

EMBARAZOS A TÉRMINO POR FERTILIZACIÓN ASISTIDA EN DOS PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDEA SEVERA EN TRATAMIENTO CON ETANERCEPT.

ASSISTED FERTILIZATION WITH AT TERM PREGNANCIES IN TWO PATIENTS WITH SEVERE RHEUMATOID ARTHRITIS WHILE IN TREATMENT WITH ETANERCEPT.

Malano, Damián Jesús¹, Strusberg Ingrid².

1 Cátedra de Semiología, Hospital San Roque, FCM, UNC

2 Catedra de Semiología, Hospital San Roque, FCM, UNC. Instituto médico Strusberg. Email de contacto: inistrus@institutostrusberg.com

Conceptos clave:

Si bien Enbrel® se encuentra formalmente contraindicado durante embarazo y lactancia, su suspensión en casos de mujeres con AR severa ya no se aconseja debido a que no se ha reportado un aumento de malformaciones congénitas ni de complicaciones perinatales. El objetivo de este reporte es presentar dos casos de pacientes con AR severa que, mientras estaban en tratamiento con Enbrel®, quedaron embarazadas tras varios intentos fallidos con técnicas de reproducción asistida.

Resumen:

Introducción: Existen numerosos reportes de pacientes con artritis reumatoidea (AR) que quedaron embarazadas mientras se encontraban en tratamiento con etanercept. Si bien se encuentra formalmente contraindicado durante embarazo y lactancia, su suspensión en casos de mujeres con AR severa ya no se aconseja debido a que no se ha reportado un aumento de malformaciones congénitas ni de complicaciones perinatales. Existen pocos datos acerca del éxito o fracaso de embarazos logrados por fertilización asistida en pacientes con AR en tratamiento con etanercept. **Métodos:** Se describen dos casos clínicos de pacientes con AR severa en tratamiento con etanercept que realizaron técnicas de fertilización in vitro. **Resultados:** Tras 4 intentos fallidos, ambas pacientes cursaron embarazos sin complicaciones obstétricas ni perinatales y no se registraron malformaciones congénitas ni complicaciones infectológicas en los recién nacidos. **Conclusión:** El perfil riesgo-beneficio de etanercept en pacientes con AR severa ha ido cambiando con la farmacovigilancia poscomercialización. Si existe indicación clínica, debe evaluarse el beneficio de no suspenderlo en el curso de tratamientos de fertilización asistida y embarazo.

Palabras clave: etanercept; fertilizacion in vitro; artritis reumatoide.

Abstract:

Introduction: There are numerous reports of patients with rheumatoid arthritis (RA) who became pregnant while on treatment with etanercept. In spite of being formally contraindicated during pregnancy and lactation its discontinuation in cases of women with severe RA is no longer recommended since an increase in congenital malformations nor perinatal complications has not been reported. There are few data on the success or failure of pregnancies achieved by assisted fertilization in patients with RA treated with etanercept. **Methods:** Two cases of severe RA under etanercept treatment and assisted fertilization are described. **Results:** After 4 failed attempts both patients became pregnant. They finally arrived at term without obstetric or perinatal complications. No congenital malformations nor infectious complications of the newborns occurred. **Conclusion:** The risk-benefit profile of etanercept in severe RA patients has been changing with postmarketing surveillance. If there is clinical indication, the benefit of not stopping etanercept during assisted fertilization and pregnancy should be evaluated.

Keywords: etanercept; In vitro fertilization; rheumatoid arthritis.

Recibido: 2018-11-13

Aceptado: 2019-01-02

DOI: <http://dx.doi.org/10.31053/1853.0605.v76.n1.21959>



© Universidad Nacional de Córdoba

Introducción

La artritis reumatoidea (AR) es una enfermedad articular inflamatoria, crónica e inmunológica que afecta principalmente a mujeres fértiles. Existen reportes que concluyen que mujeres con inicio de la AR antes de la concepción tienen un tiempo hasta el embarazo más prolongado comparado con quienes no padecen AR^(1,2). La leve reducción en la fecundidad estaría asociada a mayor edad, nuliparidad, actividad de la AR y uso de antiinflamatorios no esteroides⁽²⁾. Por otra parte, se ha evidenciado una disminución en la actividad de la enfermedad durante la gestación, en especial, durante el primer trimestre, a pesar de que se suspendan drogas modificadoras del curso de la AR (DMAR) como el metotrexato. Se ha descrito el rebrote durante el primer año posparto⁽³⁾.

Las DMAR sintéticas convencionales (DMARsc), dirigidas y las biológicas (DMARb) figuran en sus prospectos como contraindicadas durante el embarazo y lactancia, salvo algunas excepciones, como hidroxicloroquina. El factor de necrosis tumoral α (FNT α) es una citoquina pro-inflamatoria que participa en la patogenia de la AR. El etanercept, comercializado como Enbrel[®], inhibe la actividad del FNT α . Si bien son muy bajas sus tasas de paso transplacentario así como la de eliminación por leche materna humana⁽⁴⁾, la Food and Drug Administration (FDA) y la European Medicines Agency (EMA), lo clasifican como de "Categoría B" durante el embarazo. Es decir, que los estudios sobre humanos son insuficientes para asegurar absoluta seguridad para el feto⁽⁵⁾. Por otra parte, la European League Against Rheumatism (EULAR), a través de un consenso de expertos, ha ido aceptando en pacientes con AR severa, el uso de etanercept durante el embarazo y la lactancia, debido a que desde 1999, en los reportes de farmacovigilancia poscomercialización, no se ha demostrado un aumento en la tasa de malformaciones congénitas atribuible al uso de Enbrel^{®(6,7)}.

El FNT α es sintetizado preferentemente por los macrófagos y, por tejido celular subcutáneo sobretodo durante el embarazo. Juega un rol muy importante en la proliferación celular y en la apoptosis⁽⁴⁾. Interviene en la implantación, placentación y desarrollo del embarazo, debiendo permanecer en un constante equilibrio para evitar complicaciones⁽⁷⁾. Un aumento de la concentración del mismo durante el embarazo se relacionó con muertes fetales intrauterinas, abortos espontáneos y nacimientos pre término. Esto se explicaría, en parte por la posible producción de esta citoquina también por el tejido placentario⁽⁸⁾. Durante la placentación, el aumento desproporcionado de FNT α predispondría a una falla en la invasión trofoblástica que condicionaría una disminución de la presión de perfusión uterina e isquemia del órgano, dos condiciones que aumentarían las posibilidades de desarrollar síndromes hipertensivos gestacionales, sobre todo pre eclampsia severa⁽⁹⁾.

Si bien existen múltiples reportes de casos de pacientes embarazadas con AR tratadas con Enbrel[®] que no desarrollaron un aumento de la tasa de malformaciones congénitas ni complicaciones gestacionales, la bibliografía sobre fertilización in vitro en pacientes tratadas con Enbrel[®] es escasa^(10,11). El objetivo de este reporte es presentar dos casos de pacientes con AR severa que, mientras estaban en tratamiento con Enbrel[®], quedaron embarazadas tras varios intentos fallidos con técnicas de reproducción asistida.

Reporte de dos casos

Mujeres de 37 años (Paciente A) y 42 años de edad (paciente B), con diagnóstico de AR severa, erosiva, seropositiva, de larga evolución, ambas estadio anatómico IV y clase funcional III. Por falla a múltiples esquemas terapéuticos previos se encontraban en tratamiento con Enbrel[®] subcutáneo, 50 mg/semana, asociado a MTX varios años antes de decidir embarazarse. Ambas eran nuligestas. Al suspender los anticonceptivos se le diagnosticó falla ovárica precoz a la paciente A. La paciente B decidió ser madre soltera. Ante la decisión de iniciar técnicas de fertilización asistida se interrumpió el metotrexato en ambas pacientes. Continuaron con Enbrel[®] a dosis estable, prednisona a dosis bajas e irregulares y antiinflamatorios no esteroideos a demanda.

Ambas realizaron técnicas de reproducción asistida a través de fertilización in vitro por ovodonación durante 2 a 3 años. Se les realizaron 4 transferencias de embriones, respectivamente, que resultaron fallidas, hasta que la siguiente resultó exitosa. Por indicación médica, ambas suspendieron la colocación de Enbrel[®] unas semanas antes de la transferencia embrionaria y lo reiniciaban inmediatamente si la misma no resultaba exitosa. Tras confirmación de embarazo, en las semanas siguientes ambas tuvieron

reactivación de la AR, se debió reiniciar el tratamiento con Enbrel® y mantuvieron baja actividad de la enfermedad o remisión. El curso de los embarazos no tuvo ninguna complicación. Durante la gestación, no consumieron alcohol, cigarrillos u otras drogas ilícitas. La paciente B refirió haber consumido aceite de Cannabis por única vez sin indicación médica.

Se les realizó cesárea a las 38 y 39 semanas, respectivamente; sin complicaciones obstétricas. El recién nacido de la paciente A fue una niña de 3.410 kg, con test de APGAR de 8 puntos, talla de 53 cm y perímetro cefálico de 35 cm. La paciente B también dio a luz una niña, de 3.075 kg, test de APGAR de 9 puntos, talla de 47 cm y perímetro cefálico de 35 cm. Ninguna de las dos presentaron malformaciones congénitas ni otras complicaciones. A ambas se le contraindicó la colocación de la vacuna BCG y vacuna Sabin oral, suplantándose por la vacuna Salk. La niña de la paciente B recibió por error la vacuna BCG, sin complicaciones. No se registraron episodios de neutropenia ni complicaciones infecciosas en los primeros 6-7 meses de vida.

Ambas comenzaron con lactancia materna pero se decidió su interrupción debido a reactivación severa de la AR y necesidad de incorporar MTX, prednisona a dosis estables y antiinflamatorios no esteroideos al tratamiento con Enbrel®.

Discusión

El desarrollo normal de un embarazo implica un correcto equilibrio de diferentes actores inmunológicos, entre ellos, de citoquinas inflamatorias, como el FNT α . Se ha observado una estrecha relación entre el aumento en la concentración de FNT en las secreciones endometriales y los abortos espontáneos a repetición^(4,9,10). La interrupción por indicación médica del Enbrel® semanas previas a la fertilización se debió a la incertidumbre acerca de los mecanismos que podrían afectarse durante la implantación del embrión por fertilización asistida en pacientes con AR. Existen pocos datos, aunque promisorios, del uso de adalimumab en combinación con gammaglobulina endovenosa en pacientes con antecedentes de abortos a repetición⁽¹⁰⁾ y en mujeres que realizan fertilización in vitro⁽¹¹⁾. Los resultados muestran que, entonces, sería beneficioso mantener bloqueado el TNF y no habría indicación para suspenderlo en el período periimplantatorio.

Las últimas guías de la Sociedad Británica de Reumatología muestran que certolizumab es compatible a lo largo de todo el embarazo, etanercept y adalimumab pueden indicarse si la AR está activa durante el primer y segundo trimestre, mientras que para infliximab aconseja la interrupción a las 16 semanas. No hay datos sobre golimumab⁽¹²⁾. Las pacientes descritas se reactivaron en el primer trimestre y debieron continuar utilizando el DMARb a lo largo de todo el embarazo.

La suspensión de etanercept en el tercer trimestre tiene como objetivo la nula o baja concentración en cordón umbilical. Si bien las concentraciones de etanercept en suero de recién nacido y leche materna han registrado niveles cuantificables muy bajos^(3,4,13), en caso de no poder interrumpirlos debido a AR activa, se debe tener en cuenta la contraindicación de vacunas a virus vivos durante los primeros 6-7 meses del recién nacido. Así se indicó en ambos casos. Sin embargo, en la recién nacida de la paciente B, por error, se colocó la BCG sin complicaciones por tuberculosis. Tampoco se registraron infecciones perinatales en ninguna de las recién nacidas seguidas por 6-7 meses.

Carter et al. publicaron en 2006 un aumento moderado de malformaciones congénitas, de tipo asociación VARTER (defectos vertebrales, atresia anal, defectos cardíacos, fístula traqueo-esofágica, anomalías renales, y anomalías en las extremidades), en aquellas mujeres que estaban en tratamiento con inhibidores de FNT α ⁽¹⁴⁾. Sin embargo la metodología de estudio era controvertida en ese momento, y una evaluación adicional de registros más amplios no pudo demostrar dicha relación⁽¹⁵⁾. Si bien hay datos limitados, ya se ha acumulado información de más de 300 embarazadas expuestas a etanercept según publicaciones de cohortes, estudios casos y controles, registros, reporte de casos o series de casos y no muestra diferencia en la tasa de malformaciones comparada con controles⁽⁶⁾.

Hoy en día, la utilización de técnicas de reproducción asistida es cada vez más frecuente tanto en la población general como en pacientes con enfermedades reumáticas, que se encuentran o no en tratamiento con DMARb. El perfil riesgo-beneficio del uso de DMARb en pacientes con AR severa, en el curso de tratamientos de fertilización asistida, embarazo y su efecto en el producto de la concepción, se

nutre de la intensa farmacovigilancia poscomercialización que puede aportar datos que son útiles y esperanzadores para pacientes con similares situaciones clínicas.

Limitaciones de responsabilidad: Los conceptos vertidos en este artículo son plena responsabilidad de los autores.

Fuentes de financiación: No se necesitaron. No se declaran conflictos de interés

Bibliografía

1. Jawajeer D, Zhu JL, Nohr AE and Olsen J. Time to pregnancy among women with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2011; 63:1517-21
2. Brouwer J, Hazes JM, Laven JS, and Dolhain RJ. Fertility in women with rheumatoid arthritis: influences of disease activity and medication. *Ann Rheum Dis* 2015; 74:1836-41.
3. Hazes JM, Coulie PG, Geenen V, Vermeire S, Carbonnel F, et al. Rheumatoid arthritis and pregnancy: evolution of disease activity and pathophysiological considerations for drug use. *Rheumatology* 2011; 50:1955-68.
4. Alijotas-Reig J, Esteve-Valverde E, Ferrer-Oliveras R, Llurba E, and Gris JM. Tumor Necrosis Factor-Alpha and Pregnancy: Focus on Biologics. An Updated and Comprehensive Review. *Clinic Rev Allerg Immunol*. 2017; 53: 40-53
5. Sanmartí R, García-Rodríguez S, Álvaro-Gracia JM, Andreu JL, Balsa A, et al. Actualización 2014 del Documento de Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en la artritis reumatoide. *Reumatol Clin*. 2015; 11: 279–94.
6. Götestam Skorpen C, Hoeltzenbein M, Tincani A, Fischer-Betz R, Elefant E, et al. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Ann Rheum Dis* 2016; 75:795–810.
7. Roux CH, Brocq O, Breuil V, Albert C and Euller-Ziegler L. Pregnancy in rheumatology patients exposed to anti-tumour necrosis factor (TNF)- therapy. *Rheumatology* 2007; 46: 695–98.
8. Siwetz M, Blaschitz A, El-Heliebi A, Hiden U, Desoye G, et al. TNF- α alters the inflammatory secretion profile of human first trimester placenta. *Laboratory Investigation*. 2016; 96: 428–38.
9. Alijotas-Reig J, Llurba E, Gris JM. Potentiating maternal immune tolerance in pregnancy: A new challenging role for regulatory T cells. *Placenta* 2014; 35 241-48.
10. Winger EE, Reed JL. Treatment with tumor necrosis factor inhibitors and intravenous immunoglobulin improves live birth rates in women with recurrent spontaneous abortion. *Am J Reprod Immunol* 2008; 60: 8-16.
11. Winger EE, Reed JL, Ashoush S, et al. Treatment with adalimumab (Humira) and intravenous immunoglobulin improves pregnancy rates in women undergoing IVF. *An J Reprod Immunol* 2009; 61: 113-20.
12. Flint, J., Panchal S, Hurrell A, Van De Venne M, Gayed M, et al. BSR and BHPR guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding-Part I: standard and biologic disease modifying anti-rheumatic drugs and corticosteroids. *Rheumatology* 2016; 55:1693-7
13. Berthelsen BG, Fjeldsøe-Nielsen H, Nielsen CT, Hellmuth E. Etanercept concentrations in maternal serum, umbilical cord serum, breast milk and child serum during breastfeeding. *Rheumatology* 2010; 49: 2225–7.
14. Carter JD, Valeriano J, Vasey FB. Tumor necrosis factor-alpha inhibition and VATER association: a causal relationship. *J Rheumatol* 2006; 33: 1014–7.
15. Porter ML, Lockwood SJ, y Kimball AB. Update on biologic safety for patients with psoriasis during pregnancy. *International Journal of Women's Dermatology*. 2017; 3: 21–5.