

# ¿Es segura la terapia anti-TNF- $\alpha$ durante el embarazo?

JOVANÍ V, FERNÁNDEZ-CARBALLIDO C, IBERO I, CONTRERAS A  
Sección Reumatología. Hospital de Elda. Alicante

Correspondencia: Vega Jovaní - Sección de Reumatología - Hospital de Elda - Ctra. de Sax s/n - 03600 Elda - Alicante  
✉ vegajovani@yahoo.com

## PREGUNTA

Las enfermedades reumáticas inflamatorias afectan con frecuencia a pacientes en edad fértil. El tratamiento con inhibidores del TNF- $\alpha$  ha demostrado su eficacia en frenar la evolución clínica y radiológica y en mejorar la calidad de vida de pacientes con artritis reumatoide y espondiloartritis. Estos fármacos son a menudo prescritos a mujeres jóvenes y se clasifican en categoría B para embarazo, que indica que los estudios en animales no han demostrado riesgo para el feto pero no hay estudios adecuados en humanos.

## ESTRATEGIA

Se realizó una búsqueda sin límites en ProQuest Medical Library, Ebsco y su base de datos Medline (1966-2007) y en la biblioteca Cochrane mediante la combinación de términos Pregnancy, Drugs, Anti TNF- $\alpha$  treatment, Infliximab, Etanercept, Adalimumab, Rheumatoid Arthritis, Spondyloarthritis y Crohn's disease. No se obtuvo metaanálisis o ensayos clínicos. Sin embargo, se obtuvieron cuatro estudios provenientes de registros nacionales o de la industria farmacéutica. Se detectó un número limitado de casos clínicos y series pequeñas que se resumen a continuación.

Los dos registros más numerosos de infliximab en embarazo provienen de pacientes con enfermedad de Crohn.

## RESULTADOS

### Registros generales

1. El registro TREAT es un registro prospectivo con 5.807 pacientes. Se declararon 66 embarazos, 36 de los cua-

les con exposición a infliximab. No se observaron malformaciones fetales. La tasa de abortos y de complicaciones neonatales no era significativamente diferente entre las pacientes con infliximab y las libres de infliximab<sup>1</sup>.

2. El registro de seguridad de infliximab propiedad de Centocor recoge los datos de forma retrospectiva. Hay información disponible de 96 embarazos con exposición a infliximab (82 enfermedad de Crohn, 8 artritis reumatoide, 2 artritis idiopática juvenil, 1 colitis ulcerosa y 3 casos con indicación desconocida). La mitad recibieron infliximab en los tres meses alrededor de la concepción y de estos la mitad también durante el primer trimestre. En 30 de las 96 pacientes, recibieron infliximab durante el primer trimestre y en 6 se desconoce cuanto tiempo lo recibieron. Se describe un caso de malrotación intestinal en una paciente que también tomaba leflunomida de forma concomitante, un caso con hipotiroidismo y un caso de tetralogía de Fallot.

Los datos de nacidos vivos (65%), abortos (15%) y cesáreas (19%) eran similares a los resultados de embarazos en población general estadounidense<sup>2</sup>. Este análisis de datos sugiere que no hay un aumento de resultados adversos siguiendo la exposición a infliximab antes de la concepción o durante el primer trimestre de embarazo que puedan ser claramente atribuidos a infliximab.

Los autores sugieren que con estos datos observacionales, las mujeres embarazadas que reciben infliximab para la enfermedad de Crohn y para la artritis reumatoide probablemente no

tendrán resultados diferentes de los embarazos en la población general.

3. En una serie de 10 mujeres con enfermedad de Crohn con exposición intencional a infliximab durante todo el embarazo, todas terminaron con nacidos vivos, sin malformaciones congénitas y sin retraso de crecimiento intrauterino. Tres de los niños fueron prematuros y 1 con bajo peso. En 8 pacientes se realizó cesárea (4 por enfermedad perianal activa, 2 por enfermedad de Crohn activa, 1 por nacimiento pretérmino y 1 por historia previa de cesárea)<sup>3</sup>.

### Registros de Sociedades científicas

1. En una comunicación del registro de biológicos de la Sociedad Británica de Reumatología de 11.473 pacientes, se comunicaron 35 embarazos, de los cuales se conoce el resultado en 32. De estas pacientes 29 tenían artritis reumatoide, 1 paciente artritis psoriática, 1 artritis idiopática juvenil y 1 espondiloartritis. De ellas, 23 de las pacientes estuvieron expuestas a anti-TNF $\alpha$  en el momento de la concepción (17 etanercept, 3 infliximab y 3 adalimumab).

Todas las pacientes suspendieron el tratamiento durante el primer trimestre del embarazo excepto dos. Se comunicaron 6 abortos espontáneos en el primer trimestre (3 tomando también MTX), 3 abortos electivos y 14 nacidos vivos. No hubo anomalías fetales. Las otras 9 pacientes discontinuaron la terapia biológica antes de la concepción.

La media de tiempo entre la interrupción del tratamiento y la concepción fue de cinco meses. Hubo 8 nacidos vivos y 1 aborto. No hubo malformaciones congénitas. Por tanto, el 91% de las pacientes decidieron seguir con el embarazo y de estas el 76% presentaron niños sanos y el 24% tuvo abortos.

Este estudio es la serie más numerosa publicada de resultado de embarazo en pacientes con enfermedades reumáticas que reciben anti-TNF $\alpha$ . No demuestra aumento de toxicidad para la madre o el feto. Los autores comentan que en las pacientes que se queden embarazadas mientras reciben tratamiento con fármacos anti-TNF $\alpha$ , la continuación del

embarazo no supone riesgos aumentados para ellas y sus bebés. No obstante, dada la ausencia de estudios no se puede aconsejar los anti-TNF $\alpha$  durante el embarazo<sup>4</sup>.

2. En el registro español BIOBADASER de 3.550 mujeres se comunicaron 11 embarazos en 10 pacientes (6 artritis reumatoide, 2 artritis psoriática, 2 artritis idiopáticas juveniles) (4 infliximab, 6 etanercept, 1 adalimumab). La exposición fue durante el primer mes en las pacientes con infliximab, durante 8 semanas en las pacientes con etanercept y durante 6.5 semanas en la paciente con adalimumab. Finalmente hubo 6 nacidos vivos sin complicaciones, 2 abortos electivos, 1 aborto espontáneo y en 2 casos no hay datos disponibles<sup>5</sup>.

#### Otras series

1. OTIS (organización para la información de teratogénesis) ofrece los datos de 29 pacientes con etanercept y 4 con infliximab durante el primer trimestre de embarazo. Se observaron 3 abortos en mujeres en tratamiento con etanercept (uno de ellos con trisomía 18) y 1 con infliximab. La comparación con dos grupos control no demostró diferencias significativas para la tasa de malformaciones congénitas<sup>6</sup>.

2. En otra serie de 15 embarazos expuestos a etanercept y 2 a infliximab observan un aborto y 6 partos normales con etanercept y 1 parto normal con infliximab. Los resultados en los otros casos restantes no son conocidos<sup>7</sup>.

#### Comunicación de casos

1. Se ha comunicado un caso de una paciente con artritis psoriática en tratamiento con etanercept que tuvo un niño con un patrón VATER<sup>8</sup>.

2. En un caso descrito de enfermedad de Crohn tratado con adalimumab durante todo el embarazo 40 mg semanal, no se observaron anomalías neonatales y se realizó cesárea electiva a las 38 semanas<sup>9</sup>.

3. En una comunicación de 3 pacientes embarazadas en tratamiento 2 con etanercept y 1 con adalimumab, una de las pacientes eligió aborto electivo a

pesar de no haber anomalías en ecografía. Las otras 2 pacientes tuvieron niños sanos<sup>10</sup>.

#### Anti-TNF $\alpha$ y fertilidad

Se está investigando el uso de antagonistas del TNF $\alpha$  en infertilidad. Algunas teorías sostienen que disminuyendo el TNF $\alpha$  puede aumentar la fertilidad. Se ha descrito un caso de inducción de la ovulación, concepción, embarazo y parto normal siguiendo tratamiento crónico con Etanercept en una paciente con artritis reumatoide<sup>11</sup>.

#### CONCLUSIONES

1. Cada vez hay más evidencias de que los fármacos anti-TNF $\alpha$  tienen bajo riesgo en el embarazo.

2. Hasta la fecha no se ha descrito riesgo aumentado de abortos, malformaciones congénitas, retraso de crecimiento intrauterino, parto prematuro o complicaciones neonatales en pacientes con enfermedad reumatológica inflamatoria y enfermedad de Crohn tratadas con terapia anti-TNF $\alpha$  comparado con la población general.

3. No hay datos suficientes para aconsejar la continuación o el inicio de terapia anti-TNF $\alpha$  en mujeres embarazadas. En la mayoría de los casos publicados la exposición a anti-TNF $\alpha$  ha ocurrido durante la concepción o en el primer trimestre de embarazo. Se desconoce el efecto de la inhibición del TNF $\alpha$  en el 2º y 3º trimestre del embarazo ya que en ellos la inmunoglobulina atraviesa la placenta humana con más eficiencia.

No obstante, en pacientes con gran actividad de la enfermedad de base bien controlada con un fármaco anti-TNF $\alpha$ , se podría valorar seguir con la terapia dependiendo del riesgo-beneficio individual. Se recomienda que las pacientes y los médicos discutan el tema de la terapia biológica cuando se planifique el embarazo y que se obtengan consentimientos en caso de continuar con la terapia biológica.

#### BIBLIOGRAFÍA

1.- Lichtenstein G, Cohen RD, Feagan BG et al. Safety of infliximab in

Crohn's disease: database of 5000 patient TREAT registry. *Gastroenterology* 2004; 126: A54.

2.- Katz JA, Antoni C, Keenan GF et al. Outcome of pregnancy in women receiving infliximab for the treatment of Crohn's disease and rheumatoid arthritis. *Am J Gastroenterology* 2004;99:2385-92.

3.- Mahadevan U, Kane S, Sandborn WJ et al. Intentional infliximab use during pregnancy for induction or maintenance of remission in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:733-738

4.- Hyrich K, Symmons D, Watson K et al. Pregnancy outcome in women who were exposed to anti-tumor necrosis factor agents: results from a national population register. *Arthritis Rheum* 2006;54:2701-02).

5.- Joven B, García-González A, Ruiz T et al. Pregnancy in women receiving anti-TNF-alpha therapy. Experience in Spain. *Arthritis Rheum* 2005;52:S349

6.- Chambers CD, Jonson DL, Jones KL. Pregnancy outcome in women exposed to anti TNF alpha medications: the OTIS rheumatoid arthritis in pregnancy study. *Arthritis Rheum* 2004;50:S479

7.- Chakravarty EF, Sanchez-Yamamoto D, Bush TE. The use of disease modifying anti-rheumatic drugs in women with rheumatoid arthritis of child bearing age: a survey of practice patterns and pregnancy outcomes. *J Rheum* 2003;30:241-6

8.- Carter JD, Valeriano J, Vasey B. Tumor necrosis factor alpha inhibition and VATER association: a causal relationship? *J Rheumatol* 2006;33:1014-7

9.- Vesga L, Terdiman JP, Mahadevan U. Adalimumab use in pregnancy. *Gut* 2005;54:890

10.- Roux CH, Brocq O, Breuil V et al. Pregnancy in rheumatology patients exposed to anti-tumor necrosis factor (TNF)-alpha therapy. *Rheumatology* 2007;46:695-8

11.- Sills E, Perloe M, Tucker MJ et al. Successful ovulation induction, conception, and normal delivery after chronic therapy with etanercept: a recombinant fusion anti-cytokine treatment for rheumatoid arthritis. *Am J Reprod Immunol* 2001;46:366-8.