitretin therapy. *Teratology*. 1995;52:215–9.
63. Barbero P, Lotersztein V, Bronberg R, Perez M, Alba L. Acitretin embryopathy: A case report. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2004;70:831–3.
64. Maier H, Honigsmann H. Concentration of etretinate in plasma and subcutaneous fat after long-term acitretin. *Lancet*. 1996;348:1107.
65. Maradit H, Geiger JM. Potential risk of birth defects after acitretin discontinuation. *Dermatology*. 1999;198:3–4.
66. Stern RS, Lange R. Outcomes of pregnancies among women and partners of men with a history of exposure to methoxsalen photochemotherapy (PUVA) for the treatment of psoriasis. *Arch Dermatol*. 1991;127:347–50.
67. Gunnarskog JG, Kallen AJ, Lindelof BG, Sigurgeirsson B. Psoralen photochemotherapy (PUVA) and pregnancy. *Arch Dermatol*. 1993;129:320–3.
68. Feldkamp M, Carey JC. Clinical teratology counseling and consultation case report: Low dose methotrexate exposure in the early weeks of pregnancy. *Teratology*. 1993;47:533–9.
69. Kozlowski RD, Steinbrunner JV, MacKenzie AH, Clough JD, Wilke WS, Segal AM. Outcome of first-trimester exposure to low-dose methotrexate in eight patients with rheumatic disease. *Am J Med*. 1990;88:589–92.
70. Beghin D, Cournot M-P, Vauzelle C, Elefant E. Paternal exposure to methotrexate and pregnancy outcomes. *J Rheumatol*. 2011;38:628–32.
71. Martinez Lopez JA, Loza E, Carmona L. Systematic review on the safety of methotrexate in rheumatoid arthritis regarding the reproductive system (fertility, pregnancy, and breastfeeding). *Clin Exp Rheumatol*. 2009;27:678–84.
72. Weber-Schoendorfer C, Hoeltzenbein M, Wacker E, Meister R, Schaefer C. No evidence for an increased risk of adverse pregnancy outcome after paternal low-dose methotrexate: An observational cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53:757–63.
73. Lamarque V, Leleu MF, Monka C, Krupp P. Analysis of 629 pregnancy outcomes in transplant recipients treated with Sandimmun. *Transplant Proc*. 1997;29:2480.
74. Thiru Y, Bateman DN, Coulthard MG. Successful breast feeding while mother was taking cyclosporin. *BMJ*. 1997;315:463.
75. Bar Oz B, Hackman R, Einarson T, Koren G. Pregnancy outcome after cyclosporine therapy during pregnancy: A meta-analysis. *Transplantation*. 2001;71:1051–5.

76. Garty BZ, Ludomirsky A, Danon YL, Peter JB, Douglas SD. Placental transfer of immunoglobulin G subclasses. *Clin Diagn Lab Immunol.* 1994;1:667–9.
77. Irani V, Guy AJ, Andrew D, Beeson JG, Ramsland PA, Richards JS. Molecular properties of human IgG subclasses and their implications for designing therapeutic monoclonal antibodies against infectious diseases. *Mol Immunol.* 2015;67 2 Pt A:171–82.
78. Klenske E, Osaba L, Nagore D, Rath T, Neurath MF, Atreya R. Drug levels in the maternal serum, cord blood and breast milk of a ustekinumab-treated patient with Crohn's disease. *J Crohns Colitis.* 2019;13:267–9.
79. Murashima A, Watanabe N, Ozawa N, Saito H, Yamaguchi K. Etanercept during pregnancy and lactation in a patient with rheumatoid arthritis: Drug levels in maternal serum, cord blood, breast milk and the infant's serum. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:1793–4.
80. 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.
81. Mariette X, Forger F, Abraham B, Flynn AD, Molto A, Flipo RM, et al. Lack of placental transfer of certolizumab pegol during pregnancy: Results from CRIB, a prospective, post-marketing, pharmacokinetic study. *Ann Rheum Dis.* 2018;77:228–33.
82. Porter C, Armstrong-Fisher S, Kopotsha T, Smith B, Baker T, Kevorkian L, et al. Certolizumab pegol does not bind the neonatal Fc receptor (FcRn): Consequences for FcRn-mediated in vitro transcytosis and ex vivo human placental transfer. *J Reprod Immunol.* 2016;116:7–12.
83. Marchioni RM, Lichtenstein GR. Tumor necrosis factor-alpha inhibitor therapy and fetal risk: A systematic literature review. *World J Gastroenterol.* 2013;19:2591–602.
84. Berthelot JM, de Bandt M, Goupille P, Solau-Gervais E, Liote F, Goeb V, et al. Exposition to anti-TNF drugs during pregnancy: Outcome of 15 cases and review of the literature. *Joint Bone Spine.* 2009;76:28–34.
85. Clowse MEB, Scheuerle AE, Chambers C, Afzali A, Kimball AB, Cush JJ, et al. Pregnancy outcomes after exposure to certolizumab pegol: Updated results from a pharmacovigilance safety database. *Arthritis Rheumatol.* 2018;70:1399–407.
86. Clowse ME, Wolf DC, Forger F, Cush JJ, Golembesky A, Shaughnessy L, et al. Pregnancy outcomes in subjects exposed to certolizumab pegol. *J Rheumatol.* 2015;42:2270–8.
87. Cortes X, Borrás-Blasco J, Antequera B, Fernández-Martínez S, Castera E, Martín S, et al. Ustekinumab therapy for Crohn's disease during pregnancy: A case report and review of the literature. *J Clin Pharm Ther.* 2017;42:234–6.
88. Rocha K, Piccinin MC, Kalache LF, Reichert-Faria A, Silva de Castro CC. Pregnancy during ustekinumab treatment for severe psoriasis. *Dermatology.* 2015;231:103–4.
89. Warren RB, Reich K, Langley RG, Strober B, Gladman D, Deodhar A, et al. Secukinumab in pregnancy: Outcomes in psoriasis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis from the global safety database. *Br J Dermatol.* 2018;179:1205–7.
90. Bookstaver PB, Bland CM, Griffin B, Stover KR, Eiland LS, McLaughlin M. A review of antibiotic use in pregnancy. *Pharmacotherapy.* 2015;35:1052–62.
91. Butler DC, Heller MM, Murase JE. Safety of dermatologic medications in pregnancy and lactation: Part II. Lactation. *J Am Acad Dermatol.* 2014;70, 417.e1-e4174180.
92. Barrett ME, Heller MM, Fullerton Stone H, Murase JE. Dermatoses of the breast in lactation. *Dermatol Ther.* 2013;26:331–6.
93. Sachs HC, Committee On D. The transfer of drugs and therapeutics into human breast milk: an update on selected topics. *Pediatrics.* 2013;132:e796–809.
94. Silfverdal SA, Ekholm L, Bodin L. Breastfeeding enhances the antibody response to Hib and Pneumococcal serotype 6B and 14 after vaccination with conjugate vaccines. *Vaccine.* 2007;25:1497–502.
95. Pisacane A, Continisio P, Palma O, Cataldo S, de Michele F, Vairo U. Breastfeeding and risk for fever after immunization. *Pediatrics.* 2010;125:e1448–52.
96. Centers for Disease Control and Prevention. Transmission of yellow fever vaccine virus through breast-feeding — Brazil, 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2010;59:130–2.
97. Traiber C, Coelho-Amaral P, Ritter VR, Winge A. Infant meningoencephalitis caused by yellow fever vaccine virus transmitted via breastmilk. *J Pediatr (Rio J).* 2011;87:269–72.
98. Kulski JK, Hartmann PE. Changes in the concentration of cortisol in milk during different stages of human lactation. *Aust J Exp Biol Med Sci.* 1981;59 Pt 6:769–78.
99. De Stefano P, Bongo IG, Borgna-Pignatti C, Severi F. Factitious hypertension with mineralocorticoid excess in an infant. *Helv Paediatr Acta.* 1983;38:185–9.
100. Westermann L, Hugel R, Meier M, Weichenthal M, Zillikens D, Glaser R, et al. Glucocorticosteroid-resistant pemphigoid gestationis: Successful treatment with adjuvant immunoadsorption. *J Dermatol.* 2012;39:168–71.
101. Scheepers PT, van Houtum JL, Anzion RB, Harder R, Bos RP, van der Valk PG. Uptake of pyrene in a breast-fed child of a mother treated with coal tar. *Pediatr Dermatol.* 2009;26:184–7.
102. Sanitarios AEdMyP. Ficha técnica. Brea de Hulla. 2011.
103. Sanitarios AEdMyP 2014; https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/64543/FT_64543.html.
104. Briggs GG, Yaffe FR SJ. *Drugs in Pregnancy and Lactation.* 8th ed. Philadelphia (PA): Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
105. Katz FH, Duncan BR. Letter: Entry of prednisone into human milk. *N Engl J Med.* 1975;293:1154.
106. Ito S, Blajchman A, Stephenson M, Eliopoulos C, Koren G. Prospective follow-up of adverse reactions in breast-fed infants exposed to maternal medication. *Am J Obstet Gynecol.* 1993;168:1393–9.
107. Sanitarios AEdMyP. Ficha técnica. Acitretina. 2016.
108. Roll A, Reich K, Boer A. Use of fumaric acid esters in psoriasis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2007;73:133–7.
109. Johns DG, Rutherford LD, Leighton PC, Vogel CL. Secretion of methotrexate into human milk. *Am J Obstet Gynecol.* 1972;112:978–80.
110. Nyberg G, Haljamae U, Frisenette-Fich C, Wennergren M, Kjellmer I. Breast-feeding during treatment with cyclosporine. *Transplantation.* 1998;65:253–5.
111. Ostensen M, Eigenmann GO. Etanercept in breast milk. *J Rheumatol.* 2004;31:1017–8.
112. Sanitarios AEdMyP. Ficha técnica. Adalimumab. 2008.
113. Sanitarios AEdMyP. Ficha técnica. Brodalumab. 2017.
114. Brodalumab. *Drugs and Lactation Database (LactMed).* Bethesda (MD), 2006.
115. Clowse ME, Forger F, Hwang C, Thorp J, Dolhain RJ, van Tubergen A, et al. Minimal to no transfer of certolizumab pegol into breast milk: Results from CRADLE, a prospective, post-marketing, multicentre, pharmacokinetic study. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:1890–6.