

TRATAMIENTO DE LA ARTRITIS REUMATOIDE EN EL EMBARAZO

Dr. Alejandro González Álvarez¹ / Dra. Irene Navarro Pardo¹ / Dra. M^a Pilar Aibar Abad¹ / Dña. Pilar Folgado Carratalá²

¹ Facultativo Especialista en Farmacia Hospitalaria. Hospital Obispo Polanco. Teruel

² Diplomada en Enfermería. Servicio de Medicina Interna. Hospital Obispo Polanco. Teruel

RESUMEN

La artritis reumatoide afecta a mujeres durante su edad fértil, preocupando especialmente los resultados que se puedan obtener en el embarazo y la seguridad de las terapias empleadas. El objetivo de este estudio fue evaluar los riesgos asociados al uso de fármacos inhibidores del factor de necrosis tumoral (anti-TNF) en el embarazo, incluyendo defectos congénitos según la literatura publicada.

Se revisaron estudios publicados en bases de datos on-line y resúmenes de congresos sobre efectos adversos durante el embarazo, defectos congénitos, embarazos pretérmino y bajo peso al nacer. La prevalencia de defectos congénitos se comparó con los registros de población general.

La terapia anti-TNF no incrementó el riesgo de efectos adversos durante el embarazo ni ningún otro ítem estudiado comparado con la población control. Estos datos ofrecen información útil a los clínicos y mujeres en edad fértil sobre el perfil de seguridad de los fármacos anti-TNF durante el embarazo en patologías inflamatorias.

PALABRAS CLAVE

muerte súbita, miocardiopatía hipertrófica, origen anómalo arterias coronarias, miocardiopatía arritmogénica.

TREATMENT OF RHEUMATOID ARTHRITIS IN PREGNANCY

ABSTRACT

Rheumatoid Arthritis commonly affects women during their reproductive years, leading to concerns regarding pregnancy outcomes and therapeutic safety. The aim of this study was to assess the risks associated with anti-tumour necrosis factor α (anti-TNF α) therapy for pregnancy outcomes, including rates of congenital abnormality, based on published studies.

Published studies were screened from on-line databases and international meeting abstracts. A meta-analysis was performed for adverse pregnancy outcomes, congenital abnormalities, preterm birth and low birth weight. The prevalence of congenital abnormalities was compared with whole-population pooled registry data.

Anti-TNF α therapy does not increase the risk of pregnancy outcomes compared with disease-matched controls. These findings may offer some reassurance for women and physicians regarding the safety profile of anti-TNF α during pregnancy in inflammatory diseases.

KEYWORDS

Biologics; congenital abnormalities; rheumatoid Arthritis

INTRODUCCIÓN

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune sistémica de carácter inflamatorio y crónico, que si no recibe un tratamiento adecuado habitualmente evoluciona a destrucción articular y alteración funcional e incrementa la mortalidad¹. Por ello la instauración precoz del tratamiento apropiado conlleva una disminución del impacto de la enfermedad cambiando su pronóstico. Presenta una prevalencia cercana al 1% en adultos, que aumenta con la edad, existiendo un predominio en mujeres con respecto a los hombres².

En opinión de los expertos se hace necesario insistir en la planificación del embarazo a todos los pacientes en edad fértil, hombres y mujeres, y ofrecer consejo preconcepcional cuando sea preciso con aspectos a tratar como: impacto de la enfermedad, impacto del tratamiento en la fertilidad, uso de contraceptivos, impacto de la enfermedad en la gestación y de la gestación en la enfermedad, medidas en el puerperio y lactancia o riesgos en el recién nacido por el tratamiento.

Las enfermedades autoinmunes como el lupus eritematoso sistémico (LES), la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) y la AR afectan especialmente a mujeres en edad fértil³, así el tratamiento de estas patologías en mujeres durante el embarazo es un aspecto importante y que supone un reto terapéutico para el reumatólogo. La idea preconcebida de que estas patologías suponen un obstáculo insalvable a la hora de plantear el embarazo está actualmente obsoleta.

No obstante, pueden presentarse complicaciones durante el embarazo, incluso graves, tanto para la madre como para el feto. Los posibles beneficios y riesgos para ambos por el uso de medicación para controlar la actividad inflamatoria evitando la progresión de la lesión estructural articular, dependen del contexto clínico y pueden estar influenciados por la edad gestacional y otros factores. Finalmente, destacar que el no tratamiento o una patología mal controlada puede suponer también un riesgo para la madre y el futuro hijo.

Las enfermedades inflamatorias articulares y en concreto la AR son causa de sub-

infertilidad⁴. Se han constatado menores tasas de natalidad, un mayor tiempo hasta la concepción que en la población general y un mayor uso de técnicas de reproducción asistida. Brouwer et al⁵, en su estudio constataron que el tiempo hasta la concepción de las mujeres con AR con respecto a la población general era superior en diversos factores tales como la edad (hazard ratio HR=0.96, IC95% 0.92 a 1.00 por cada año de edad), la nuliparidad (HR=0.52, IC95% 0.38 a 0.70), la actividad inflamatoria (HR=0.81, IC95% 0.71 a 0.93) por cada punto en la escala Disease Activity Score en 28 articulaciones (DAS28), el uso de prednisona a dosis superiores a 7.5mg (HR=0.61, IC95% 0.45 a 0.83) y antiinflamatorios no esteroideos (AINES) previos a la concepción (HR=0.66, IC95% 0.46 a 0.94). Otros factores como la duración de la enfermedad, fumar, factor reumatoide (FR) positivo, anticuerpos frente a proteínas citrulinadas (ACPA), uso de sulfasalazina (SSZ) y el uso previo de metotrexato (MTX) parecían no influir en el tiempo hasta la concepción.

Determinados fármacos utilizados en reumatología pueden afectar a la fertilidad. Los AINES, por la inhibición de prostaglandinas, pueden afectar a la implantación y ovulación en las mujeres. En el hombre, por otro lado, existe riesgo de oligo/azoospermia por el uso de sulfasalazina⁶. Finalmente, el uso de ciclofosfámido puede precisar un manejo especial por provocar esterilidad potencialmente irreversible en ambos sexos.

Durante el embarazo existe una adaptación fisiológica del sistema inmunitario materno con el fin de lograr una tolerancia hacia los antígenos paternos expresados en las células fetales y evitar el rechazo al feto. Se produce un cambio de polarización de la respuesta T-helper (Th) que potencia la respuesta Th2 humoral mientras inhibe la respuesta Th1 de la inmunidad celular⁷. Existe por otro lado una reducción de las células natural killer (NK) periféricas y bajos niveles de interferón gamma⁸.

El conjunto de cambios inmunológicos durante el embarazo, favoreciendo la actividad Th2, podría explicar por qué determinadas enfermedades autoinmunes como la AR, en las que intervienen citoquinas de tipo Th1, tienden a mejorar durante la gestación⁹.

Originales

Aproximadamente el 70% de las pacientes con AR presentan una mejora durante el embarazo¹⁰. Teniendo en cuenta que la AR se asocia a un mayor riesgo de preeclampsia, cesáreas y bajo peso del recién nacido, un aspecto fundamental a la hora de planificar el embarazo es conseguir que la paciente esté en remisión (o la mínima actividad posible) con fármacos no teratogénos, al menos, 6-12 meses antes de la concepción¹¹.

Existen algunos factores como el FR, ACPA o antígenos leucocitarios humanos (HLA clase II), que también están relacionados con la mejora de la actividad que presentan las pacientes en este periodo. En su estudio, de Man ya et al¹², sugerían que la carencia de FR y ACPA estaba relacionada con una mayor probabilidad de mejora durante el embarazo que si se presentaba uno o ambos factores.

Sin embargo, no todos los estudios muestran esta tendencia hacia una mejora de la misma, ya que en un estudio¹³ en el que se incluyeron a 140 mujeres embarazadas con AR y en las que se evaluó su grado de discapacidad mediante el cuestionario Health Assessment Questionnaire (HAQ) mostraron mínimas mejoras de la actividad, aunque estos datos según indicaban los autores debían interpretarse con cuidado ya que el mismo embarazo podía influir en la valoración HAQ.

Finalmente, durante el posparto inmediato se han reportado empeoramientos de la actividad clínica cercanos al 69% de las pacientes, normalmente dentro de los tres siguientes meses y sobretodo en el primer embarazo.

METODOLOGÍA

Se realizó una revisión de la literatura publicada en el periodo comprendido desde 1 de enero de 2003 hasta 30 de junio de 2019 en las bases de datos Medline, Embase, Scopus y Cochrane Library. Los términos de búsqueda (términos MeSH) incluyeron: artritis reumatoide, embarazo, defectos al nacer, defectos congénitos, malformaciones congénitas, fármacos biológicos, fármacos anti-TNF, nacimiento pretérmino, bajo peso al nacer.

Se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados, estudios observacionales y series de casos

que evaluaban resultados en el embarazo de mujeres afectadas de enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoide. Los fármacos utilizados en dichos estudios fueron anti-TNF tales como infliximab (IFX), adalimumab (ADA), etanercept (ETN), golimumab (GO) y certolizumab pegol (CZP). Sólo los estudios que incluían comparaciones con grupo control fueron incluidos en el análisis. La variable principal del estudio fue la tasa de efectos adversos durante el embarazo, así como variables secundarias como: defectos congénitos, embarazos pretérmino y bajo peso al nacer.

Los estudios que sólo aportaron datos sobre el grupo de pacientes afectados de artritis reumatoide, así como aquellos en los que no fue posible extraer los datos para el estudio fueron excluidos. Case reports, series de casos sin grupo control, revisiones, cartas al editor, comentarios fueron también excluidos.

RESULTADOS

TERAPIA BIOLÓGICA

La información publicada respecto al uso de terapia biológica durante la gestación es escasa y se basa en estudios retrospectivos y observacionales, ya que, por cuestiones éticas, no se pueden llevar a cabo ensayos clínicos sobre la seguridad de estos fármacos durante el embarazo. Aunque se han llevado a cabo estudios en animales, los resultados no siempre permiten predecir la respuesta en humanos, y no garantizan la seguridad del producto debido a diferencias interespecíficas que podrían deberse, entre otros factores, al diferente metabolismo del fármaco.

Estos agentes, en su mayoría son clasificados por la FDA dentro de la categoría B, es decir, existen estudios en animales donde no se ha evidenciado riesgo, pero no existen estudios adecuados en embarazadas, por tanto se acepta su uso durante el embarazo.

Como regla general se debe discontinuar el tratamiento antes de buscar la gestación (ETN 3 semanas, IFX 6 meses, ADA 5 meses), aunque con la información disponible hasta la fecha, su uso en el embarazo sería una posibilidad a valorar. En un meta-análisis publicado por Narula et al¹⁴, que incluyó un total de 1216 pacientes

Originales

embarazadas en tratamiento con inhibidores del factor de necrosis tumoral (anti-TNF), la variable principal del estudio (presencia de efectos adversos durante el embarazo) no mostró diferencias significativas entre aquellas mujeres que llevaron tratamiento biológico y los controles a las que no les fue administrado (OR 1.00; IC95% 0.72 a 1.41). Tampoco se observó diferencias en el porcentaje de abortos, malformaciones congénitas o bajo peso al nacer entre grupos. Así, el estudio concluyó que el uso de estos fármacos podría ser una terapia relativamente segura durante el embarazo.

En relación a ello, si fuera necesario utilizar un fármaco biológico en el embarazo, hay que tener en cuenta que no se podrá vacunar al recién nacido con virus vivos durante los 6-7 primeros meses de vida (hasta que los niveles del fármaco en el suero del niño sean indetectables). Por el momento se desconocen las consecuencias a largo plazo que pudiera tener la exposición fetal a la terapia biológica en el sistema inmune del neonato.

Recientemente, en 2017 Esteve-Solé et al¹⁵, llevaron a cabo un estudio para valorar la posible afectación sobre el desarrollo del sistema inmune en los niños expuestos de forma intrauterina a fármacos anti-TNF. Aunque presentaba ciertas limitaciones como el reducido número de pacientes, el estudio mostró cambios en el sistema inmune de los neonatos. Se estableció la hipótesis de que el descenso observado en los linfocitos T reguladores podrían facilitar alteraciones de hipersensibilidad o defectos en la vía IL-12/IFN- γ poniendo al niño en riesgo de infecciones intracelulares.

Por último, un aspecto fundamental a tener en cuenta con estas terapias biológicas es la información disponible en literatura científica sobre su capacidad de paso transplacentario que puede marcar en mayor o menor grado la exposición del feto y los efectos a mayor plazo del futuro recién nacido.

Paso transplacentario de anticuerpos monoclonales

Aunque el mecanismo de transferencia de inmunoglobulinas maternas IgG a través de las distintas barreras anatómicas de la placenta no está completamente descrito, si parecen mos-

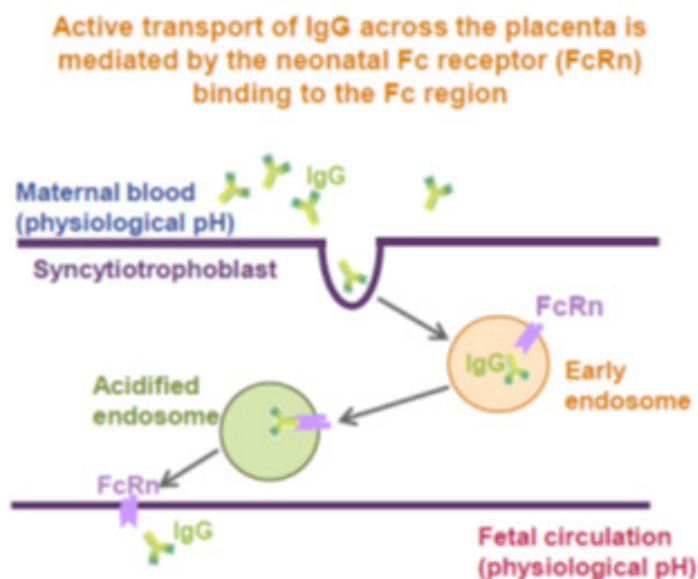


Fig. 1. Paso transplacentario de IgG al feto¹⁶.

trar algunos estudios recientes el papel importante de los receptores Fc neonatales (FcRn). Estas inmunoglobulinas maternas, fundamentalmente la subclase IgG1, alcanzan la circulación fetal por este mecanismo de transporte mediado por receptores para dotar al futuro recién nacido de inmunidad. Por su parte, los anticuerpos monoclonales IgG no atraviesan la barrera placentaria en el primer trimestre (período donde tiene lugar la organogénesis), sino que comienzan a pasar cuando en el neonato se expresa FcRn al final del segundo trimestre, yendo en aumento en el tercero (Fig. 1).

La medida del paso transplacentario de 4 anti-TNF como ADA, ETN, IFX y CZP en modelos humanos ex vivo y en pacientes mostraron diferencias entre ellos. IFX, ADA y ETN mostraron unión al FcRn y fueron activamente transportados a través de las membranas celulares alcanzando la circulación fetal. Si es cierto que tanto ETN como CZP presentaron un bajo paso transplacentario, el primero debido a su baja afinidad para unirse a FcRn, y el segundo por carecer de región Fc, ello podría conferirles a ambos un mejor perfil de seguridad (Fig. 2)¹⁷. Así, en los modelos de perfusión ex vivo no se observaron medidas de transferencia de CZP desde la circulación materna a la circulación fetal en 5 de 6 placentas.

En pacientes tratados con ADA o IFX, se observó paso transplacentario detectándose

incluso en sangre de los recién nacidos hasta 6 meses después de su nacimiento. Los niveles en neonatos de ambos fármacos el día del nacimiento fueron en todos los casos superiores a los niveles en la madre, por lo que de forma individual y en casos muy justificados (gran actividad de la enfermedad) de forma consensuada se podrá valorar su mantenimiento hasta el final del embarazo. A diferencia de esto, los niveles de CZP en neonatos fueron siempre mucho menores que los maternos (tan solo el mayor valor registrado fue del 24,4% del nivel materno en sangre fetal), y a menudo por debajo del límite de cuantificación de la técnica analítica utilizada ($<0.41 \mu\text{g/ml}$)¹⁸.

DISCUSIÓN

Agentes biológicos dirigidos contra el factor de necrosis tumoral alfa

Adalimumab. Categoría B

Los datos publicados en la literatura provienen de gestantes diagnosticadas de AR y EII. Los registros de cohortes prospectivos de los que se tiene información hasta la fecha (registro OTIS específico para pacientes con AR embarazadas), no indicaron un aumento en la tasa de malformaciones en el recién nacido entre mujeres afectadas de estas patologías y tratadas con adalimumab y no tratadas, ni de otras variables secundarias recogidas como: abortos espontáneos, defectos congénitos menores, parto prematuro, bajo peso al nacer e infecciones graves u oportunistas, y no se notificaron nacimientos de niños muertos o neoplasias malignas. Sin embargo, la interpretación de los datos debe ser cuidadosa debido a las limitaciones metodológicas de estos estudios, incluyendo los tamaños muestrales y el diseño no aleatorizado por consideraciones éticas.

Certolizumab pegol. Categoría B

Como hemos comentado anteriormente, debido a la ausencia de región Fc de este fármaco, ya que no se trata de una inmunoglobulina completa, sino de una fracción Fab-pegilada (con dos moléculas de polietilenglicol), no existe la posibilidad de su unión a los receptores FcRn para su transferencia placentaria activa entre la madre y el feto, sugiriendo que el mínimo paso que pueda experimentar este fármaco se

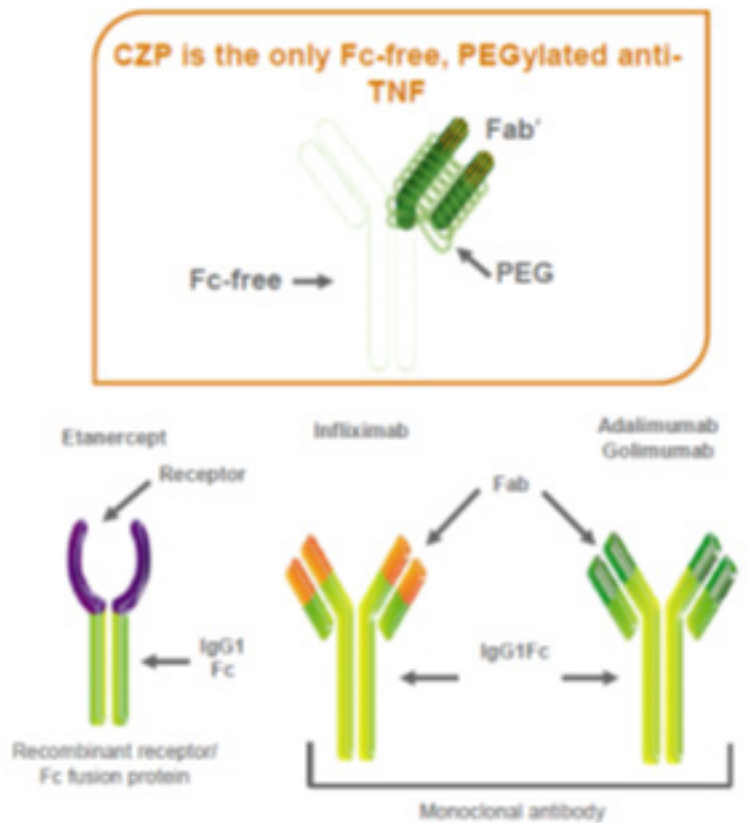


Fig. 2. Diferencias entre los fármacos anti-TNF que condicionan su paso transplacentario.

debe más a un paso por difusión pasiva que a una transferencia activa. Estos datos fueron publicados en el estudio CRIB¹⁹, un estudio prospectivo, multicéntrico, en donde se evaluó las características farmacocinéticas del paso transplacentario entre madre e hijo, y por el cual se modificó la ficha técnica del fármaco en cuanto a sus recomendaciones en el embarazo. En dicho estudio, de los 14 recién nacidos analizados, en 13 los niveles de CZP fueron indetectables al nacimiento ($<0.032 \mu\text{g/ml}$) y sólo uno presentó mínimos niveles de CZP ($<0.042 \mu\text{g/ml}$), siendo el ratio de niveles en plasma recién nacido/madre 0.0009 y el intervalo terapéutico medio alcanzado en las madres 24.4 (5.0-49.4 $\mu\text{g/ml}$).

Infliximab. Categoría B

La mayor parte de los datos publicados sobre el uso de IFX en mujeres gestantes se refieren a pacientes afectadas de EII. En ellas la supresión de la terapia puede originar una elevada tasa de recaída y por ello la mayor parte de las guías clínicas recomiendan el mantenimiento de la terapia a lo largo de la mayor parte del embarazo. El registro PIANO²⁰, un estudio prospectivo que incluyó más de 1000 mujeres

Originales

embarazadas con EII, no mostró un incremento en el riesgo de malformaciones congénitas entre los grupos observados (mujeres no expuestas a tratamiento, aquellas que fueron tratadas con un agente inmunomodulador o un agente biológico y aquellas que recibieron la combinación de un agente inmunomodulador más agente biológico). Si se observó, que el grupo de mujeres tratadas con la combinación de agente inmunomodulador y biológico, los niños nacidos de estas madres experimentaron un aumento significativo de infecciones durante el primer año de vida (OR 1.35; IC95% 1.01 a 1.80).

Otro estudio publicado de 2013, en una serie de 31 mujeres embarazadas de las cuales 11 recibieron tratamiento con IFX para el tratamiento de la EII, mostró datos similares confirmando que IFX podría usarse desde la concepción hasta el segundo trimestre de embarazo con aparente seguridad para el feto²¹.

Finalmente, Shihab et al²² en un meta-análisis reciente que incluyó a 1242 pacientes, de las cuales 482 fueron tratadas con anti-TNF (ADA, IFX y CZP), concluyó que la terapia con estas moléculas no se asociaba con malformaciones congénitas, nacimientos pretérmino o bajo peso al nacer de los recién nacidos. Sin embargo, también se remarcaba que estos resultados debían tomarse con cautela debido a las limitaciones en la elaboración de dicho meta-análisis por la calidad de los estudios seleccionados (estudios observacionales prospectivos y retrospectivos basados en cuestionarios).

Etanercept. Categoría B

Recientemente en su ficha técnica se comenta un estudio observacional que mostró una mayor tasa de defectos congénitos importantes en mujeres embarazadas expuestas a ETN durante el primer trimestre de embarazo frente a aquellas en las que no existió exposición a ETN ni otros anti-TNF (OR 2.4; IC95% 1 a 5.5). Debido a los limitados datos disponibles, las mujeres en edad fértil deben considerar el uso de métodos anticonceptivos adecuados para evitar el embarazo durante el tratamiento con ETN y hasta 3 semanas después de interrumpir el tratamiento.

Golimumab. Categoría B

No se recomienda durante el embarazo, solo si es estrictamente necesario y se carece de tratamientos alternativos. Los estudios en animales no muestran efectos dañinos directos o indirectos sobre el embarazo, desarrollo embrional/fetal, parto o desarrollo posnatal.

Otras terapias biológicas

Rituximab. Categoría C

El fármaco puede atravesar la barrera placentaria en el segundo y tercer trimestre y provocar una depleción transitoria de linfocitos B en el feto o recién nacido, aumentando el riesgo de infección, pero se desconoce el riesgo a más largo plazo en el sistema inmune de los recién nacidos. Si no se suspendió previo a la concepción, se recomienda hacerlo con la confirmación del embarazo.

Otros

No hay datos suficientes sobre anakinra, abatacept o tocilizumab. Por ello se recomienda suspender estos tratamientos tan pronto se conozca el embarazo si no se hizo previo a la concepción.

Como conclusión según los expertos en el caso de pacientes con AR que estén embarazadas y que precisen terapia biológica se podrá administrar CZP. Recientemente el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la European Medicines Agency (EMA) ha aprobado el uso de ADA en estas situaciones, pero dado que los estudios muestran un paso transplacentario al feto y se desconocen sus posibles riesgos a largo plazo, la mayor parte de los expertos recomiendan el uso preferente de CZP en estas circunstancias.

FINANCIACIÓN Y DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no haber recibido financiación para la realización de este estudio y no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Firestein GS, Budd, R., Gabriel, S. E., McInnes, I. B., & O'Dell, J. R. Kelley and Firestein's Textbook of Rheumatology E-Book. 2016. Elsevier Health Sciences.
2. Carbonell J, Cobo T, Balsa A, et al. The incidence of rheumatoid arthritis in Spain: results from a nationwide primary care registry. *Rheumatology (Oxford)*. 2008; 47(7): 1088–92.
3. Dugowson CE, Koepsell TD, Voigt LF, et al. Rheumatoid arthritis in women. Incidence rates in group health cooperative, Seattle, Washington, 1987-1989. *Arthritis Rheum* 1991; 34:1502.
4. Wallenius M, Skomsvoll JF, Irgens LM, et al. Fertility in women with chronic inflammatory arthritides. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50:1162–7.
5. Brouwer J, Hazes JM, Laven JS, et al. Fertility in women with rheumatoid arthritis: Influence of disease activity and medication. *Ann Rheum Dis*. 2014;74:1836–41.
6. 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.
7. Doria A, Iaccarino L, Arienti S, et al. Th2 immune deviation induced by pregnancy: The two faces of autoimmune rheumatic diseases. *Reprod Toxicol*. 2006;22:234–241.
8. Dekel N, Gnainsky Y, Granot I, et al. Inflammation and implantation. *Am J Reprod Immunol* 2010; 63:17.
9. Boyd A, Morris L, Phillips Ch, et al. Psoriasis and pregnancy: Hormone and immune system interaction. *Int J Dermatol*. 1996;35:169-172.
10. Ostensen M, Villiger PM. The remission of rheumatoid arthritis during pregnancy. *Semin Immunopathol*. 2007;29(2):185-91.
11. Lin HC, Chen SF, Lin HC, et al. Increased risk of adverse pregnancy outcomes in women with rheumatoid arthritis: a nationwide population-based study. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(4):715-7.
12. de Man YA, Bakker-Jonges LE, Goorbergh CM, et al. Women with rheumatoid arthritis negative for anti-cyclic citrullinated peptide and rheumatoid factor are more likely to improve during pregnancy, whereas in autoantibody-positive women autoantibody levels are not influenced by pregnancy. *Ann Rheum Dis* 2010; 69:420.
13. de Man YA, Hazes JM, van de Geijn FE, et al. Measuring disease activity and functionality during pregnancy in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2007; 57:716.
14. Narula N, Al-Dabbagh R, Dhillon A, et al. Anti-TNF α therapies are safe during pregnancy in women with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis* 2014;20:1862–9.
15. Esteve-Solé A, Deyà-Martínez À, Teixidó I, et al. Immunological Changes in Blood of Newborns Exposed to Anti-TNF- α during Pregnancy. *Front Immunol*. 2017; 8:1123.
16. Roopenian D, Akilesh S. FcRn: the neonatal Fc receptor comes of age. *Nat Rev Immunol*. 2007;7:715–725.
17. Hassid B, Mahadevan U. The use of biologic therapy in pregnancy: a gastroenterologist's perspective. *Curr Opin Rheumatol* 2014 May;26(3):347–53.
18. Mahadevan U, Wolf DC, Dubinsky M, et al. Placental transfer of anti-tumor necrosis factor agents in pregnant patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013 Mar;11(3):286–92.
19. Mariette X, Förger F, Abraham B, et al. Lack of placental transfer of certolizumab pegol during pregnancy: results from CRIB, a prospective, post-marketing, pharmacokinetic study. *Ann Rheum Dis*. 2018 Feb;77(2):228-233.
20. Mahadevan U, Martin C, Sandler RS, et al. PIANO: a 1000 patient prospective registry of pregnancy outcomes in women with IBD exposed to immunomodulators and biologic therapy (abstr). *Gastroenterologist* 2012;142:S-149.
21. Mahadevan U, Wolf DC, Dubinsky M, et al. Placental transfer of anti-tumor necrosis factor agents in pregnant patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:286–92.
22. Shihab Z, Yeomans N, Cruz P. Anti-tumor necrosis factor α therapies and inflammatory bowel disease pregnancy outcomes: a meta-analysis. *J Crohns Colitis*. 2016;10:979-88.