



PREVALENCIA Y FACTORES ASOCIADOS CON LA RECIDIVA DE LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL (EII) DURANTE EL EMBARAZO: DATOS ACTUALIZADOS DEL REGISTRO DUMBO

María Chaparro^{1,2,3,4}, María García Donday^{1,2,3,4}, Andrea Núñez Ortiz⁵, Cristina Calviño Suarez⁶, Saioa Rubio Iturria⁷, María Sánchez Azofra^{8,9,10}, Marta Calvo Moya¹¹, Isabel Pérez-Martínez^{12,13}, Agnes Fernández-Clotet^{4,14,15}, Erika Arroyo Alfambra^{16,17}, Sandra Marín Pedrosa¹⁸, María Teresa Diz-Lois Palomares¹⁹, Montserrat Figueira^{20,21}, Alexandra Ruiz-Cerulla²², María José Casanova^{1,2,3,4}, Montserrat Rivero^{23,24}, José María Huguet²⁵, Raquel Vicente Lidón²⁶, Lara Arias García²⁷, Iván Guerra^{28,29}, Daniel Hervías Cruz³⁰, Ana Gutiérrez Casbas^{4,31,32}, Elena Gómez Delgado³³, Raquel Camargo Camero³⁴, Iago Rodríguez-Lago^{35,36}, Mariam Aguas^{37,38}, Miguel Ángel de Jorge Turrión³⁹, Ángeles Masedo González⁴⁰, Pilar López Serrano⁴¹, Gemma Valldosera Villaamil⁴², Daniel Ceballos⁴³, Luis Bujanda^{4,44,45,46}, Gema Molina Arriero⁴⁷, Pablo Vega Villaamil⁴⁸, Manuel Van Domselaar^{49,50}, Marta Maia Boscá Watts⁵¹, Alfredo J. Lucendo^{2,4,52,53}, Beatriz Zúñiga de Mora-Figueroa⁵⁴, David Busquets Casals⁵⁵, Carlos Tardillo Marín⁵⁶, Marta Piqueras⁵⁷, Virginia Robles Alonso⁵⁸, Esther Bernardos Martín⁵⁹, Edita María Armesto González⁶⁰, Pau Sendra Rumeu⁶¹, Lucía Márquez-Mosquera^{62,63}, Patricia Ramírez de la Piscina⁶⁴, Miriam Mañosa^{4,65}, Raúl Rodríguez Insa⁶⁶, Javier Sola Sánchez⁶⁷, Laura Ramos⁶⁸, Noemí Manceñido Marcos⁶⁹, Vanessa Prieto⁷⁰, Victor Manuel Navas López⁷¹, Empar Sáinz Arnau⁷², Yolanda Ber Nieto⁷³, Luis Hernández⁷⁴, Carlos Castaño Milla⁷⁵, Miquel Sans^{76,77}, Victor Jair Morales⁷⁸, Ángel Ponferrada⁷⁹, Belén Herreros Martínez⁸⁰, Mara Charro⁸¹ y Javier P. Gisbert^{1,2,3,4}

¹Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid. ²Instituto de Investigación Sanitaria Princesa (IIS-Princesa). ³Universidad Autónoma de Madrid (UAM). ⁴Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD). ⁵Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla. ⁶Servicio de Aparato Digestivo, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela. ⁷Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Navarra, Pamplona. ⁸Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario La Paz, Madrid. ⁹Grupo de Enfermedades inmunomediadas Gastrointestinales y otras patologías digestivas. ¹⁰Instituto de Investigación sanitaria del Hospital Universitario La Paz-IdiPAZ, Madrid. ¹¹Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda. ¹²Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo. ¹³Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias ISPA, Oviedo. ¹⁴Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Clinic i Provincial, Barcelona. ¹⁵Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer IDIBAPS, Barcelona. ¹⁶Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza. ¹⁷Instituto de Investigación Sanitaria de Aragón (IIS Aragón), Zaragoza. ¹⁸Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba. ¹⁹Servicio de Aparato Digestivo, Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña. ²⁰Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Álvaro Cunqueiro, Vigo. ²¹Instituto de Investigación Sanitaria Galicia Sur IIS Galicia Sur, SERGAS-UVIGO, Vigo. ²²Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat. ²³Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander. ²⁴Instituto de Investigación IDIVAL, Santander. ²⁵Servicio de Aparato Digestivo, Hospital General Universitario de Valencia. ²⁶Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza. ²⁷Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Burgos. ²⁸Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Fuenlabrada. ²⁹Instituto de Investigación Hospital Universitario La Paz (IdiPAZ), Madrid. ³⁰Servicio de Aparato Digestivo, Hospital General Universitario de Ciudad Real. ³¹Servicio de Aparato Digestivo, Hospital General Universitario Dr. Balmis, Alicante. ³²ISABIAL, Alicante. ³³Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Juan Ramón Jiménez, Huelva. ³⁴Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga. ³⁵Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Galdakao. ³⁶Instituto de Investigación Sanitaria Biobizkaia, Galdakao. ³⁷Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario La Fe, Valencia. ³⁸Instituto de Investigación Sanitaria La Fe

(IIS La Fe), Valencia.³⁹Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Cabueñes, Gijón.⁴⁰Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.⁴¹Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Madrid.⁴²Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Joan XXIII, Tarragona.⁴³Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Gran Canaria Dr Negrín, Las Palmas de Gran Canaria.⁴⁴Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Donostia.⁴⁵Instituto de Investigación Sanitaria Biodonostia, San Sebastián.⁴⁶Universidad del País Vasco UPN/EHU.⁴⁷Servicio de Aparato Digestivo, Complejo Hospitalario Universitario de Ferrol.⁴⁸Servicio de Aparato Digestivo, Complejo Hospitalario Universitario de Ourense.⁴⁹Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Torrejón.⁵⁰Universidad Francisco de Vitoria, Madrid.⁵¹Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Clínico Universitario de Valencia.⁵²Servicio de Aparato Digestivo, Hospital General de Tomelloso.⁵³Instituto de Investigación Sanitaria de Castilla-La Mancha (IDISCAM).⁵⁴Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Clínico Universitario San Cecilio, Granada.⁵⁵Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitari Trueta, Gerona.⁵⁶Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Tenerife.⁵⁷Servicio de Aparato Digestivo, Consorci Sanitari de Terrassa.⁵⁸Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona.⁵⁹Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Mancha Centro, Alcázar de San Juan.⁶⁰Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario San Agustín, Avilés.⁶¹Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca.⁶²Servicio de Aparato Digestivo, Hospital del Mar. Barcelona.⁶³Instituto de Investigación Médica del Mar (IMIM), Barcelona.⁶⁴Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Álava.⁶⁵Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol. Badalona.⁶⁶Servicio de Aparato Digestivo, Hospital General Universitario de Castellón.⁶⁷Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario del Henares, Coslada.⁶⁸Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Canarias, Tenerife.⁶⁹Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Infanta Sofía, San Sebastián de los Reyes.⁷⁰Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Salamanca.⁷¹Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Regional Universitario de Málaga.⁷²Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Sant Joan de Déu, Manresa.⁷³Servicio de Aparato Digestivo, Hospital San Jorge, Huesca.⁷⁴Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Santos Reyes, Aranda de Duero.⁷⁵Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Rey Juan Carlos, Madrid.⁷⁶Servicio de Aparato Digestivo, Centro Médico Teknon, Barcelona.⁷⁷ISADMU.⁷⁸Servicio de Aparato Digestivo, Hospital de Granollers.⁷⁹Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Infanta Leonor, Madrid.⁸⁰Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Marina Baixa, Villajoyosa.⁸¹Servicio de Aparato Digestivo, Hospital de Barbastro.

Resumen

Objetivos: Proporcionar datos actualizados sobre la incidencia de recidiva de la EII durante el embarazo e identificar factores predictores de recidiva.

Métodos: Se incluyeron pacientes embarazadas con EII del registro DUMBO (registro prospectivo, observacional y multicéntrico, respaldado por GETECCU). La recidiva se definió según el CDAI y el PMS en la enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerosa (CU), respectivamente. Para el análisis del riesgo de recidiva, solo se consideraron pacientes en remisión clínica en la concepción. Solo se registraron eventos adversos graves (SAEs).

Resultados: De las 1.033 pacientes analizadas, 57 (5,5%) tenían enfermedad activa en la concepción. 830 pacientes habían parido (98% embarazos únicos), 69 habían finalizado precozmente el estudio y 134 embarazos aún estaban en curso. La probabilidad de tener enfermedad activa en cada trimestre fue mayor en pacientes con actividad en la concepción (tabla 1a). Siete pacientes se sometieron a cirugía debido a la EII durante el embarazo (3 abdominales y 4 perianales), todas en remisión en la concepción. La frecuencia de infecciones graves fue mayor en las pacientes activas durante el embarazo (2,8 vs. 0,8%, $p < 0,05$). La proporción de pacientes con actividad durante el embarazo se muestra en la tabla 1b. La proporción de pacientes que suspendieron el tratamiento durante el embarazo, excluyendo la mesalamina, fue similar entre las que recidivaron y las que no (tabla 1c). Tener CU vs. EC (HR = 3, IC95% = 1,8-5,3) fue la única variable asociada con el riesgo de recidiva.

Tabla 1a. Proporción de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal activa en cada trimestre de la gestación y en el postparto en función de la actividad en el momento de la concepción.

	Activas en el momento de la concepción	Remisión en el momento de la concepción	p
Activas 1º trimestre, n/N (%)	21/51 (41)	18/841 (2)	<0,001
Activas 2º trimestre, n/N (%)	9/49 (18)	23/864 (2,6)	<0,001
Activas 3º trimestre, n/N (%)	6/43 (14)	20/726 (2,7)	<0,001
Activas en puerperio, n/N (%)	7/40 (18)	25/715 (3,5)	<0,001

N, pacientes con evaluación de la actividad en cada momento (algunos casos abandonaron antes del parto y algunos embarazos aún estaban en curso).

Tabla 1b. Características de la población de estudio (pacientes en remisión en el momento de la concepción) en función de la presencia de recidiva durante el embarazo o el postparto.

	No recidiva (N=897)	Recidiva (N=73)	p
Edad de la madre (años), media (DE)	35 (4,7)	34 (4,9)	n.s.
Embarazos previos, mediana (RIC)	1 (0-1)	1 (0-2)	<0,05
Índice de masa corporal en el momento de la concepción, media (DE)	24 (4,6)	24 (3,9)	n.s.
Hemoglobina en el momento de la concepción (g/dL), mediana (RIC)	13,2 (12,5-13,9)	13,1 (11,9-13-1)	<0,05
Proteína C reactiva en el momento de la concepción (mg/dL), mediana (IQR)	0,2 (0,1-0,5)	0,3 (0,1-0,7)	n.s.
Tipo de EII			
Enfermedad de Crohn, n (%)	539 (60)	19 (26)	<0,001
Colitis ulcerosa, n (%)	346 (39)	53 (73)	
EII-nc, n (%)	11 (1,2)	1 (1,4)	
Cirugía previa, n (%)	179 (20)	11 (15)	n.s.
Comorbilidades, n (%)	283 (32)	23 (32)	n.s.
Primípara, n (%)	412 (46)	28 (38)	n.s.
Embarazo a través de tratamientos de fertilidad, n (%)	116 (13)	11 (15)	n.s.
Embarazo único, n (%)	511 (71)	48 (71)	n.s.
Tratamientos para la EII 3 meses antes de la concepción			
Mesalamina rectal, n (%)	108 (12)	14 (19)	n.s.
Mesalamina oral, n (%)	293 (33)	33 (45)	n.s.
Esteroides rectales, n (%)	1 (0,1)	0 (0)	n.s.
Esteroides tópicos, n (%)	10 (1,1)	1 (1,4)	n.s.
Esteroides sistémicos orales, n (%)	7 (0,8)	1 (1,4)	n.s.
Esteroides sistémicos intravenosos, n (%)	1 (0,1)	0 (0)	n.s.
Tiopurinas, n (%)	266 (30)	19 (26)	n.s.
Tofacitinib, n (%)	0 (0)	1 (1,4)	<0,01
Fármacos biológicos, n (%)	341 (38)	25 (34)	n.s.
Fármacos biológicos más tiopurinas, n (%)	87 (9,7)	10 (14)	n.s.
Adalimumab, n (%)	147 (16)	6 (8)	n.s.
Infliximab, n (%)	102 (11)	7 (9,6)	n.s.
Golimumab, n (%)	2 (0,2)	1 (1,4)	n.s.
Certolizumab, n (%)	2 (0,2)	2 (2,7)	<0,05
Vedolizumab, n (%)	23 (2,6)	4 (5,5)	n.s.
Ustekinumab, n (%)	66 (7,4)	5 (6,8)	n.s.

DE: desviación estándar; RIC: rango intercuartílico; EII: enfermedad inflamatoria intestinal; EII-nc, enfermedad inflamatoria intestinal no clasificada; n.s., no estadísticamente significativo.

Tabla 1c. Interrupción de los tratamientos de la enfermedad inflamatoria intestinal en pacientes en remisión en el momento de la concepción en función de la recidiva durante el embarazo o el puerperio.

	No recidiva (N=897)	Recidiva (N=73)	p
Mesalamina rectal, n (%)	35 (23)	14 (40)	0,03
Mesalamina oral, n (%)	19 (5,8)	6 (15)	0,02
Azatioprina, n (%)	28 (11)	1 (5)	n.s.
Tofacitinib, n (%)	--	1 (100)	n.s.
Adalimumab, n (%)	43 (29)	1 (14,3)	n.s.
Infliximab, n (%)	33 (30)	3 (37,5)	n.s.
Golimumab, n (%)	1 (50)	1 (100)	n.s.
Certolizumab, n (%)	1 (33)	0 (0)	n.s.
Vedolizumab, n (%)	7 (28)	0 (0)	n.s.
Ustekinumab, n (%)	19 (26)	2 (40)	n.s.

n.s., no estadísticamente significativo.

Los porcentajes se basan en el número de pacientes que reciben cada medicamento.

Conclusiones: El riesgo de tener enfermedad activa durante el embarazo fue mayor en las pacientes con actividad en la concepción. El riesgo de recidiva en las pacientes en remisión en la concepción fue menor de lo descrito anteriormente (mayor en la CU que en la EC). Debido al riesgo de recidiva y complicaciones, incluso en las pacientes en remisión en la concepción, debe realizarse un seguimiento estrecho de la EII durante el embarazo.