



MEDICINA CLÍNICA

www.elsevier.es/medicinaclinica



Preguntas y respuestas en farmacología clínica

Fármacos que inhiben el factor de necrosis tumoral α y embarazo

Anti-tumor necrosis factor- α medications and pregnancy

Petru Cristian Simon^a y Antonio Vallano^{a,b,*}

^a Servicio de Farmacología Clínica, Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge (IDIBELL), Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

^b Departamento de Patología y Terapéutica Experimental, Facultad de Medicina, Universitat de Barcelona, Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 25 de marzo de 2013

Aceptado el 4 de abril de 2013

On-line el xxx

Pregunta

¿Es segura la administración de los fármacos que inhiben el factor de necrosis tumoral α (TNF- α) durante el embarazo?

Respuesta

En los últimos años se han desarrollado medicamentos que inhiben el TNF- α , porque esta citocina tiene un efecto inflamatorio que condiciona el proceso patológico de diversas enfermedades autoinmunitarias sistémicas, como artritis reumatoide, psoriasis, enfermedades inflamatorias intestinales y otras. Actualmente existen en el mercado farmacéutico 5 fármacos que inhiben el TNF- α : 3 anticuerpos monoclonales (infliximab, adalimumab y golimumab), una proteína de fusión (etanercept) y un fragmento F'ab pegilado de un anticuerpo monoclonal (certolizumab pegilado). Estos medicamentos están clasificados en la categoría B de la *Food and Drug Administration* (FDA), es decir, los estudios en animales no indican riesgo para el feto, pero no existen estudios controlados en humanos. No se conoce con exactitud si estos fármacos atraviesan la barrera placentaria humana. Se ha sugerido que durante el primer y el segundo trimestre del embarazo es poco probable que atraviesen la placenta humana y, por lo tanto, se considera que no representan un riesgo para el embrión o el feto durante los 2 primeros trimestres del embarazo¹. Sin embargo, se han descrito casos en los que se han detectado concentraciones de algunos de estos fármacos, como por ejemplo infliximab o etanercept, en el suero fetal, incluso meses después del nacimiento, lo que sugiere que podrían atravesar la placenta, sobre todo en el tercer trimestre^{2,3}. Pero también se ha sugerido que tal vez podría

existir variabilidad entre los distintos fármacos que inhiben el TNF- α , porque se han descrito casos en los que prácticamente no se han detectado concentraciones del medicamento en recién nacidos de madres tratadas con certolizumab⁴.

La información sobre los efectos de estos medicamentos durante el embarazo es escasa y se basa en la publicación de casos anecdóticos, series de casos y registros de casos que han incluido un número reducido de mujeres embarazadas expuestas a estos medicamentos. A partir de los datos de un registro de pacientes tratados con infliximab, Katz et al. describieron 131 casos de mujeres tratadas con dicho fármaco y 15 casos en los que eran las parejas de las mujeres quienes se trataban con él⁵. La enfermedad de Crohn fue el motivo más frecuente del tratamiento con infliximab (60% de casos). En 96 mujeres que fueron tratadas con infliximab se conoció el desenlace –y se desconoció en 35 mujeres– y la mayoría (83) estuvieron expuestas al medicamento desde los 3 meses previos a la concepción hasta el primer trimestre. En 64 (67%) casos los niños nacieron vivos, en 14 (14,5%) se produjeron abortos espontáneos y en 18 (18,5%) los abortos fueron electivos. En 3 casos se presentaron complicaciones (un niño que nació a las 24 semanas de gestación no sobrevivió, otro presentó desarrollo tardío, y el tercero, hipotiroidismo con retraso mental) y en 2 se observaron malformaciones congénitas cardíacas e intestinales. La frecuencia de abortos y malformaciones en este grupo de embarazadas tratadas con infliximab fue similar a la del grupo de embarazadas con enfermedad de Crohn no expuestas a infliximab y a la de la población general⁵.

La *Organization of Teratology Information Specialists*, una red de servicios de asesoramiento teratógeno en hospitales y universidades de Estados Unidos y Canadá, también ha realizado estudios analizando el efecto teratógeno de estos medicamentos a partir de los casos registrados en una base de datos. Jonhson et al., en un estudio prospectivo de una cohorte de 256 mujeres con diversas enfermedades reumatológicas (artritis reumatoide, psoriasis,

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: avallano@bellvitgehospital.cat (A. Vallano).

artritis psoriásica, espondilitis anquilopoyética), identificaron a 139 mujeres tratadas con etanercept durante el primer trimestre del embarazo y en las que se conoció el desenlace de este⁶. Los resultados en este grupo de mujeres se compararon con los de un grupo control de 67 embarazadas no tratadas con este medicamento. En el grupo de embarazadas tratadas con etanercept, en 130 (94%) casos los niños nacieron vivos, en 6 (4%) se produjo un aborto espontáneo y en 2 (1%) se realizó un aborto electivo. En 11 niños se constataron malformaciones congénitas. En el grupo control, en 59 (88%) casos los niños nacieron vivos (un niño nació con una malformación), en 6 (4%) casos las mujeres tuvieron abortos espontáneos, y en un caso, un aborto electivo⁶. Los mismos autores realizaron otro estudio prospectivo de una cohorte de 239 mujeres con artritis reumatoide y enfermedad de Crohn⁷. De esta cohorte se seleccionó un grupo de 94 mujeres tratadas con adalimumab durante el primer trimestre del embarazo y se comparó con un grupo control de 58 mujeres embarazadas no tratadas con el medicamento. En el grupo de mujeres tratadas, en 80 (85%) casos los niños nacieron vivos, en 13 (14%) tuvieron abortos espontáneos y en un caso hubo un aborto electivo. En 12 casos los niños fueron prematuros, y en 7 los niños tuvieron malformaciones mayores cardíacas, neurológicas, esqueléticas y genitourinarias. En el grupo control, en 53 (91%) casos los niños nacieron vivos, y en 3 (5%), las mujeres tuvieron abortos espontáneos. En 9 casos los niños fueron prematuros y en 2 tuvieron malformaciones cardíacas y esqueléticas⁷. Los resultados de estos 2 estudios demostraron que no existe un mayor riesgo teratógeno con etanercept y adalimumab, ni de abortos espontáneos y electivos en comparación con el riesgo observado en la población no tratada.

Por otra parte, también existen algunos registros nacionales de pacientes que son tratados con diferentes fármacos biológicos y que contienen datos de mujeres embarazadas (BSRBR en el Reino Unido, RABBIT en Alemania y BIOBADASER en España). En el año 2002 la Sociedad Británica de Reumatología creó un registro de pacientes del Reino Unido con enfermedades reumáticas y que iniciaban tratamiento con fármacos biológicos (BSRBR), con el objetivo de realizar un seguimiento de estos pacientes y detectar la incidencia de los riesgos a corto y a largo plazo relacionados con estos tratamientos. El registro también incluye los datos de un grupo control, formado por los pacientes con artritis reumatoide tratados con medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad, para determinar el efecto de los factores asociados con esta y de otros tratamientos en los riesgos observados⁸. A partir de este registro, Verstappen et al. describieron el desenlace de 130 embarazos en mujeres tratadas con infliximab, etanercept y adalimumab antes y durante el mismo⁹. En 88 casos (68%) los niños nacieron vivos, en 29 (23%) las mujeres tuvieron abortos espontáneos, y en 10 (8%), electivos. Como complicaciones se registraron 4 muertes intrauterinas, 19 niños nacidos de forma prematura, un niño con bajo peso, y otro niño que falleció alrededor de 24 h después del nacimiento. Además, 4 niños presentaron malformaciones esqueléticas, digestivas y vasculares. En el grupo control, formado por 10 embarazadas no tratadas, todos los niños nacieron vivos y 2 fueron prematuros⁹. En España existe el registro nacional BIOBADASER, que hasta el año 2012 ha recogido datos de 4.646 mujeres, y en el que se han registrado 310 casos (2,2%) de mujeres tratadas con diferentes tratamientos biológicos, mayoritariamente fármacos que inhiben el TNF- α , que han suspendido el tratamiento debido al embarazo o a un deseo gestacional. En 93 casos se han notificado acontecimientos adversos relacionados con el embarazo, puerperio y enfermedades perinatales (0,6% del total de 16.361 acontecimientos adversos registrados), de los que 21 han sido clasificados como graves (0,8% del total de 2.788 acontecimientos adversos graves)¹⁰. En una comunicación previa del año 2006 con datos

de esta base se describió el desenlace de 14 embarazos en pacientes tratadas con fármacos anti-TNF- α (8 casos con etanercept, 4 con infliximab y 2 con adalimumab). En 10 casos los niños nacieron vivos sin complicaciones, en 3 casos se realizaron abortos electivos y en un caso se produjo un aborto espontáneo¹¹.

Otras fuentes de información sobre los efectos de estos medicamentos durante el embarazo han sido los datos procedentes de encuestas a facultativos que han prescrito fármacos inhibidores del TNF- α y del sistema de notificación espontánea de reacciones adversas a medicamentos. A partir de los datos de una encuesta realizada a 1.023 reumatólogos de Estados Unidos, respecto al tratamiento de la artritis reumatoide con infliximab, etanercept y adalimumab, se identificaron 454 mujeres embarazadas mientras recibían alguno de estos medicamentos, de las que 142 continuaron el tratamiento durante el embarazo. Los encuestados refirieron que 378 (83%) mujeres tuvieron un parto normal, 9 (2%), partos prematuros, 25 (6%), abortos espontáneos, y 5 (1%), abortos electivos. No se mencionaron defectos de nacimiento, malformaciones fetales o muertes neonatales. Sin embargo, 3 niños nacieron con problemas médicos que no fueron descritos, y no se especificó el desenlace de 34 embarazos¹². En una revisión de las notificaciones de reacciones adversas por fármacos que inhiben el TNF- α , recogidas en la base de datos de la agencia estadounidense FDA en un período de 7 años (de 1999 a 2005), se identificaron 61 anomalías congénitas en 41 niños de madres que habían sido tratadas con etanercept (22) e infliximab (19)¹³. Las anomalías congénitas más notificadas fueron los defectos cardíacos. Veinticuatro de los 41 niños (59%) presentaron una o más de las anomalías que son parte de la asociación VACTERL (anomalías vertebrales, anales, cardíacas, traqueoesofágicas y de las extremidades). Estas anomalías se presentaron con una frecuencia superior a la observada en controles históricos¹³. Sin embargo, los datos basados en la notificación voluntaria de efectos adversos no contienen un denominador conocido de la exposición total entre las mujeres embarazadas, y, por otra parte, el diagnóstico de síndrome VACTERL requiere que exista una agrupación de estos defectos congénitos, y no estos de forma aislada. En esta serie solo uno de los casos nació con una asociación de 2 o más defectos congénitos agrupados dentro de este síndrome.

Finalmente cabe mencionar la información de la ficha técnica de estos medicamentos. En la ficha técnica de infliximab se hace constar que en las embarazadas tratadas durante el primer trimestre no se han observado efectos inesperados¹⁴. Además, también se comenta que el efecto inhibitor del TNF- α podría afectar a la respuesta inmunológica normal del neonato, y se aconseja utilizar contraceptivos adecuados para evitar el embarazo en mujeres en edad fértil y continuarlos durante por lo menos 6 meses después del último tratamiento con este fármaco. En las fichas técnicas de los otros fármacos inhibidores del TNF- α se indica que no se dispone de datos clínicos sobre el efecto de estos medicamentos durante el embarazo, y se recomienda utilizar un método anticonceptivo adecuado para prevenir este en las mujeres en edad fértil tratadas, y continuar su uso durante al menos 3 semanas tras el último tratamiento con etanercept¹⁵, 5 meses tras el último tratamiento con adalimumab¹⁶ o certolizumab pegol¹⁷, y 6 meses tras el último tratamiento con golimumab¹⁸. Por otra parte, puesto que el efecto inmunosupresor de estos medicamentos también podría prolongarse después del parto y, teóricamente, aumentar el riesgo de infecciones y la respuesta de los niños a las vacunas, se ha recomendado retrasar las vacunas con virus «vivos» hasta varios meses después, cuando las concentraciones de estos medicamentos dejan de ser detectables en el niño. En este sentido, las fichas técnicas de estos medicamentos recomiendan no administrar vacunas con virus «vivos» a los bebés hasta un período mínimo de 5 a 6 meses después de la última administración a la madre.

Conclusión

Actualmente los estudios clínicos ofrecen pocos datos sobre el perfil de seguridad de los medicamentos que inhiben el TNF- α durante el embarazo. No se conoce con certeza si estos fármacos atraviesan la barrera placentaria humana, aunque varios autores han indicado que esta posibilidad es poco probable durante el primer y el segundo trimestre del embarazo, pero posible a partir del tercero. Los datos clínicos son escasos y se basan en casos anecdóticos, series de casos y registros de casos, que incluyen un número reducido de estos y presentan problemas metodológicos. Los hallazgos clínicos no evidencian un mayor riesgo teratogénico, ni de abortos espontáneos y electivos en las mujeres tratadas con los medicamentos que inhiben el TNF- α en comparación con el riesgo observado en la población general. No obstante, teniendo en cuenta la incertidumbre sobre los datos clínicos, a las mujeres en edad fértil tratadas se les aconseja utilizar métodos contraceptivos adecuados durante el tratamiento y hasta algunos meses después de finalizar el mismo. En algunas mujeres los síntomas de la enfermedad tienden a remitir durante el embarazo, por ejemplo, en enfermedades como la artritis reumatoide, y podría ser razonable retirar el tratamiento con estos medicamentos durante ese período. En cambio, en las mujeres en las que existe un mayor riesgo de brotes de la enfermedad durante el embarazo, y no es recomendable la interrupción del tratamiento, se podría continuar este. Sin embargo, dado que existe la posibilidad de que aumente el paso de estos medicamentos a través de la barrera placentaria, sobre todo en el último trimestre del embarazo, así como el riesgo de inmunodepresión en los recién nacidos, algunos expertos han aconsejado valorar la retirada de estos medicamentos en el tercer trimestre del embarazo.

Bibliografía

1. Chambers CD, Johnson DL. Emerging data on the use of anti-tumor necrosis factor- α medications in pregnancy. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2012;94:607-11.
2. Zelinkova Z, de Haar C, de Ridder L, Pierik MJ, Kuipers EJ, Peppelenbosch MP, et al. High intra-uterine exposure to infliximab following maternal anti-TNF treatment during pregnancy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;33:1053-8.
3. 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.
4. Oestensen M, Forger F. Treatment with biologics of pregnant patients with rheumatic diseases. *Curr Opin Rheumatol*. 2011;23:293-8.
5. Katz JA, Antoni C, Keenan GF, Smith DE, Jacobs SJ, Lichtenstein GR. Outcome of pregnancy in women receiving infliximab for the treatment of Crohn's disease and rheumatoid arthritis. *Am J Gastroenterol*. 2004;99:2385-92.
6. Johnson DL, Jones KL, Chambers CD. Pregnancy outcome in women exposed to etanercept: The OTIS autoimmune diseases in pregnancy project. *Arthritis Rheum*. 2008;58 Suppl 9:S682. Abstract 1387.
7. Johnson DL, Jimenez J, Mirrasoul N, Salas E, Chambers CD. Pregnancy outcomes in women exposed to adalimumab: The OTIS autoimmune diseases in pregnancy project. *Arthritis Rheum*. 2008;58 Suppl 9:S682. Abstract 1388.
8. Silman A, Symmons D, Scott DG, Griffiths I. British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis*. 2003;62 Suppl 2:28-9.
9. Verstappen SM, King Y, Watson KD, Symmons DP, Hyrich KL, BSRBR Control Centre Consortium, BSR Biologics Register. Anti-TNF therapies and pregnancy: Outcome of 130 pregnancies in the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:823-6.
10. Biobadaser. Sociedad Española de Reumatología. Registro español de acontecimientos adversos de terapias biológicas en enfermedades reumáticas (Fase II). Informe enero 2013 [consultado 13 Mar 2013]. Disponible en: <https://biobadaser.ser.es/biobadaser/cgi-bin/upload/archivo.aspx?id=99>
11. Garcia J, Joven B, Ruiz T, Moreno E. Pregnancy in women receiving anti TNF alpha therapy. Experience in Spain. *Ann Rheum Dis*. 2006;65 Suppl 11:317.
12. Cush JJ. Biological drug use: US perspectives on indications and monitoring. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:18-23.
13. Carter JD, Ladhani A, Ricca LR, Valeriano J, Vasey FB. A safety assessment of tumor necrosis factor antagonists during pregnancy: A review of the Food and Drug Administration database. *J Rheumatol*. 2009;36:635-41.
14. Ficha técnica Remicade[®] (infliximab) [consultado 13 Mar 2013]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000240/WC500050888.pdf
15. Ficha técnica Enbrel[®] (etanercept) [consultado 13 Mar 2013]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000262/WC500027361.pdf
16. Ficha técnica Humira[®] (adalimumab) [consultado 13 Mar 2013]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000481/WC500050870.pdf
17. Ficha técnica Cimzia[®] (certolizumab pegol) [consultado 13 Mar 2013]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001037/WC500069763.pdf
18. Ficha técnica Simponi[®] (golimumab) [consultado 13 Mar 2013]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000992/WC500052368.pdf