



FACULTADE DE MEDICINA
E ODONTOLOXÍA

Trabajo de Fin
de Grado

Evolución de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) y del embarazo en pacientes con terapéutica avanzada en la unidad de EII del CHUAC

Evolución da enfermidade inflamatoria intestinal (EII) e do embarazo en pacientes con terapéutica avanzada na unidade de EII do CHUAC

Evolution of inflammatory bowel disease (IBD) and pregnancy in patients receiving advanced therapy in the IBD unit of CHUAC.

Autora: Cristina Pardal Lampón

Tutor: Manuel Benjamín Delgado Blanco

Cotutora: María Teresa Diz-Lois Palomares

Departamento: Psiquiatría, Radiología, Salud Pública, Enfermería y Medicina

Curso académico: 2023-2024

Junio 2024

Trabajo de Fin de Grado presentado en la Facultad de Medicina y Odontología de la Universidad de Santiago de Compostela para la obtención del Grado en Medicina

AGRADECIMIENTOS

A mi madre, Rocío, por haberme inculcado que lo que merece la pena en la vida no está libre de esfuerzo y dedicación.

A mi padre, Andrés, por habernos entendido en momentos difíciles para ambos, cuando empezó este camino.

A mi tía Isa, por haber sido mi pilar de apoyo este último curso; por ser como una madre.

A mis abuelos y el resto de mi familia, por estar ahí siempre.

A mis amigos y compañeros de profesión, por haber hecho este camino más fácil.

A mi tutor y cotutora, por guiarme en la realización de este trabajo.

A los pacientes, por haberme permitido formar parte de sus vidas, por enseñarme más que los libros.

A Lucas, por haber estado al pie del cañón estos 6 años, por compartir la pasión por la medicina, por hacerme feliz.

A la medicina por ser mi vocación. Por las ganas con las que empiezo.

Siempre agradecida,

Cristina

RESUMEN

Introducción. La EII incluye afecciones inflamatorias crónicas del intestino de causa desconocida, como la enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerosa (CU). Su incidencia está en aumento. Se diagnostican con endoscopia y biopsia, diferenciando ambos cuadros por un conjunto de factores. El tratamiento agrupa antiinflamatorios, inmunosupresores y fármacos biológicos; que se utilizan en tratamientos normalmente escalonados. Las mujeres con EII tienen una fertilidad similar a la población general, pero pueden enfrentar riesgos adicionales durante el embarazo.

Objetivo. Analizar prospectivamente una cohorte de paciente con EII y embarazo seguidas en el HUAC e identificar posibles complicaciones del embarazo, de la EII y de los recién nacidos.

Métodos. Este estudio prospectivo observacional se centra en la actividad de la unidad de EII del HUAC, utilizando datos del registro DUMBO. Se recopilarán datos epidemiológicos, se realizará un análisis descriptivo de las variables cuantitativas usando Excel y un análisis comparativo usando Chi Cuadrado o el Test Exacto de Fisher para variables cualitativas.

Resultados. Se han recogido 10 casos de CU y 21 de EC. Hubo 12 casos de cambio de tratamiento, principalmente entre el 2º y el 3º trimestre (30% de recaídas). Se informó de 6 complicaciones durante el embarazo y otras 6 complicaciones de los recién nacidos. Hubo menos recaídas en el grupo a tratamiento con inmunosupresores o biológicos frente a otras terapias. No se observaron diferencias entre EC y CU.

Conclusión. Los resultados de este estudio son consistentes con otros hallazgos internacionales. Aunque la EII presenta desafíos durante el embarazo, un manejo adecuado y atención multidisciplinaria pueden conducir a resultados positivos tanto para la madre como para el feto.

RESUMO

Introdución. A EII inclúe afeccións inflamatorias crónicas do intestino de causa descoñecida, como a enfermidade de Crohn (EC) e a colite ulcerosa (CU). A súa incidencia está en aumento. Diagnostícanse con endoscopia e biopsia, diferenciando ambos cadros por un conxunto de factores. O tratamento agrupa antiinflamatorios, inmunosupresores e fármacos biolóxicos; que se utilizan en tratamentos normalmente escalonados. As mulleres con EII teñen unha fertilidade similar á poboación xeral, pero poden enfrontarse a riscos adicionais durante o embarazo.

Obxectivo. Analizar prospectivamente unha cohorte de pacientes con EII e embarazo seguidas no HUAC e identificar posibles complicacións do embarazo, da EII e dos recém nacidos.

Métodos. Este estudo prospectivo observacional céntrase na actividade da unidade de EII do HUAC, utilizando datos do rexistro DUMBO. Recopílanse datos epidemiolóxicos, realizarase un análise descritivo das variables cuantitativas usando Excel e un análise comparativo usando Chi Cuadrado ou o Test Exacto de Fisher para variables cualitativas.

Resultados. Recolléronse 10 casos de CU e 21 de EC. Houbo 12 casos de cambio de tratamento, principalmente entre o 2º e o 3º trimestre (30% de recaídas). Informouse de 6 complicacións durante o embarazo e outras 6 complicacións dos recém nacidos. Houbo menos recaídas no grupo a tratamento con inmunosupresores ou biolóxicos fronte a outras terapias. Non se observaron diferenzas entre EC e CU.

Conclusión. Os resultados deste estudo son consistentes con outros achados internacionais. Aínda que a EII presenta desafíos durante o embarazo, un manexo adecuado e atención multidisciplinaria poden conducir a resultados positivos tanto para a nai como para o feto.

ABSTRACT

Introduction. IBD includes chronic inflammatory conditions of the intestine of unknown cause, such as Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC). Its incidence is increasing. They are diagnosed with endoscopy and biopsy, differentiating both conditions by a set of factors. Treatment includes anti-inflammatories, immunosuppressants, and biologicals, which are used in typically stepped treatments. Women with IBD have fertility like the general population, but they may face additional risks during pregnancy.

Objective. To prospectively analyze a cohort of patients with IBD and pregnancy followed at HUAC and identify possible complications of pregnancy, IBD, and in newborns.

Methods. This prospective observational study focuses on the activity of the IBD unit at HUAC, using data from the DUMBO registry. Epidemiological data will be collected, a descriptive analysis of quantitative variables will be performed using Excel, and a comparative analysis using Chi-square or Fisher's Exact Test for qualitative variables.

Results. 10 cases of UC and 21 of CD were collected. There were 12 cases of treatment change, mainly between the 2nd and 3rd trimester (30% relapses). 6 complications during pregnancy and another 6 complications of newborns were reported. There were fewer relapses in the group treated with immunosuppressants or biologicals compared to other therapies. No differences were observed between CD and UC.

Conclusion. The results of this study are consistent with other international findings. Although IBD presents challenges during pregnancy, proper management and multidisciplinary care can lead to positive outcomes for both mother and fetus.

ÍNDICE

1.	INTRODUCCIÓN	11
1.1.	LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL	11
1.2.	EPIDEMIOLOGÍA.....	11
1.3.	COLITIS ULCEROSA	12
1.4.	ENFERMEDAD DE CROHN	16
1.5.	TRATAMIENTO	19
1.6.	EL EMBARAZO Y LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL	21
2.	OBJETIVOS.....	24
3.	PACIENTES Y MÉTODOS	25
3.1	ÁMBITO DEL ESTUDIO	25
3.2	PERIODO DEL ESTUDIO.....	25
3.3	TIPO DE ESTUDIO	25
3.4	CRITERIOS DE INCLUSIÓN	25
3.5	BASE DE DATOS.....	25
3.6	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	25
3.7	LIMITACIONES DEL ESTUDIO	26
3.8	ASPECTOS ÉTICO-LEGALES.....	26
3.9	MEMORIA ECONÓMICA	27
4.	RESULTADOS	28
4.1.	RESULTADOS DESCRIPTIVOS	28
4.2.	RESULTADOS COMPARATIVOS	34
5.	DISCUSIÓN	37
5.1.	LIMITACIONES Y FORTALEZAS DEL ESTUDIO	39
6.	CONCLUSIONES	40
7.	BIBLIOGRAFÍA.....	41

1. INTRODUCCIÓN

1.1. LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) agrupa una serie de afecciones intestinales inflamatorias crónicas de causa desconocida. Son de curso crónico, sin tendencia a la curación, cursando en brotes más o menos graves.

La patogenia de la EII no está totalmente clara, pero se sabe que participan una serie de factores genéticos y ambientales que acaban generando una respuesta inmune excesiva, produciendo lesiones de distintas características en el intestino¹.

Las dos principales entidades son la enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerosa (CU), que están claramente diferenciadas, pero que incluso pueden llegar a superponer y compartir características clínicas y patológicas.

1.2. EPIDEMIOLOGÍA

La evolución de la EII sigue al desarrollo de la sociedad, y así es desde el primer caso de EII descrito por Wilks y Moxon en 1859², ya que la evolución de este grupo de enfermedades avanza paralelamente a la revolución industrial del siglo XIX y mantiene su relación directa durante el siglo XX³.

Aunque la EII es más prevalente en los países más desarrollados (prevalencias de entre 0.3% y 0.5%)⁴, nuevas zonas como Asia, Africa y Sudamérica han comunicado un aumento rápido de la incidencia⁵.

Se han postulado muchas teorías para explicar este aumento de la incidencia de la enfermedad³. Se habla de cambios en el perfil de la microbiota (aumentando la proporción de enterobacteriaceae, escherichia coli, fusobacterium, proteus...), cambios de la dieta (comida empaquetada, "fast food", mayor uso de antibióticos en la ganadería, mayor consumo de grasas saturadas y azúcar...), aditivos químicos de la comida (sucralosa, polisorbatos, lecitinas, carboximetilcelulosa...) y la hipótesis de la higiene (el excesivo grado de higiene actual dificulta el acondicionamiento del sistema inmune y genera un aumento de las patologías autoinmunes).

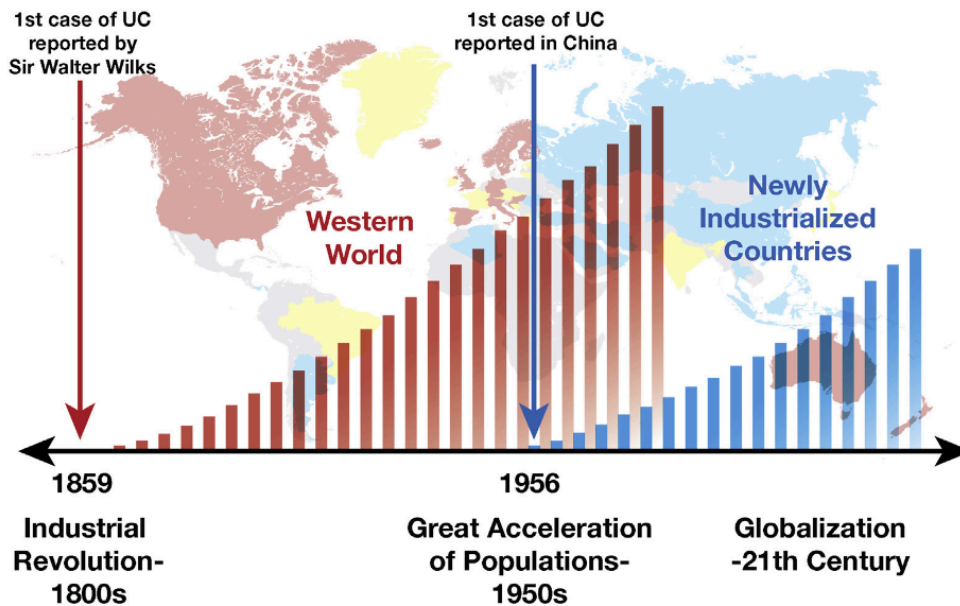


Figura 1. Tendencia de EII en países industrializados desde el siglo XIX y en países recién desarrollados desde el siglo XX (3)

1.3. COLITIS ULCEROSA

La colitis ulcerosa (CU) es una enfermedad inflamatoria crónica caracterizada por la inflamación de la mucosa distal del recto, continuándose con una extensión proximal de la misma. Típicamente cursa en períodos de remisión y de brote, ya que más del 90% de pacientes tendrán una o más recurrencias después del primer ataque⁶ (la recurrencia precoz es signo de peor pronóstico).

1.3.1. DIAGNÓSTICO

La CU se suele diagnosticar inicialmente mediante sigmoidoscopia, buscando confirmación del diagnóstico y estudio de extensión y gravedad mediante la ileocolonoscopia completa.

Esto último asegura el diagnóstico y hace la distinción con la Enfermedad de Crohn, además de ayudar a predecir el comportamiento a futuro y pronóstico del cuadro clínico en nuestro paciente concreto.

Es de especial importancia la información sobre los grados de displasia que pueden encontrarse en las paredes del intestino, por lo que se recomienda tomar dos muestras de biopsia de cinco localizaciones distintas⁷.

Si la histología y la clínica no son típicos, se requiera una evaluación más detallada del resto del intestino, especialmente enfocada a descartar enfermedad de Crohn.

1.3.2. HISTOLOGÍA

No hay un patrón histológico específico de CU. El tejido se caracteriza por presentar una combinación de plasmocitosis, atrofia difusa y distorsión de criptas, irregularidad en la superficie de las vellosidades intestinales y disminución del moco⁸.

El diagnóstico lo da la combinación de este patrón histológico con una clínica y endoscopia compatible.

1.3.3. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

La inflamación de la mucosa se limita al colon, por lo que los síntomas son menos heterogéneos que en la enfermedad de Crohn. La extensión de esta afectación está relacionada con la gravedad de los síntomas⁹.

La manifestación más característica es la diarrea (suele ser postprandial y también puede ser nocturna), producida por el aumento de la velocidad del tránsito debido a la inflamación. Dependiendo de la extensión se producirán unas u otras manifestaciones en las heces, ya que enfermedades más proximales presentarán una diarrea grave de mayor volumen con heces y sangre mezcladas. Cuadros más distales pueden eliminar solo moco teñido de sangre o pequeñas cantidades de sangre fresca, sin constituir una diarrea mucosanguinolenta franca¹⁰.

El sangrado grave se observa hasta en el 10% de los pacientes, y entre el 1-3% presentarán al menos un episodio de hemorragia masiva¹¹. El megacolon tóxico, complicación característica de la enfermedad, se observa en el 15%¹⁰.

Completando el cuadro clínico se encuentran el tenesmo, el dolor abdominal (puede variar ampliamente de intensidad) y los síntomas sistémicos (fatiga, fiebre y pérdida de peso). La aparición de estenosis y estreñimiento debe hacer pensar en procesos malignos, como el cáncer colorrectal¹².

Las manifestaciones extraintestinales pueden darse en la colitis ulcerosa, pero son mucho más frecuentes en la enfermedad de Crohn.

1.3.4. CLASIFICACIÓN

La extensión de la enfermedad es un parámetro pronóstico muy importante, por lo que es importante establecerla desde el principio (aunque sea una clasificación dinámica según la evolución individual de cada paciente), ya que la probabilidad de colectomía depende en gran parte de la extensión de la enfermedad. Según una revisión sistemática, la tasa de colectomía a los 10 años es del 19% en colitis extensa, del 8% en colitis izquierda y del 5% en proctitis¹³. La extensión también se correlaciona con el riesgo de desarrollar cáncer colorrectal¹⁴.

Tabla 1.- Clasificación de Montreal (15) y Paris (16) de la colitis ulcerosa (elaboración propia)

	MONTREAL¹⁵		PARIS¹⁶	
EXTENSIÓN	E1	Proctitis	E1	Proctitis
	E2	Colitis izquierda (distal al ángulo esplénico)	E2	Colitis izquierda (distal al ángulo esplénico)
	E3	Colitis extensa (proximal al ángulo esplénico)	E3	Colitis extensa (distal al ángulo hepático)
			E4	Pancolitis (proximal al ángulo hepático)
GRAVEDAD	S0	Remisión clínica	S0	Nunca grave
	S1	Leve	S1	Alguna vez grave
	S2	Moderada		
	S3	Grave		

La endoscopia puede subestimar la extensión real de la enfermedad, especialmente en CU que cursan de manera asintomática, y esto hay que subsanarlo mediante toma de biopsias.

1.3.5. ESCALAS DE ACTIVIDAD

El Índice de Mayo¹⁷ es el más utilizado para evaluar la clínica de la colitis ulcerosa. Proporciona un valor en una escala numérica entre 0 y 12 según una serie de aspectos

a valorar: frecuencia de deposiciones, sangrado rectal, inflamación de la mucosa según la endoscopia y evaluación global del médico.

Tabla 2.- Índice Mayo de actividad de la colitis ulcerosa (elaboración propia)

	0	1	2	3
Frecuencia deposicional	Normal	1-2/día más que lo normal	3-4/día más que lo normal	5/día más que lo normal
Sangrado rectal	No	Hilos de sangre con las heces en <50% de las veces	Sangre franca mezclada con las heces la mayor parte de las veces	Sangre sin necesidad de heces
Endoscopia	Normal	Eritema leve, disminución del patrón vascular, friabilidad leve	Marcado eritema, desaparición del patrón vascular, friabilidad, erosiones	Sangrado espontáneo, ulceración
Evaluación del médico	Normal	Enf. leve	Enf. moderada	Enf. grave
<i>Actividad de la enfermedad: Leve (3-5), moderada (6-10), grave (11-12)</i>				

El Índice de Severidad Endoscópica de la Colitis Ulcerosa (UCEIS)¹⁸ se ha desarrollado para mejorar la confiabilidad. El Índice Endoscópico Modificado de Mayo¹⁹ es otra medida simple de la actividad endoscópica que se correlaciona bien con la actividad clínica y biológica.

Tabla 3.- Índice endoscópico modificado de Mayo de la colitis ulcerosa (elaboración propia)

	Ascendente	Transverso	Descendente	Sigmoide	Recto
Índice endoscópico Mayo (0-3)	a	b	c	d	e
Extensión máxima en decímetros	ME				

Score extensión modificada (EMS)	$EMS = (a+b+c+d+e) \times ME$
Índice Endoscópico Modificado de Mayo (MMES)	$MMES = EMS / (\text{número de segmentos con score} > 0)$

Estas escalas se ven limitadas al no cuantificar el impacto de la enfermedad en la calidad de vida del paciente; además, pueden presentar dificultades para ser aplicados en un práctica clínica habitual.

1.4. ENFERMEDAD DE CROHN

La Enfermedad de Crohn (EC) es una enfermedad gastrointestinal inflamatoria crónica, que se caracteriza por su variabilidad (de inicio, de ubicación, de clínica...). No hay una definición única de la EC y muchas veces se necesita una constelación de signos y síntomas para llegar al diagnóstico, sustentándose en una mezcla de criterios analíticos, técnicas de imagen e histología.

1.4.1. DIAGNÓSTICO

La principal complicación es la distinción entre CU y EC, ya que sus características se pueden superponer. Las claves son las ya mencionadas en apartados anteriores en este texto, así como la técnica diagnóstica principal (ileocolonoscopía con biopsia).

Si hay síntomas del tracto gastrointestinal superior (TGS) está indicada la endoscopia gastrointestinal superior, siendo la prevalencia de afectación en este territorio de entre el 13 y el 16%²⁰.

Como dato para ilustrar la dificultad del diagnóstico, hay que mencionar que aproximadamente el 3% de pacientes con CU son reclasificados como EC, y viceversa²¹. Existe también un grupo intermedio, que se etiqueta como EII no clasificada.

1.4.2. HISTOLOGÍA

En las biopsias tomadas para el estudio de la enfermedad se puede apreciar un patrón inflamatorio focal o parcheado con distorsión de las criptas. Esta característica discontinuidad, así como la afectación ileal y la inflamación de tipo granulomatoso; son muy sugestivos de enfermedad de Crohn⁸.

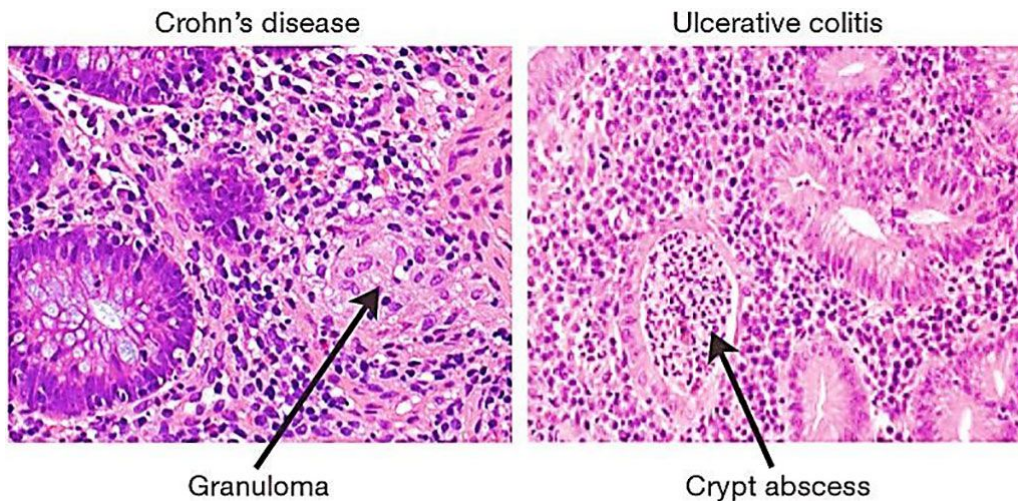


Figura 2. Características histológicas EII

1.4.3. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

La enfermedad de Crohn presenta una gran variedad de sintomatología clínica, ya que puede afectar desde la boca hasta el ano. Las características clásicas son el dolor abdominal, la diarrea acuosa y la pérdida de peso²².

El dolor abdominal suele ser cólico, persistente y asociado con los movimientos intestinales. La diarrea, a diferencia de la colitis, suele ser acuosa; aunque puede ser sanguinolenta (especialmente en afectaciones distales)²³. La pérdida de peso tiene distintas causas: diarrea crónica, malabsorción, anorexia...

Las fístulas intestinales ocurren en aproximadamente el 20% al 40% de los pacientes con enfermedad de Crohn²⁴, siendo las luminales más frecuentes las enteroentéricas. Los trayectos fistulosos pueden dar lugar a abscesos.

La enfermedad puede adoptar un patrón fibroso y generar obstrucciones, de forma aguda o crónica. La afectación más frecuente es la del intestino delgado¹⁰.

La afectación perianal se da en el 30% de los pacientes²⁵, predominando la aparición de fístulas y abscesos en la zona e indicando un patrón más agresivo de la enfermedad.

Mientras que las manifestaciones extraintestinales no son muy comunes en la colitis ulcerosa, en el Crohn presentan una prevalencia de hasta el 50%²⁶.

1.4.4. CLASIFICACIÓN

La clasificación más utilizada en la enfermedad de Crohn es la clasificación de Montreal¹⁵ (también con la adaptación de París, pediátrica¹⁶).

Tabla 4.- Clasificación de Montreal y París de la enfermedad de Crohn (elaboración propia)

	MONTREAL¹⁵		PARIS¹⁶	
EDAD AL DIAGNÓSTICO	A1	<17	A1a	<10
			A1b	10-17
	A2	17-40	A2	17-40
	A3	>40	A3	>40
LOCALIZACIÓN	L1	Íleon terminal, ciego	L1	Íleon terminal, ciego
	L2	Colon	L2	Colon
	L3	Ileocólica	L3	Ileocólica
	L4	Tracto superior aislado	L4a	Tracto superior proximal al ligamento de Treitz
			L4b	Tracto superior distal al ligamento de Treitz y proximal al tercio distal del íleon
PATRÓN	B1	No B2, no B3	B1	No B2, no B3
	B2	Estenosante	B2	Estenosante
	B3	Penetrante	B3	Penetrante
			B2B3	Estenosante + Penetrante
	P	Afectación perianal	P	Afectación perianal
CRECIMIENTO			G₀	No retraso de crecimiento
			G₁	Retraso de crecimiento

Utilizar estos sistemas de clasificación en la práctica clínica es útil para garantizar una toma de decisiones adecuada con respecto a la cirugía, el tratamiento médico y la vigilancia.

1.4.5. ESCALAS DE ACTIVIDAD

La escala más conocida de actividad en la EC es el Crohn Disease Activity Index (CDAI)²⁷, aunque se limita en su aplicación a la práctica clínica diaria por su complicado cálculo. Se considera remisión con un CDAI < 150. Es más simple de calcular el Índice Harvey Bradshaw²⁸, considerándose remisión un HB menor o igual a 4.

Los dos índices endoscópicos más utilizados son el Índice de Severidad Endoscópica de la Enfermedad de Crohn²⁹ (CDEIS) y el Score de Actividad Endoscópica Simplificado para Enfermedad de Crohn³⁰ (SES-CD). El primero es mucho más complejo de calcular que el segundo.

En la práctica clínica hay evidencia positiva con el uso de marcadores de la inflamación (PCR, calprotectina fecal) para la valoración de la actividad de la enfermedad.

1.5. TRATAMIENTO

El tratamiento de la EII tiene como objetivo inducir y mantener la remisión, valorando mucho la rapidez para preservar la integridad de la mucosa.

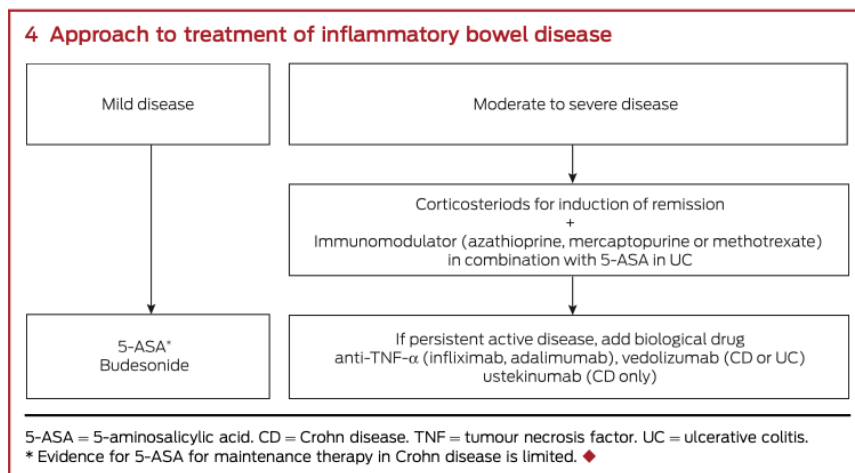


Figura 3. Aproximación al tratamiento de la EII (Wright EK, Ding NS, Niewiadomski O. Management of inflammatory bowel disease. Med J Aust. 2018;209(7):318-323. doi:10.5694/mja17.01001)

Los corticoides son el grupo farmacológico clave en la inducción de la remisión del brote, no siendo utilizados para el tratamiento a largo plazo.

La familia 5-ASA (sulfasalazina y mesalazina) son la base en la CU leve-moderada, tanto en la inducción como en el mantenimiento³¹. La administración rectal es de especial

interés en cuadros de proctitis y colitis izquierda en la CU. El fracaso de la terapia debe hacer reflexionar sobre la dosis prescrita y la adherencia a la terapia y, ante una enfermedad que siga activa, se incluirá un inmunomodulador. Estas terapias tienen una eficacia limitada en la EC.

Los inmunomoduladores (azatioprina y 6-mercaptopurina) tienen como indicación el mantenimiento de la EC moderada-severa y la CU (con menor evidencia) que no responden a 5-ASA³². Presentan efectos adversos como leucopenia e infecciones.

El siguiente paso del tratamiento, normalmente ante falta de respuesta a los anteriores, son los fármacos biológicos. Los más conocidos son los anti-TNF (infliximab, adalimumab, golimumab), que se pueden combinar con la terapia inmunomoduladora³³. Como efectos adversos, incluye la reactivación de infecciones como la tuberculosis o la hepatitis B.

Recientemente se ha aprobado el Vedolizumab para la EC y CU, un anticuerpo anti-integrina $\alpha 4\beta 7$. Funciona inhibiendo la migración leucocitaria a la mucosa intestinal, por lo que genera un efecto antiinflamatorio específico en esta región³⁴.

5 Current treatments for inflammatory bowel disease: dose and indication					
Crohn disease			Ulcerative colitis		
Treatment	Indication	Dose	Treatment	Indication	Dose
Corticosteroid (prednisolone)	Induction of remission	50 mg daily (wean over 6–8 weeks)	Corticosteroid (prednisolone)	Induction of remission	50 mg daily (wean over 6–8 weeks)
			Topical corticosteroid	Left-sided colitis and proctitis	Suppository, 5 mg daily Enema, 5 mg daily
Oral 5-ASA (sulfasalazine, mesalazine)	Induction and maintenance of remission for mild ileal disease only	3–4 g daily	Oral 5-ASA (sulfasalazine, balsalazide, olsalazine, mesalazine)	Induction and maintenance of remission	3–4 g daily (induction of remission) 2 g daily (maintenance of remission)
			Topical 5-ASA	Left-sided colitis and proctitis	Suppository, 1 g daily Enema, 1 g, 2 g or 4 g daily
Thiopurines (AZA, 6-MP)	Maintenance of remission	AZA, 2–2.5 mg/kg daily 6-MP, 1–1.5 mg/kg daily	Thiopurines (AZA, 6-MP)	Maintenance of remission	AZA, 2–2.5 mg/kg daily 6-MP, 1–1.5 mg/kg daily
Methotrexate	Maintenance of remission	20–25 mg (oral, subcutaneous)			
Adalimumab/infliximab	Induction and maintenance of remission Treatment of perianal disease	As per PBS	Adalimumab/infliximab/golimumab	Induction and maintenance of remission	As per PBS
Vedolizumab	Induction and maintenance of remission	As per PBS	Infliximab	Acute severe colitis	As per PBS
Ustekinumab	Induction and maintenance of remission	As per PBS	Vedolizumab	Induction and maintenance of remission	As per PBS

5-ASA = 5-aminosalicylic acid. AZA = azathioprine. 6-MP = 6-mercaptopurine. PBS = Pharmaceutical Benefits Scheme. ♦

Figura 4. Resumen de tratamientos para la EII (Wright EK, Ding NS, Niewiadomski O. Management of inflammatory bowel disease. Med J Aust. 2018;209(7):318-323. doi:10.5694/mja17.01001)

1.6. EL EMBARAZO Y LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

Los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal suelen ser jóvenes, por lo que la enfermedad coexiste con la posibilidad del embarazo.

Los pacientes con EII quiescente no tienen disminuida su tasa de fertilidad³⁵, sin embargo, la EII sí que puede llegar a causar infertilidad en algunos supuestos: inflamación de las trompas de Falopio y de los ovarios, disminución de la calidad del semen de causa medicamentosa (metotrexato³⁶, sulfasalazina³⁷), la proctocolectomía en hombres se puede asociar a impotencia³⁸...

1.6.1. CONSEJO PRECONCEPCIONAL

La EII sigue un patrón de herencia no mendeliano, pero hay determinados factores genéticos que contribuyen a la susceptibilidad individual a la enfermedad. Los familiares de primer grado tienen entre 3-20 veces más probabilidades de desarrollar EII que la población general, incluso llegando a presentar fenómenos de anticipación³⁹.

El objetivo debe ser conseguir el embarazo durante un período de remisión de la enfermedad, ya que lo contrario aumenta el riesgo de brotes e inestabilidad durante la gestación⁴⁰.

Hay algunos fármacos que se tienen que suspender ante la planificación de un embarazo, como el metotrexato, abortivo y teratógeno.

1.6.2. EMBARAZO Y LACTANCIA

Los pacientes con EII tienen un mayor riesgo de peores resultados obstétricos y médicos en comparación con la población general⁴¹, por lo que deben ser catalogadas como embarazos de alto riesgo.

La enfermedad de Crohn mantiene un curso similar durante el embarazo (comparado con las pacientes no embarazadas), en cambio, las pacientes con colitis ulcerosa presentan un mayor número de brotes. Hay hipótesis de que esté relacionado con el cese tabáquico, citocinas secretadas por la placenta o insuficiente tratamiento pre-embarazo⁴².

Se calcula que un tercio de los pacientes con enfermedad quiescente recaen durante el embarazo, similar a la población general de EII⁴³, sobre todo en el primer trimestre. De

los que ya presentan actividad, el 70% la mantendrá o se verá agravada en la gestación⁴⁴. Paradójicamente, el embarazo puede resultar un factor protector a largo plazo⁴⁵.

Mirando desde la otra perspectiva, la EII aumenta el riesgo de hemorragia, el bajo peso al nacer y el parto prematuro. No aumenta el riesgo de anomalías congénitas⁴¹.

1.6.3. EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD DURANTE EL EMBARAZO

Analíticamente, el mejor parámetro de actividad de la enfermedad es la calprotectina fecal⁴⁶.

La seguridad y eficacia de la endoscopia durante el embarazo no ha sido ampliamente estudiada, por lo que solo se acepta en casos donde haya una indicación clara. Se prefiere la sigmoidoscopia flexible⁴⁷, sin sedación ni preparación colónica.

1.6.4. MEDICACIÓN

Durante un embarazo se debe balancear el riesgo de efecto en el recién nacido y el riesgo de recaída de la EII. Además, la propia EII presenta peor curso durante el embarazo, por lo que es un período muy sensible a la retirada de fármacos.

Como antibiótico, se recomienda que el metronidazol se utilice en ciclos cortos, pese a no haber probado su asociación con anomalías congénitas, parto prematuro o bajo peso al nacer⁴⁸. Sí que está extendido su uso durante la lactancia. Otro muy usado, el ciprofloxacino, no se recomienda por la afectación que producen las quinolonas en los cartílagos y tendones.

La sulfasalazina y los fármacos 5-ASA se pueden usar en embarazo y lactancia, pero se recomienda la suplementación con ácido fólico (2gr/día)⁴⁹. Los glucocorticoides mantienen las mismas condiciones de aplicación que en pacientes no embarazadas, aunque se intentan dar a dosis bajas. La administración de corticoides a dosis altas (>20mg) se asocia con insuficiencia adrenal en el recién nacido, así como con hipertensión, diabetes gestacional y rotura prematura de membranas; en la madre⁵⁰.

La azatioprina y mercaptopurina deben continuarse en el embarazo si son en monoterapia⁵¹. La ciclosporina se ha asociado con tasas aumentadas de prematuridad, pero no anomalías congénitas, por lo que se recomienda para inducir la remisión en pacientes con CU grave refractaria a corticoides, usando la dosis mínima necesaria⁵².

El metotrexato está contraindicado durante el embarazo y lactancia (categoría X de la FDA), llegando incluso a recomendarse tratamiento anticonceptivo mientras se utilice este fármaco⁵³.

Los fármacos biológicos anti-TNF (infliximab, adalimumab) se consideran seguros durante el embarazo. No se asocian con un aumento de malformaciones congénitas⁵⁴, pero se recomienda en los recién nacidos, posponer la administración de vacunas vivas hasta pasados seis meses de vida⁵⁵.

El vedolizumab, un anticuerpo anti-integrina $\alpha4\beta7$, tiene poca transferencia placentaria y no hay datos de efectos adversos en animales⁵⁶. En humanos la evidencia es limitada.

1.6.5. CIRUGÍA DURANTE EL EMBARAZO

La cirugía de la EII durante el embarazo se ha asociado con parto prematuro y abortos espontáneos, por lo que debe intensificarse el tratamiento médico antes de considerar la opción quirúrgica. De ser necesario, el mejor momento es el segundo trimestre.

1.6.6. PARTO

Las pacientes con enfermedad perineal activa o afectación rectal deben someterse a cesárea para evitar el trauma perineal del parto vaginal⁵⁷. En el resto de las presentaciones de la EII, el criterio es el obstétrico.

1.6.7. POSTPARTO

Los factores de riesgo para brotes de la enfermedad en este período pueden consistir en desequilibrios hormonales, interrupción de medicación durante la lactancia, reanudación del consumo de tabaco...

2. OBJETIVOS

Cada vez es más frecuente que pacientes bajo tratamiento biológico para la EII se queden embarazadas. Diversos estudios no han encontrado problemas de seguridad, por lo que se recomienda mantener el tratamiento. Sin embargo no existen datos a largo plazo sobre la evolución de los recién nacidos, lo que puede generar dudas en pacientes y profesionales.

En el presente trabajo y dentro del marco de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) embarazadas que siguen tratamiento biológico y/o inmunosupresor en el área sanitaria de A Coruña y Cee, se pretende:

- Analizar de forma prospectiva una cohorte de pacientes embarazadas con EII seguidas en el hospital universitario de A Coruña (HUAC).
- Conocer las posibles complicaciones que pueden acontecer durante este período en la propia enfermedad, en el embarazo y en el recién nacido.

3. PACIENTES Y MÉTODOS

3.1 ÁMBITO DEL ESTUDIO

Mujeres afectas de EII seguidas en la unidad de enfermedad inflamatoria del Hospital Universitario A Coruña del Área Sanitaria de A Coruña e Cee.

3.2 PERIODO DEL ESTUDIO

Del 1 de mayo de 2020 al 29 de febrero de 2024.

3.3 TIPO DE ESTUDIO

Este estudio es de carácter prospectivo observacional.

3.4 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Se incluyen mujeres mayores de 18 años con diagnóstico cierto de EII, embarazadas que aceptaron participar y firmaron el consentimiento informado.

3.5 BASE DE DATOS

El material que constituye el estudio es el perteneciente a la base de datos del registro DUMBO. DUMBO es un registro multicéntrico, prospectivo y observacional respaldado por GETECCU (Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa) que incluye a mujeres embarazadas con EII en 70 centros españoles.

Se analizará la base de datos proveniente de la Unidad del HUAC, con registros de 31 embarazos en 30 mujeres con un total de recién nacidos de 31 (29 embarazos únicos, un embarazo doble y un aborto espontáneo). Sólo una de las mujeres ha sido incluida doblemente en el estudio a raíz de dos embarazos (para la estadística se catalogará como dos casos).

3.6 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Variabes del estudio: Datos epidemiológicos, datos basales de la EII (tipo, extensión, evolución...), datos de la EII durante el embarazo (tratamiento, índices de actividad clínica y biológica, complicaciones de EII...), datos sobre el embarazo (aborto, eclampsia, malformaciones, parto pretérmino...).

Estudio estadístico: Se realizará un análisis descriptivo de las variables cualitativas como n y porcentaje del total, y de las variables cuantitativas con medianas y rango intercuartil. Se utilizará el programa Excel para el análisis descriptivo y la presentación de datos.

En caso de detectar suficientes eventos de actividad de la EII durante el embarazo o complicaciones del embarazo, se realizará un análisis comparativo. Para variables cualitativas se utilizará Chi Cuadrado o el Test Exacto de Fisher.

3.7 LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Se minimiza el sesgo de información debido a que las pacientes provienen de una unidad clínica bien definida.

Se minimiza el sesgo de selección al incluirse en el estudio a todas las pacientes que, durante el periodo de duración de este, cumplen los criterios de inclusión.

3.8 ASPECTOS ÉTICO-LEGALES

El desarrollo de esta investigación se realizó respetando en todo momento los preceptos éticos establecidos en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial de 1964, el Convenio relativo a los derechos humanos y la biomedicina (Oviedo, 4 de abril de 1997), y la normativa vigente en la materia de salud, investigación y protección de datos de carácter personal, tanto europea como estatal y autonómica, aplicable a nuestro estudio.

Los investigadores están familiarizados con el protocolo y con la recogida de datos. Se mantendrán los documentos esenciales para demostrar la validez del estudio y la integridad de los datos recogidos.

Los investigadores participantes en este estudio se comprometen a que todo dato recogido acerca de los sujetos a estudio sea separado de los datos de identificación personal, anonimizados, garantizando la confidencialidad de los participantes en la investigación y respetado el Reglamento Europeo de Protección de Datos y la normativa española en materia de protección de datos, sanidad e investigación vigente y aplicable al caso concreto.

Los datos de los pacientes serán recogidos por el investigador principal en el Cuaderno de Recogida de Datos (CRD) específico del estudio. Sólo el equipo investigador y las autoridades sanitarias que tienen deber de guardar la confidencialidad tendrán acceso a todos los datos recogidos para el estudio. Sólo se podrá transmitir a terceros información que no pueda ser identificada (no se enviará el fichero de códigos sino sólo los datos no identificables).

3.9 MEMORIA ECONÓMICA

Para la realización de este trabajo, ninguno de los participantes recibió compensación económica alguna. No participaron entidades de tipo privado.

Toda la realización del mismo ha sido voluntaria, sin ningún fin de lucro. Se han utilizado programas y medios disponibles de manera libre dentro del Servicio Galego de Saúde. No han sido necesarias inversiones económicas.

4. RESULTADOS

La base de datos de la que se compone el estudio recoge información de 31 embarazos en 30 mujeres, con un total de recién nacidos de 31 (29 embarazos únicos, un embarazo doble y un aborto espontáneo).

Sólo una de las mujeres ha sido incluida doblemente en el estudio a raíz de dos embarazos (para la estadística se catalogará como dos casos).

4.1. RESULTADOS DESCRIPTIVOS

4.1.1. CARACTERÍSTICAS DE LAS PACIENTES EMBARAZADAS

Las pacientes tienen entre 26-49 años en la actualidad (mediana de 37) y han dado a luz entre mayo de 2020 y febrero de 2024.

Siete de ellas fumaban (mediana de 6 cigarrillos al día) y ninguna relató consumo de alcohol. La mediana de altura es de 165cm (IQR: 161-170) y la de peso, 64kg (IQR: 57´5-76´5). La mediana de IMC fue de 23´5 (IQR: 22´18-26´47).

Hay una amplia mayoría de embarazo por medios naturales y para trece de ellas era su primera gestación. El resto habían tenido como promedio 2´06 embarazos previos, sumando un total de 37 entre las 18 pacientes. Desglosándolos encontramos 19 recién nacidos sanos y 18 abortos (12 espontáneos, 5 electivos y un embarazo ectópico). El alto número de abortos es en parte debido a la contribución de una paciente en concreto, la cual tuvo varios episodios espontáneos previos.

4.1.2. CARACTERÍSTICAS DE LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

Contamos con 10 casos (32%) de Colitis Ulcerosa (CU) y 21 casos (68%) de Enfermedad de Crohn (EC).

Dentro de la Colitis Ulcerosa, encontramos 1 caso de proctitis (E1), 4 casos de colitis izquierda (E2) y 5 casos de colitis extensa (E3).

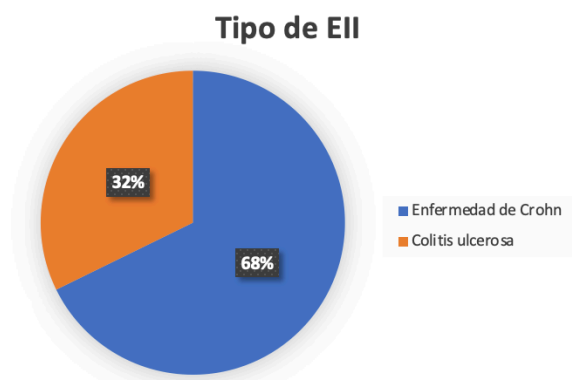


Figura 5. Tipo de EII incluidas en nuestro estudio

En relación con la Enfermedad de Crohn, según la Clasificación de Montreal, encontramos un gran predominio de formas A2 (diagnóstico entre 17-40 años) y una distribución más heterogénea en cuanto a la localización de la enfermedad: 8 ileales (L1), 4 cólicas (L2) y 9 ileocólicas (L3). Ninguna presentaba extensión al tracto digestivo superior. En cuanto al comportamiento: 11 patrones inflamatorios (B1), 3 patrones estenosantes (B2) y 7 patrones fistulizantes (B3). También hubo en 7 pacientes afectación perianal.

Tabla 5-. Nuestra muestra de EC según la Clasificación de Montreal

<u>NUESTRA MUESTRA de CROHN SEGÚN LA CLASIFICACIÓN DE MONTREAL (n=21)</u>				
EDAD AL DIAGNÓSTICO	1 A1	20 A2	0 A3	
LOCALIZACIÓN	8 L1	4 L2	9 L3	0 L4
COMPORTAMIENTO	11B1	3B2	7B3	7P

4.1.3. ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD

BASAL

El conjunto de las pacientes presentaban una enfermedad inflamatoria intestinal bastante controlada.

En las mujeres con Enfermedad de Crohn, los datos de deposiciones líquidas en la última semana y el estado general eran buenos (medianas de 0), exceptuando algún valor extremo (una paciente con diarrea crónica, en contexto de cirugías previas). Las complicaciones se resumían en 3 casos de fístula/fisura/absceso anal. El CDAI presenta un intervalo intercuartílico de (-8'5;43'5), con una mediana de 24. Ninguna de ellas estaba en brote de actividad clínica en el momento basal.

La mayoría de los casos de Colitis Ulcerosa refieren ausencia de actividad de la enfermedad (7/10) y tan solo 3 casos, actividad leve. El Índice Mayo presenta un intervalo intercuartílico de (0;2'25) con una mediana de 0. Con los valores de PCR en los 31 casos se obtiene un intervalo intercuartílico de (0'03;0'21), con una mediana de 0'1.

PRIMER TRIMESTRE

De los 31 embarazos, 30 realizan la visita del primer trimestre (se había producido 1 aborto espontáneo), aunque dos de ellas en una fecha posterior.

Clínicamente no se producen cambios significativos. El CDAI presenta un intervalo intercuartílico de (6'5;42'75), con una mediana de 22'5. El Índice Mayo presenta un intervalo intercuartílico de (0;0), con una mediana de 0.

Los niveles de PCR se distribuyen con un intervalo intercuartílico de (0'09;0'69), con una mediana de 0'2.

SEGUNDO TRIMESTRE

Todas las pacientes realizan la visita del segundo trimestre, manteniendo estabilidad clínica acorde con lo visto en previas consultas.

El CDAI presenta un intervalo intercuartílico de (13;41'5), con una mediana de 24'5. El Índice Mayo presenta un intervalo intercuartílico de (0;2'5), con una mediana de 0.

Los niveles de PCR se distribuyen con un intervalo intercuartílico de (0'29;0'81), con una mediana de 0'53. Vemos que es aquí donde se produce la diferencia más significativa respecto a datos previos.

TERCER TRIMESTRE

Todas las pacientes excepto una (error en la cita) realizan la visita del tercer trimestre, siguiendo con la tendencia de estabilidad clínica.

El CDAI presenta un intervalo intercuartílico de (-1;34'75), con una mediana de 16'5. El Índice Mayo presenta un intervalo intercuartílico de (0;1), con una mediana de 0.

Los niveles de PCR se distribuyen con un intervalo intercuartílico de (0'21;0'66), con una mediana de 0'36.

POSTPARTO

Todas las pacientes realizan la visita postparto, siguiendo con la tendencia de estabilidad clínica.

El CDAI presenta un intervalo intercuartílico de (-20'25;22'75), con una mediana de 9. El Índice Mayo presenta un intervalo intercuartílico de (0;1'5), con una mediana de 0.

Los niveles de PCR se distribuyen con un intervalo intercuartílico de (0'08;0'68), con una mediana de 0'36.

RESUMEN DE DATOS

Tabla 6.- Evolución de los índices de actividad de la muestra

	CDAI		MAYO		PCR	
	Mediana	(Q1;Q3)	Mediana	(Q1;Q3)	Mediana	(Q1;Q3)
BASAL	24	(-8'5;43'5)	0	(0;2'25)	0'1	(0'03;0'21)
1º TRIMESTRE	22'5	(6'5;42'75)	0	(0;0)	0'2	(0'09;0'69)
2º TRIMESTRE	24'5	(13;41'5)	0	(0;2'5)	0'53	(0'29;0'81)
3º TRIMESTRE	16'5	(-1;34'75)	0	(0;1)	0'36	(0'21;0'66)
POSTPARTO	9	(-20'25;22'75)	0	(0;1'5)	0,36	(0'08;0'68)

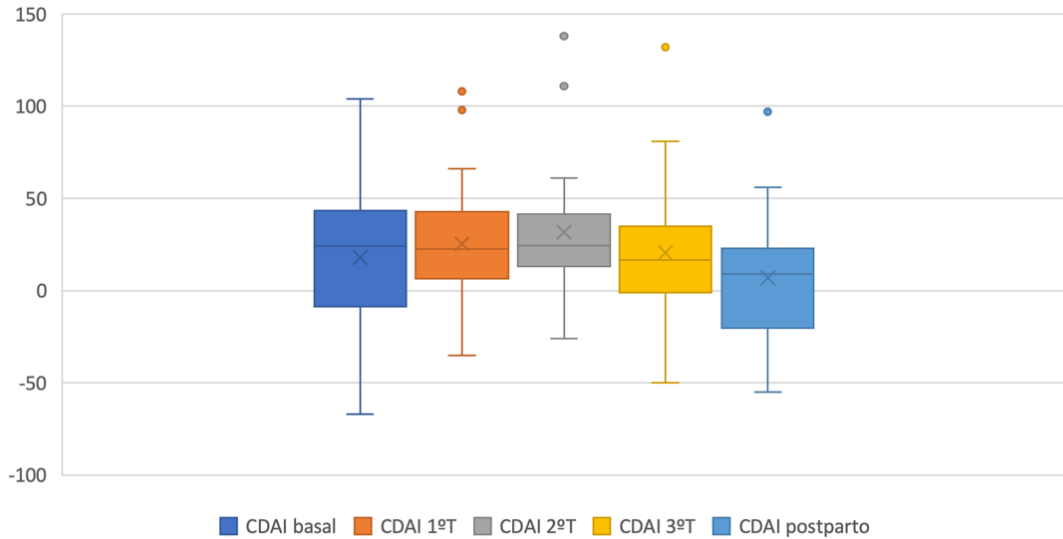


Figura 6. Evolución del CDAI

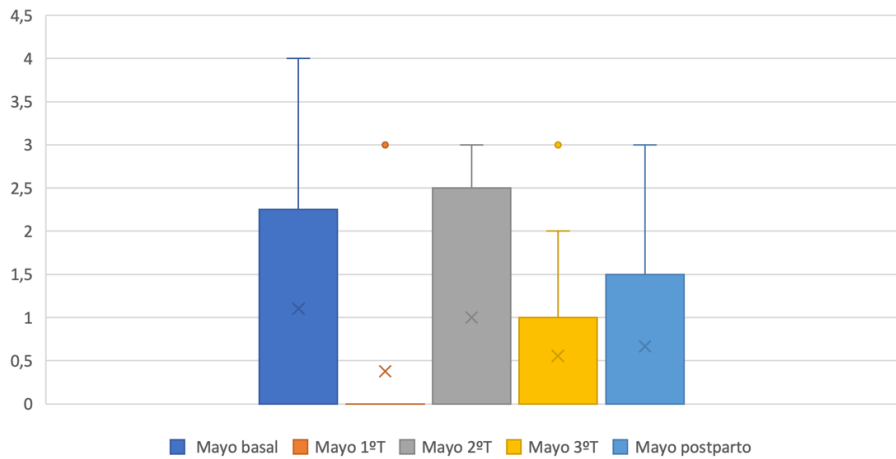


Figura 7. Evolución del índice de Mayo

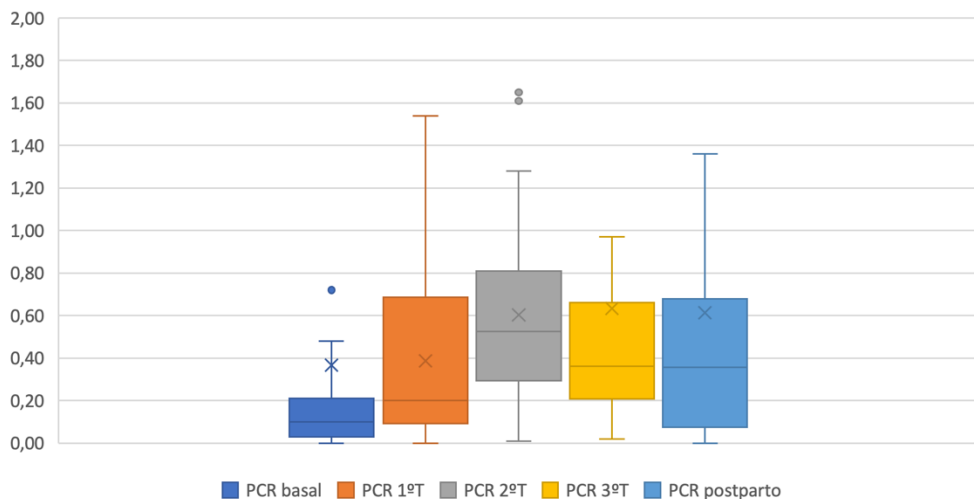


Figura 8. Evolución de la PCR

4.1.4. TRATAMIENTO DURANTE EL EMBARAZO

Previamente al embarazo, solo 6 de los casos (19'4%) no se encontraban bajo tratamiento de su enfermedad.

De los 25 casos con tratamiento previo encontramos: 8 con Adalimumab (ADA), 3 con Azatioprina (AZA), 1 con ADA+AZA, 5 con Infliximab (IFX), 1 con Vedolizumab (VDZ) y 7 con mesalazina oral o rectal. Ninguna de ellas estaba con corticoides previo al embarazo.

En el tercer trimestre de embarazo, de las pacientes con tratamiento biológico, se decidió suspender el tratamiento para minimizar el paso placentario de los anticuerpos, en 10 pacientes. La última dosis de biológico antes del parto fue una mediana de 65 días antes del parto (Intervalo intercuartil IQR: 45-90 días).

Tratamiento previo al embarazo

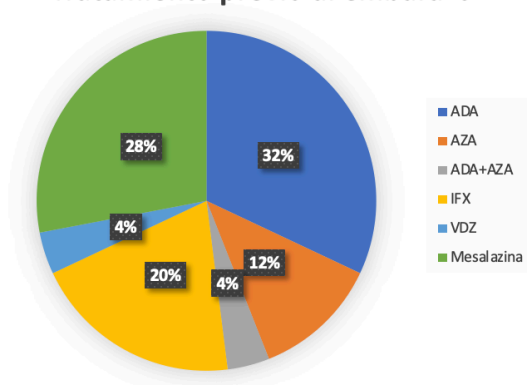


Figura 9. Tratamiento previo al embarazo

Durante el embarazo y postparto se producen 12 cambios de tratamiento por actividad de la enfermedad, la mayoría de ellos entre el 2º y 3º trimestre (8/12). Los cambios se ejemplifican en la siguiente tabla:

Tabla 7.- Ajustes de tratamiento durante el proceso

CASO	TRATAMIENTO PREVIO	TRIMESTRE	AJUSTE DEL TRATAMIENTO
1	Mesalazina oral	1º	Mesalazina rectal
2	Mesalazina oral	1º	Budesonida oral
3	Mesalazina rectal	1º	Budesonida oral
		2º	Mesalazina oral
4	Nada	2º	Mesalazina tópica
5	Mesalazina oral	2º	Budesonida oral
6	Nada	2º	Mesalazina oral
		3º	Beclometasona oral
7	Nada	2º	Mesalazina oral
		3º	Budesonida oral
8	VDZ	2º-3º	Corticoides orales/iv
9	ADA	3º	Reinicia ADA por recaída
10	Mesalazina oral	3º	Aumento dosis Mesalazina
11	Mesalazina oral	3º	Mesalazina rectal y aumento oral
12	IFX	Postparto	Corticoides orales

4.1.5. COMPLICACIONES DEL EMBARAZO Y DE LOS RECIÉN NACIDOS A 3 MESES

Solo hubo un parto pretérmino a las 36 semanas, con una mediana de semanas de embarazo en el momento del parto de 39 (IQR 38-40). En cuanto a la vía, 10 fueron cesáreas (33%) y 20 partos vaginales (66%).

De los 31 casos, hubo 6 complicaciones en el embarazo, las cuales se enumeran a continuación: dos casos de dinámica uterina pretérmino, leucopenia por azatioprina que obligó a suspender el tratamiento, aborto espontáneo, ingreso hospitalario por brote de enfermedad de Crohn con suboclusión y melanoma in situ T1a extirpado.

De los 31 recién nacidos, se comunicaron 6 complicaciones a 3 meses del nacimiento: estenosis pieloureteral con hidronefrosis severa (operado), taquipnea transitoria del recién nacido que requiere ingreso, COVID con hidrocefalia secundaria a inflamación de fontanela, agenesia renal derecha, enterocolitis del RN, riñón pélvico con leve disfunción. De estos seis casos; la madre se encontraba bajo tratamiento con IFX en tres de ellos, con ADA en dos y sin nada en el otro.

4.2. RESULTADOS COMPARATIVOS

No podemos hacer test comparativos en cuanto a las complicaciones del propio embarazo, debido al bajo número de eventos (5). Por otro lado, podemos realizar el análisis sobre las recaídas de la EII durante el embarazo (todos los cambios de tratamiento se consideran recaídas de la enfermedad a efectos de este estudio).

Encontramos un 30% de eventos de actividad de la EII durante el embarazo, por lo que se procedió a intentar estudiar su asociación con el tratamiento basal (tratamiento inmunosupresor/biológico), frente a otros manejos (mesalazina, no tratamiento), y en relación con el tipo de EII (Enf de Crohn o Colitis Ulcerosa).

Se trata de dos comparativas de dos variables categóricas, en muestras independientes, y con pocos datos, por lo que el estadístico elegido fue el Test de Fisher.

Se detectó una diferencia significativa en la presencia de eventos de actividad de la EII durante el embarazo en los grupos de tratamiento inmunosupresor/biológico frente a otros manejos, con presencia de menores recaídas de la EII en el grupo de mujeres

tratadas con inmunosupresor/biológico en el momento de inicio, 17% frente a un 70% (p=0.0075).

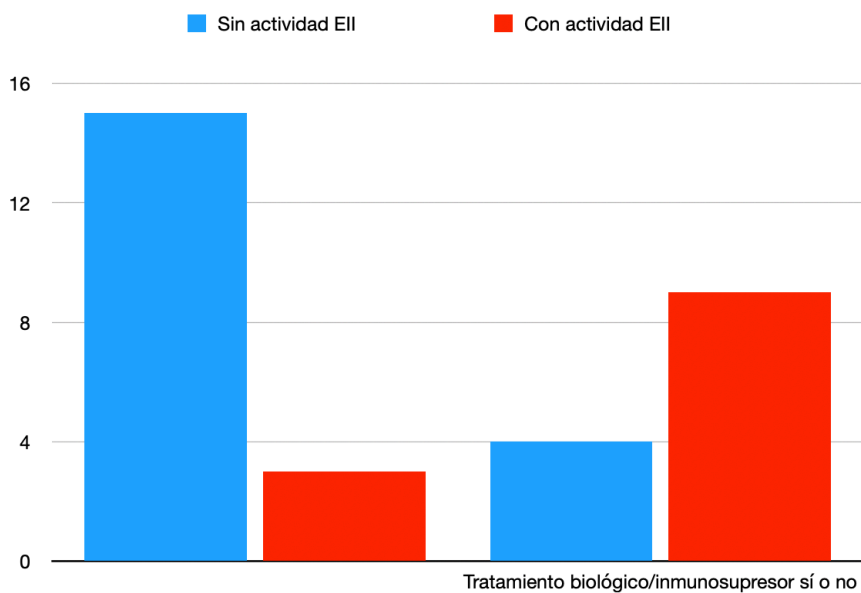
En cambio, aunque existieron porcentualmente más recaídas de la actividad de la EII en pacientes con Colitis Ulcerosa frente a Enfermedad de Crohn, 60% frente a 29% respectivamente, estas diferencias no fueron estadísticamente significativas (p=0.1271).

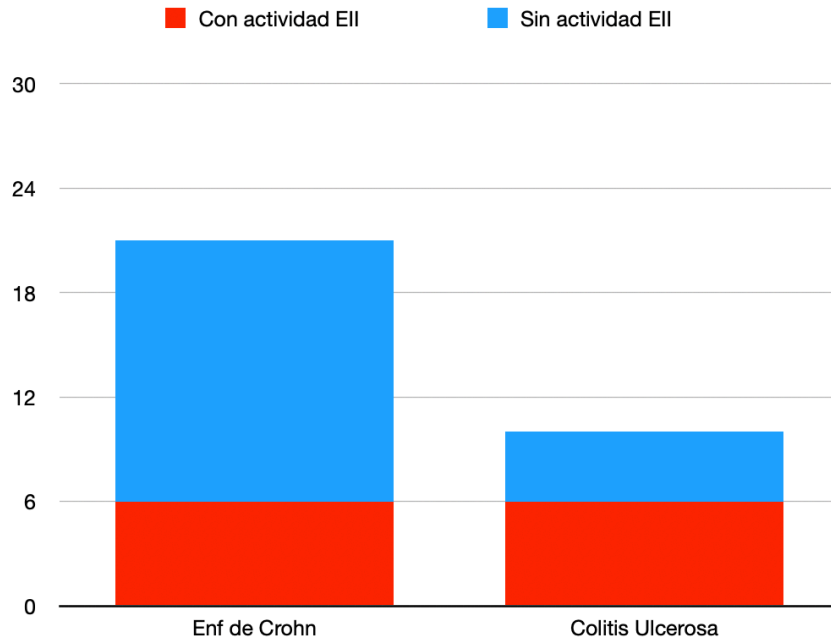
Tabla 8.- Resultados estadísticos al establecer comparaciones según el tratamiento basal biológico/inmunosupresor frente a otros tratamientos.

	CON ACTIVIDAD EII	SIN ACTIVIDAD EII
CON TRATAMIENTO BIOLÓGICO O INMUNOSUPRESOR	3	15
SIN TRATAMIENTO BIOLÓGICO O INMUNOSUPRESOR	9	4

Tabla 9.- Resultados estadísticos al establecer comparaciones según tipo de EII.

	CON ACTIVIDAD EII	SIN ACTIVIDAD EII
ENFERMEDAD DE CROHN	6	15
COLITIS ULCEROSA	6	4





Figuras 10. Gráficos de los resultados comparativos de la presencia de actividad de la EII durante el embarazo, en función de tener o no tratamiento biológico/inmunosupresor, y en función de ser una EC o una CU.

5. DISCUSIÓN

Los resultados de nuestro centro concuerdan con los observados en diferentes estudios en el resto del mundo.

Las mujeres embarazadas que tienen su enfermedad inflamatoria intestinal en remisión antes del embarazo, ya sea enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa, presentan un menor riesgo de recaídas.

Por otro lado, las pacientes que siguen un tratamiento avanzado de su enfermedad a base de biológicos o inmunosupresores, presentan significativamente menor tasa de recaída durante el embarazo que las que se encontraban siguiendo otros manejos menos intensificados. Este dato es importante, pues expresa el adecuado control de la EII con los tratamientos avanzados incluyendo al periodo gestacional, y evitando potenciales complicaciones de la EII. Esto también se observa por el hecho de que en algunas pacientes en las que estos tratamientos son suspendidos temporalmente en el tercer trimestre, para minimizar la exposición fetal (porque es cuando más atraviesan la placenta los anticuerpos monoclonales), existe riesgo de recaída en el tercer trimestre o postparto, como ocurrió en 2 de las 10 pacientes en las que se suspendió. Aunque fueron pocos casos, esta complicación está descrita y por ello en las últimas guías clínicas, se recomienda mantener incluso durante este tercer trimestre.

La mayoría de las pacientes que presentaron recaída en nuestro estudio no estaban con tratamientos avanzados, pero presentaron una enfermedad leve/moderada, de fácil control con mesalazina o corticoides de acción tópica.

El estudio brasileño "Inflammatory Bowel Disease and Pregnancy: Is It a Marker for Adverse Outcomes"⁵⁸ es de corte retrospectivo, incluyendo a 47 mujeres que dieron a luz entre 2012 y 2018 en un hospital terciario. Concluyó que las pacientes con EII activa presentaron más complicaciones, mientras que las pacientes tratadas mejoraron estos datos adversos. Además, subraya la importancia del tratamiento precoz y la estabilidad clínica pre-embarazo.

Este estudio también concluye que las pacientes con colitis ulcerosa presentan mayor riesgo de complicaciones durante el embarazo que las que presentan Crohn. No hemos encontrado estas diferencias en nuestro estudio, pero hay que reconocer nosotros

contamos con una limitación importante, el tamaño muestral (31 embarazos en 30 mujeres). Este tamaño muestral pequeño nos hace perder potencia y se puede teorizar que la falta de potencia es la que nos ha llevado a no encontrar diferencias estadísticamente significativas en este aspecto.

Un estudio europeo de la European Crohn-Colitis Organisation (ECCO), de corte prospectivo sobre 209 mujeres embarazadas⁵⁹ también asocia la EII con aumento del riesgo de complicaciones, destacando la importancia de la vigilancia estrecha y el control de la enfermedad para minimizar los eventos adversos.

La mayoría de los artículos coinciden en la importancia del control de la EII antes y durante el embarazo para minimizar los riesgos de complicaciones. La adherencia al tratamiento y la consulta interdisciplinaria son cruciales para manejar la EII en mujeres embarazadas. Aunque la mayoría de los medicamentos para la EII son seguros durante el embarazo, hay que manejar con cuidado algunas formulaciones. Las complicaciones obstétricas y neonatales son más comunes en mujeres con enfermedad activa, y se subraya la necesidad de una remisión estable antes de la concepción.

Hay que comentar que, si bien el número de pacientes es muy pequeño y no es valorable, en nuestra muestra hemos detectado la presencia de 3 recién nacidos con malformaciones renales y de tracto urinario (1 caso de hidronefrosis, 1 caso de agenesia renal derecha y 1 caso de riñón pélvico ectópico). Estas malformaciones no son raras, se han descrito en 3-6/1000 nacimientos⁶⁰. Los tres casos nacieron de madres con EII (dos con enfermedad de Crohn y una con Colitis Ulcerosa), con enfermedad estable, en remisión clínica y biológica (PCR y calprotectina normales), que no presentaban datos de malabsorción o malnutrición (peso, hemoglobina, albúmina normales), tratadas con anti-TNF (dos con adalimumab, una con infliximab), y sin antecedentes familiares (aunque en un caso el embarazo fue por FIV con donación de óvulo) ni otros factores de riesgo (no antecedentes de diabetes, historia de cáncer o enfermedad renal).

Hasta el momento no ha sido detectada una asociación entre la EII o su tratamiento con estas malformaciones. No hay ningún dato publicado respecto a ello y esperaremos a tener los datos de la cohorte total del estudio DUMBO.

En resumen, la EII representa un desafío importante durante el embarazo, pero con un manejo adecuado y una atención multidisciplinaria, es posible lograr resultados positivos tanto para la madre como para el feto.

5.1. LIMITACIONES Y FORTALEZAS DEL ESTUDIO

La gran fortaleza de este estudio es su carácter prospectivo, con una vigilancia activa.

La gran limitación de nuestro estudio es que es un análisis de un solo centro, con un tamaño pequeño de muestra. No obstante, esto hace que la recopilación de datos suele ser más homogénea, aunque pueden existir igualmente alguna diferencia en la comunicación y recogida de dichos datos.

6. CONCLUSIONES

- Las pacientes con EII suelen ser jóvenes, por lo que tienen posibilidades de tener un embarazo. El manejo de este tipo de situación resulta cada vez más importante.
- Las pacientes bajo tratamiento con fármacos biológicos o inmunosupresores presentaron, de manera estadísticamente significativa, menor actividad de la EII durante el embarazo.
- No se detectaron en nuestro estudio diferencias estadísticamente significativas entre EC y CU en el transcurso del embarazo.
- Se recogieron un total de 6 complicaciones leves en embarazadas y otras 6 complicaciones en recién nacidos (19%).
- Los resultados de nuestro centro concuerdan con los observados en diferentes estudios sobre el embarazo y la EII en el resto del mundo.
- Se siguen requiriendo estudios de seguimiento a largo plazo de seguridad y aparición de efectos adversos, tanto en las pacientes embarazadas como en sus recién nacidos.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Obtenido a través de infografía de la World Gastroenterology Organisation (WGO) (<https://www.worldgastroenterology.org/guidelines/inflammatory-bowel-disease-ibd/inflammatory-bowel-disease-ibd-spanish>) el martes 7 de mayo de 2024 a las 16:45.
2. Wilks S, Moxon W. Lectures on pathological anatomy. 2nd ed. London: J & A Churchill, 1875.
3. Kaplan GG, Ng SC. Understanding and Preventing the Global Increase of Inflammatory Bowel Disease [published correction appears in *Gastroenterology*. 2017 Jun;152(8):2084]. *Gastroenterology*. 2017;152(2):313-321.e2. doi:10.1053/j.gastro.2016.10.020
4. Kappelman MD, Moore KR, Allen JK, Cook SF. Recent trends in the prevalence of Crohn's disease and ulcerative colitis in a commercially insured US population. *Dig Dis Sci*. 2013;58(2):519-525. doi:10.1007/s10620-012-2371-5
5. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology*. 2012;142(1):46-e30. doi:10.1053/j.gastro.2011.10.001
6. Langholz E, Munkholm P, Davidsen M, Binder V. Course of ulcerative colitis: analysis of changes in disease activity over years. *Gastroenterology*. 1994;107(1):3-11. doi:10.1016/0016-5085(94)90054-x
7. Mowat C, Cole A, Windsor A, Ahmad T, Arnott I, Driscoll R et al. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*. 2011;60(5):571-607. doi:10.1136/gut.2010.224154
8. Feakins RM; British Society of Gastroenterology. Inflammatory bowel disease biopsies: updated British Society of Gastroenterology reporting guidelines. *J Clin Pathol*. 2013;66(12):1005-1026. doi:10.1136/jclinpath-2013-201885
9. Sairenji T, Collins KL, Evans DV. An Update on Inflammatory Bowel Disease. *Prim Care*. 2017;44(4):673-692. doi:10.1016/j.pop.2017.07.010
10. Flynn S, Eisenstein S. Inflammatory Bowel Disease Presentation and Diagnosis. *Surg Clin North Am*. 2019;99(6):1051-1062. doi:10.1016/j.suc.2019.08.001
11. Becker JM. Surgical therapy for ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gastroenterol Clin North Am*. 1999;28(2):371-ix. doi:10.1016/s0889-8553(05)70061-3
12. De Dombal FT, Watts JM, Watkinson G, Goligher JC. Local complications of ulcerative colitis: stricture, pseudopolyposis, and carcinoma of colon and rectum. *Br Med J*. 1966;1(5501):1442-1447. doi:10.1136/bmj.1.5501.1442
13. Fumery M, Singh S, Dulai PS, Gower-Rousseau C, Peyrin-Biroulet L, Sandborn WJ. Natural History of Adult Ulcerative Colitis in Population-based Cohorts: A Systematic Review. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16(3):343-356.e3. doi:10.1016/j.cgh.2017.06.016
14. Katsanos KH, Vermeire S, Christodoulou DK, Riis L, Wolters F, Odes S et al. Dysplasia and cancer in inflammatory bowel disease 10 years after diagnosis: results of a population-based European collaborative follow-up study. *Digestion*. 2007;75(2-3):113-121. doi:10.1159/000104731

15. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut*. 2006;55(6):749-753. doi:10.1136/gut.2005.082909
16. Levine A, Griffiths A, Markowitz J, Wilson DC, Turner D, Russell RK et al. Pediatric modification of the Montreal classification for inflammatory bowel disease: the Paris classification. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17(6):1314-1321. doi:10.1002/ibd.21493
17. Pabla BS, Schwartz DA. Assessing Severity of Disease in Patients with Ulcerative Colitis. *Gastroenterol Clin North Am*. 2020;49(4):671-688. doi:10.1016/j.gtc.2020.08.003
18. Travis SP, Schnell D, Krzeski P, Abreu MT, Altman DG, Colombel JF et al. Developing an instrument to assess the endoscopic severity of ulcerative colitis: the Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity (UCEIS). *Gut*. 2012;61(4):535-542. doi:10.1136/gutjnl-2011-300486
19. Lobatón T, Bessissow T, De Hertogh G, Lemmens B, Maedler C, Van Assche G et al. The Modified Mayo Endoscopic Score (MMES): A New Index for the Assessment of Extension and Severity of Endoscopic Activity in Ulcerative Colitis Patients. *J Crohns Colitis*. 2015;9(10):846-852. doi:10.1093/ecco-jcc/jjv111
20. Witte AM, Veenendaal RA, Van Hogezaand RA, Verspaget HW, Lamers CB. Crohn's disease of the upper gastrointestinal tract: the value of endoscopic examination. *Scand J Gastroenterol Suppl*. 1998;225:100-105. doi:10.1080/003655298750027308
21. Moum B, Ekbohm A, Vatn MH, Aadland E, Sauar J, Lygren I et al. Inflammatory bowel disease: re-evaluation of the diagnosis in a prospective population based study in south eastern Norway. *Gut*. 1997;40(3):328-332. doi:10.1136/gut.40.3.328
22. Mekhjian HS, Switz DM, Melnyk CS, Rankin GB, Brooks RK. Clinical features and natural history of Crohn's disease. *Gastroenterology*. 1979;77(4 Pt 2):898-906.
23. Farmer RG, Hawk WA, Turnbull RB Jr. Clinical patterns in Crohn's disease: a statistical study of 615 cases. *Gastroenterology*. 1975;68(4 Pt 1):627-635.
24. Schwartz DA, Loftus EV Jr, Tremaine WJ, Panaccione R, Harmsen WS, Zinsmeister AR et al. The natural history of fistulizing Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology*. 2002;122(4):875-880. doi:10.1053/gast.2002.32362
25. Tozer PJ, Whelan K, Phillips RK, Hart AL. Etiology of perianal Crohn's disease: role of genetic, microbiological, and immunological factors. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15(10):1591-1598. doi:10.1002/ibd.21026
26. Levine JS, Burakoff R. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2011;7(4):235-241.
27. van Hees PA, van Elteren PH, van Lier HJ, van Tongeren JH. An index of inflammatory activity in patients with Crohn's disease. *Gut*. 1980;21(4):279-286. doi:10.1136/gut.21.4.279
28. Harvey RF, Bradshaw JM. A simple index of Crohn's-disease activity. *Lancet*. 1980;1(8167):514. doi:10.1016/s0140-6736(80)92767-1
29. Mary JY, Modigliani R. Development and validation of an endoscopic index of the severity for Crohn's disease: a prospective multicentre study. Groupe d'Etudes Thérapeutiques des Affections Inflammatoires du Tube Digestif (GETAID). *Gut*. 1989;30(7):983-989. doi:10.1136/gut.30.7.983
30. Daperno M, D'Haens G, Van Assche G, Baert F, Bulois P, Maunoury V et al. Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for

- Crohn's disease: the SES-CD. *Gastrointest Endosc.* 2004;60(4):505-512. doi:10.1016/s0016-5107(04)01878-4
31. Sutherland L, Macdonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(2):CD000543. Published 2006 Apr 19. doi:10.1002/14651858.CD000543.pub2
 32. Lichtenstein GR, Abreu MT, Cohen R, Tremaine W; American Gastroenterological Association. American Gastroenterological Association Institute technical review on corticosteroids, immunomodulators, and infliximab in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2006;130(3):940-987. doi:10.1053/j.gastro.2006.01.048
 33. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2010;362(15):1383-1395. doi:10.1056/NEJMoa0904492
 34. Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, Hanauer S, Colombel JF, Sands BE et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2013;369(8):711-721. doi:10.1056/NEJMoa1215739
 35. Hudson M, Flett G, Sinclair TS, Brunt PW, Templeton A, Mowat NA. Fertility and pregnancy in inflammatory bowel disease. *Int J Gynaecol Obstet.* 1997;58(2):229-237. doi:10.1016/s0020-7292(97)00088-x
 36. Ley D, Jones J, Parrish J, Salih S, Caldera F, Tirado E et al. Methotrexate Reduces DNA Integrity in Sperm From Men With Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology.* 2018;154(8):2064-2067.e3. doi:10.1053/j.gastro.2018.02.025
 37. Birnie GG, McLeod TI, Watkinson G. Incidence of sulphasalazine-induced male infertility. *Gut.* 1981;22(6):452-455. doi:10.1136/gut.22.6.452
 38. Narendranathan M, Sandler RS, Suchindran CM, Savitz DA. Male infertility in inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol.* 1989;11(4):403-406. doi:10.1097/00004836-198908000-00011
 39. Satsangi J, Grootcholten C, Holt H, Jewell DP. Clinical patterns of familial inflammatory bowel disease. *Gut.* 1996;38(5):738-741. doi:10.1136/gut.38.5.738
 40. Abhyankar A, Ham M, Moss AC. Meta-analysis: the impact of disease activity at conception on disease activity during pregnancy in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;38(5):460-466. doi:10.1111/apt.12417
 41. Cornish J, Tan E, Teare J, Teoh TG, Rai R, Clark SK et al. A meta-analysis on the influence of inflammatory bowel disease on pregnancy. *Gut.* 2007;56(6):830-837. doi:10.1136/gut.2006.108324
 42. Pedersen N, Bortoli A, Duricova D, Inca RD, Panelli MR, Gisbert JP et al. The course of inflammatory bowel disease during pregnancy and postpartum: a prospective European ECCO-EpiCom Study of 209 pregnant women. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;38(5):501-512. doi:10.1111/apt.12412
 43. Nielsen OH, Andreasson B, Bondesen S, Jarnum S. Pregnancy in ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol.* 1983;18(6):735-742. doi:10.3109/00365528309182088
 44. Rogers RG, Katz VL. Course of Crohn's disease during pregnancy and its effect on pregnancy outcome: a retrospective review. *Am J Perinatol.* 1995;12(4):262-264. doi:10.1055/s-2007-994469
 45. Riis L, Vind I, Politi P, Wolters F, Vermeire S, Tsianos E et al. Does pregnancy change the disease course? A study in a European cohort of patients with inflammatory

- bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2006;101(7):1539-1545. doi:10.1111/j.1572-0241.2006.00602.x
46. Julsgaard M, Hvas CL, Gearry RB, Vestergaard T, Fallingborg J, Svenningsen L et al. Fecal Calprotectin Is Not Affected by Pregnancy: Clinical Implications for the Management of Pregnant Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2017;23(7):1240-1246. doi:10.1097/MIB.0000000000001136
 47. Cappell MS, Colon VJ, Sidhom OA. A study at 10 medical centers of the safety and efficacy of 48 flexible sigmoidoscopies and 8 colonoscopies during pregnancy with follow-up of fetal outcome and with comparison to control groups. *Dig Dis Sci.* 1996;41(12):2353-2361. doi:10.1007/BF02100127
 48. Koss CA, Baras DC, Lane SD, Aubry R, Marcus M, Markowitz LE et al. Investigation of metronidazole use during pregnancy and adverse birth outcomes. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56(9):4800-4805. doi:10.1128/AAC.06477-11
 49. Van Assche G, Dignass A, Reinisch W, Van der Woude CJ, Sturm A, De Vos M et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Special situations. *J Crohns Colitis.* 2010;4(1):63-101. doi:10.1016/j.crohns.2009.09.009
 50. Cowchock FS, Reece EA, Balaban D, Branch DW, Plouffe L. Repeated fetal losses associated with antiphospholipid antibodies: a collaborative randomized trial comparing prednisone with low-dose heparin treatment. *Am J Obstet Gynecol.* 1992;166(5):1318-1323. doi:10.1016/0002-9378(92)91596-3
 51. Francella A, Dyan A, Bodian C, Rubin P, Chapman M, Present DH. The safety of 6-mercaptopurine for childbearing patients with inflammatory bowel disease: a retrospective cohort study. *Gastroenterology.* 2003;124(1):9-17. doi:10.1053/gast.2003.50014
 52. Bar Oz B, Hackman R, Einarson T, Koren G. Pregnancy outcome after cyclosporine therapy during pregnancy: a meta-analysis. *Transplantation.* 2001;71(8):1051-1055. doi:10.1097/00007890-200104270-00006
 53. Østensen M, Khamashta M, Lockshin M, Parke A, Brucato A, Carp H et al. Anti-inflammatory and immunosuppressive drugs and reproduction. *Arthritis Res Ther.* 2006;8(3):209. doi:10.1186/ar1957
 54. Nielsen OH, Gubatan JM, Juhl CB, Streett SE, Maxwell C. Biologics for Inflammatory Bowel Disease and Their Safety in Pregnancy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2022;20(1):74-87.e3. doi:10.1016/j.cgh.2020.09.021
 55. Nguyen GC, Seow CH, Maxwell C, Huang V, Leung Y, Jones J et al. The Toronto Consensus Statements for the Management of Inflammatory Bowel Disease in Pregnancy. *Gastroenterology.* 2016;150(3):734-757.e1. doi:10.1053/j.gastro.2015.12.003
 56. Moens A, van der Woude CJ, Julsgaard M, Humblet E, Sheridan J, Baumgart DC et al. Pregnancy outcomes in inflammatory bowel disease patients treated with vedolizumab, anti-TNF or conventional therapy: results of the European CONCEIVE study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020;51(1):129-138. doi:10.1111/apt.15539
 57. Foulon A, Dupas JL, Sabbagh C, Chevreau J, Rebibo L, Brazier F et al. Defining the Most Appropriate Delivery Mode in Women with Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review. *Inflamm Bowel Dis.* 2017;23(5):712-720. doi:10.1097/MIB.0000000000001112

58. Costa RV, Simões C, Correia L, Pinto L. Inflammatory Bowel Disease and Pregnancy: Is It a Marker for Adverse Outcomes?. Doença inflamatória intestinal e gravidez: Será um marcador de desfechos adversos?. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2022;44(10):915-924. doi:10.1055/s-0042-1756149
59. Pedersen N, Bortoli A, Duricova D, Inca RD, Panelli MR, Gisbert JP et al. The course of inflammatory bowel disease during pregnancy and postpartum: a prospective European ECCO-EpiCom Study of 209 pregnant women. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;38(5):501-512. doi:10.1111/apt.12412
60. Kolvenbach CM, Shril S, Hildebrandt F. The genetics and pathogenesis of CAKUT. *Nat Rev Nephrol.* 2023;19(11):709-720. doi:10.1038/s41581-023-00742-9

FUENTES EMPLEADAS PARA LA ELABORACIÓN DE FIGURAS Y TABLAS:

Figura 1: Kaplan GG, Ng SC. Understanding and Preventing the Global Increase of Inflammatory Bowel Disease [published correction appears in Gastroenterology. 2017 Jun;152(8):2084]. Gastroenterology.2017;152(2):313-321.e2. doi:10.1053/j.gastro.2016.10.020

Tabla 1 y 4: Elaboración propia a partir de datos de:

- Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. Gut. 2006;55(6):749-753. doi:10.1136/gut.2005.082909
- Levine A, Griffiths A, Markowitz J, et al. Pediatric modification of the Montreal classification for inflammatory bowel disease: the Paris classification. Inflamm Bowel Dis. 2011;17(6):1314-1321. doi:10.1002/ibd.21493

Tabla 2. Elaboración propia a partir de datos de: Pabla BS, Schwartz DA. Assessing Severity of Disease in Patients with Ulcerative Colitis. Gastroenterol Clin North Am. 2020;49(4):671-688. doi:10.1016/j.gtc.2020.08.003

Tabla 3. Elaboración propia a partir de datos de: Lobatón T, Bessissow T, De Hertogh G, Lemmens B, Maedler C, Van Assche G et al. The Modified Mayo Endoscopic Score (MMES): A New Index for the Assessment of Extension and Severity of Endoscopic Activity in Ulcerative Colitis Patients. J Crohns Colitis. 2015;9(10):846-852. doi:10.1093/ecco-jcc/jjv111

Figura 2. Obtenida de la página web LabMedica (<https://www.labmedica.es/hematologia/articulos/294784747/asocian-la-anemia-de-diagnostico-reciente-con-el-riesgo-de-enfermedad-de-crohn.html>) el martes 7 de mayo a las 21:10.

Figura 3 y 4: Obtenidas de: Wright EK, Ding NS, Niewiadomski O. Management of inflammatory bowel disease. Med J Aust. 2018;209(7):318-323. doi:10.5694/mja17.01001

Figuras 5 a 10: Elaboración propia.

Tablas 5 a 9: Elaboración propia.