

## Serie de casos de pacientes psoriásicas expuestas a terapia biológica durante el embarazo. Registro BIOBADADERM y revisión de la literatura



### A Case Series of Patients With Psoriasis Exposed to Biologic Therapy During Pregnancy: The BIOBADADERM Register and a Review of the Literature

Sra. Directora:

La terapia biológica ha supuesto un avance en el control de la psoriasis moderada-grave. Sin embargo, existen cuestiones importantes por resolver, como es conocer mejor los riesgos que esta terapia pueda suponer durante el embarazo. En general, esta información se obtiene de la descripción de casos de exposiciones accidentales en ensayos clínicos, en estudios observacionales, en la práctica clínica o en registros de pacientes como BIOBADADERM, cuya metodología se ha descrito previamente. Con el objetivo de describir el riesgo de la exposición a biológicos durante el embarazo realizamos una revisión de los casos en BIOBADADERM y en la literatura.

Además de los datos registrados en BIOBADADERM, se recogió de manera específica la presencia/ausencia de anomalías fetales. El tiempo estimado de exposición fetal se

calculó teniendo en cuenta la fecha de la última dosis administrada y la fecha de la última menstruación.

Para detectar/localizar los estudios revisados se utilizan las bases de datos Medline (vía OVID) y Embase, hasta marzo de 2016, sin límite de idiomas, combinando 3 grupos de términos: (psoriasis) AND (pregnancy) AND (infliximab, etanercept, adalimumab, ustekinumab, tumor necrosis factor-alpha/adverse effects, tumor necrosis factor-alpha/antagonists and inhibitors, tumor necrosis factor-alpha/contraindications, tumor necrosis factor-alpha/drug effects y interleukin-12,23 p40 subunit/antagonists and inhibitors). Todos ellos como término MeSH y como término libre.

Presentamos 7 casos de pacientes con psoriasis moderada-grave directamente expuestas a terapia biológica, bien durante la gestación, bien en la concepción como exposición accidental al fármaco (tabla 1). Dos de las pacientes tuvieron 2 embarazos con niños sanos.

En las pacientes 1A, 1B y 2 el biológico se administró durante las primeras semanas de embarazo, siendo interrumpido cuando se tuvo conocimiento de tal circunstancia. Posteriormente, en el segundo o tercer trimestre del embarazo el empeoramiento de la psoriasis hizo necesaria la administración de tratamiento con fármacos sistémicos clásicos.

Se registraron complicaciones o acontecimientos adversos durante el embarazo en 3 de las 7 pacientes y consistieron en: empeoramiento de la psoriasis (caso 1A),

Tabla 1 Embarazos registrados en Biobadaderm

Paciente	Tratamiento				Complicaciones		Edad materna (Años)
	Sistémico biológico	Tiempo exposición (semanas)	Sistémico clásico*	Tiempo exposición (semanas)	Embarazo	Parto	
1A	Etanercept	4	Prednisona 40 mg/d, ciclosporina 300 mg/d	16	Empeoramiento de la psoriasis	No	33
1B	Etanercept	4	Ciclosporina 300 mg/d	20	No	No	35
2	Adalimumab	4	Azatioprina 100 mg/d, Prednisona 5 mg/d	40 y 8	No	No	37
3	Adalimumab	4	No		No	No	21
4	Adalimumab	12	No		Hipertensión arterial	Distrés respiratorio del recién nacido	32
5A	Etanercept	4	No		No	No	39
5B	Etanercept	5	No		Ciática, eritema nodoso, náuseas, astenia, mareos e infección vaginal	Desprendimiento de la bolsa	41
6	Ustekinumab	16	No		No	No	35
7	Etanercept	4	No		Aborto inducido	-	25

A: primera gestación; B: segunda gestación.

\* Los sistémicos clásicos son administrados con posterioridad a los sistémicos biológicos.

**Tabla 2** Revisión de casos de la literatura

Autor	Edad (años)	Diagnóstico	Fármaco expuesto	Exposición	Desenlace
Puig et al., 2010 <sup>7</sup>	24	Psoriasis grave	Infliximab	Todo el embarazo	Embarazo normal/parto normal
Borrego, 2010 <sup>6</sup>	40	Psoriasis y artropatía psoriásica	Etanercept	Última dosis: sem 3	Embarazo normal/parto normal
Dessinioti et al., 2011 <sup>5</sup>	34	Psoriasis	Adalimumab	Última dosis: sem 5	Embarazo normal/parto: bajo peso al nacer
Andrulonis et al., 2012 <sup>2</sup>	22	Psoriasis pustular recalcitrante y artritis psoriásica	Ustekinumab	Todo el embarazo	Embarazo normal/parto normal
Fotiadou et al., 2012 <sup>9</sup>	35	Psoriasis	Ustekinumab	Última dosis: 4 semanas preconcepción	Aborto espontáneo
Sheeran et al., 2014 <sup>4</sup>	34	Psoriasis recalcitrante	Ustekinumab	Última dosis: semana 4	Embarazo normal/parto normal
Sheeran et al., 2014 <sup>4</sup>	21	Psoriasis	Ustekinumab	Última dosis: semana 2	Embarazo: brote de psoriasis semana 34/parto normal
Offiah et al., 2014 <sup>8</sup>	-	Psoriasis y artritis psoriásica	Infliximab	Todo el embarazo	Embarazo normal/parto: bebe colodión
Rocha et al., 2015 <sup>3</sup>	25	Psoriasis grave	Ustekinumab	Última dosis: 18 días preconcepción	Embarazo normal/parto normal
Alsenaid et al., 2016 <sup>1</sup>	24	Psoriasis/impétigo herpetiforme	Ustekinumab	Última dosis: sem 26	Embarazo normal/parto normal

hipertensión arterial en las primeras visitas al ginecólogo (caso 4) y ciática, eritema nudoso, náuseas, astenia, mareos e infección vaginal (caso 5B). En uno de los casos se realizó una interrupción voluntaria del embarazo en una paciente expuesta a etanercept durante 4 semanas, y con un hijo previo con síndrome de Down (caso 7). En 2 de los casos que llegaron a término se notificaron complicaciones durante el parto como distrés respiratorio en el niño recién nacido (caso 4) y desprendimiento de la bolsa (caso 5B) (tabla 1). No se encontraron anomalías fetales en ningún caso.

En la tabla 2 se presentan los resultados encontrados en la literatura. Se trata de 10 pacientes con psoriasis tratadas con terapia biológica durante la gestación. Seis de estas pacientes recibieron ustekinumab, una de ellas con impétigo herpetiforme fue tratada hasta la semana 26<sup>1</sup>, otra con psoriasis pustular recalcitrante y artritis psoriásica recibió tratamiento prácticamente durante todo el embarazo<sup>2</sup>, y las 4 restantes recibieron ustekinumab de manera accidental durante las primeras semanas del embarazo<sup>3,4</sup>. Una de las pacientes fue tratada con adalimumab<sup>5</sup> y otra con etanercept<sup>6</sup> durante las primeras semanas, y las 2 pacientes tratadas con infliximab<sup>7,8</sup> lo hicieron de manera programada durante todo el embarazo. Todas ellas, excepto 2, una paciente con un aborto espontáneo<sup>9</sup> y otra con un bebé colodión<sup>8</sup>, presentaron embarazo y parto normales.

Existe un gran número de publicaciones de pacientes embarazadas con artritis psoriásica, artritis reumatoide y enfermedad de Crohn tratadas con biológicos. Sin embargo, hasta la fecha no se han descrito en la literatura series de casos o revisiones de pacientes con psoriasis tratadas con terapia biológica. La extrapolación de los resultados obtenidos en los estudios previos a las pacientes con psoriasis

no parece del todo adecuada, ya que las características, comorbilidades e idiosincrasia de las mismas son diferentes.

En el año 2009 se publicó una revisión<sup>10</sup> en la que se analizaban los casos de anomalías congénitas notificadas a la FDA en niños nacidos de madres que habían recibido infliximab, etanercept o adalimumab durante el embarazo, independientemente de la enfermedad de base. De 120.000 reacciones adversas notificadas relacionadas con estos 3 fármacos se encontraron 41 casos de niños nacidos con anomalías congénitas. La principal limitación del estudio es que no permitía obtener incidencias, ya que se conocía el numerador (casos notificados), pero no el denominador (población total de mujeres embarazadas expuestas).

Los resultados obtenidos en esta revisión indican un probable bajo riesgo de complicaciones en aquellas mujeres expuestas a fármacos biológicos durante el embarazo, por lo que el estudio puede resultar tranquilizador para las mujeres expuestas accidentalmente. La decisión de utilizar este tipo de terapia durante la gestación debería realizarse valorando adecuadamente cada caso y evaluando la relación beneficio-riesgo, es decir, el equilibrio entre la importancia del mantenimiento de un adecuado control de la enfermedad y el riesgo potencial de daño fetal.

### Financiación

BIOBADADERM recibe financiación de la Academia Española de Dermatología y Venereología, de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y de la industria farmacéutica (Abbott, Merck-Schering Plough y Pfizer-Wyeth). Los laboratorios colaboradores aportan cantidades similares

y no participan en el análisis ni en la interpretación de los resultados.

### Conflicto de intereses

A. Nuño-González ha participado en ponencias para Janssen Cilag, Roche e IFC Cantabria.

F. Vanaclocha ha participado en ponencias para Abbott, Pfizer, MSD y Janssen.

E. Daudén ha realizado las siguientes actividades: miembro de Advisory Board, consultor, recepción de becas, apoyo a la investigación, participación en ensayos clínicos, honorarios por impartir ponencias con las siguientes compañías farmacéuticas: Abbvie/Abbott, Amgen, Janssen Cilag, Leo Pharma, Novartis, Pfizer, MSD-Schering-Plough, Celgene y Lilly.

M. Alsina ha participado como consultora para Pfizer, Abbvie, Janssen y MSD.

B. Pérez-Zafrilla ha participado como ponente para Pfizer-Wyeth.

I. Belinchón ha participado como consultora de Pfizer-Wyeth; Janssen Pharmaceuticals Inc, MSD, Almirall SA y Leo-Pharma, y como ponente para AbbVie, Pfizer-Wyeth, Janssen Pharmaceuticals Inc y MSD.

J. Sánchez-Carazo ha participado como consultor para AbbVie Laboratories, Janssen Pharmaceuticals Inc, MSD y Pfizer-Wyeth.

El resto de los autores declara no tener conflicto de intereses.

### Agradecimientos

A todos los participantes que colaboran en el registro Biobadaderm.

### Anexo 1. Grupo de estudio BIOBADADERM

Gregorio Carretero, Carlos Ferrandiz, José Manuel Carras-cosa, Raquel Rivera, Francisco José Gómez García, Pablo de la Cueva, Enrique Herrera, José Luis López Estebanz, Mercè Alsina, José Luis Sánchez Carazo y Marta Ferrán.

### Bibliografía

1. Alsenaid A, Prinz JC. Inadvertent pregnancy during ustekinumab therapy in a patient with plaque psoriasis and impetigo herpetiformis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016;30:488–90.
2. Androlonis R, Ferris LK. Treatment of severe psoriasis with ustekinumab during pregnancy. *J Drugs Dermatol.* 2012;11:1240.
3. 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.

4. Sheeran C, Nicolopoulos J. Pregnancy outcomes of two patients exposed to ustekinumab in the first trimester. *Australas J Dermatol.* 2014;55:235–6.
5. Dessinioti C, Stefanaki I, Stratigos AJ, Kostaki M, Katsambas A, Antoniou C. Pregnancy during adalimumab use for psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011;25:738–9.
6. Borrego L. Etanercept in pregnancy and breast-feeding. *Actas Dermosifiliogr.* 2010;101 Suppl 1:97–101.
7. Puig L, Barco D, Alomar A. Treatment of psoriasis with anti-TNF drugs during pregnancy: Case report and review of the literature. *Dermatology.* 2010;220:71–6.
8. Offiah M, Brodell RT, Campbell LR, Wyatt JP. Collodion-like membrane in a newborn exposed to infliximab. *J Am Acad Dermatol.* 2014;71:e22–3.
9. Fotiadou C, Lazaridou E, Sotiriou E, Ioannides D. Spontaneous abortion during ustekinumab therapy. *J Dermatol Case Rep.* 2012;6:105–7.
10. 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.

B. Echeverría-García<sup>a</sup>, A. Nuño-González<sup>b</sup>, E. Daudén<sup>c</sup>, F. Vanaclocha<sup>d</sup>, R. Torrado<sup>e</sup>, I. Belinchón<sup>f</sup>, B. Pérez-Zafrilla<sup>g,h,\*</sup> y Grupo de estudio BIOBADADERM<sup>◇</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Dermatología, Hospital Universitario de Fuenlabrada, Madrid, España

<sup>b</sup> Servicio de Dermatología, Hospital Universitario Rey Juan Carlos, Madrid, España

<sup>c</sup> Servicio de Dermatología IIS-IP, Hospital Universitario La Princesa, Madrid, España

<sup>d</sup> Servicio de Dermatología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

<sup>e</sup> Servicio de Dermatología, Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín, Las Palmas de Gran Canaria, España

<sup>f</sup> Servicio de Dermatología, Hospital General Universitario de Alicante, Alicante, España

<sup>g</sup> Unidad de Investigación, Fundación Academia Española de Dermatología y Venereología, Madrid, España

<sup>h</sup> Unidad de Investigación, Gerencia de Atención Integrada de Albacete, Albacete, España

\* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: [beatrizpzafrilla@gmail.com](mailto:beatrizpzafrilla@gmail.com), [bperez@sescam.jccm.es](mailto:bperez@sescam.jccm.es) (B. Pérez-Zafrilla).

◇ Los nombres de los miembros del Grupo de estudio BIOBADADERM se relacionan en el [anexo 1](#).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2016.09.004>

0001-7310/

© 2016 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.