



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

María Chaparro<sup>1,2,3,4</sup>, María García Donday<sup>1,2,3,4</sup>, Andrea Núñez Ortiz<sup>5</sup>, Cristina Calviño Suarez<sup>6</sup>, Saioa Rubio Iturria<sup>7</sup>, María Sánchez Azofra<sup>8,9,10</sup>, Marta Calvo Moya<sup>11</sup>, Isabel Pérez-Martínez<sup>12,13</sup>, Agnes Fernández-Clotet<sup>4,14,15</sup>, Erika Arroyo Alfambra<sup>16,17</sup>, Sandra Marín Pedrosa<sup>18</sup>, María Teresa Diz-Lois Palomares<sup>19</sup>, Montserrat Figueira<sup>20,21</sup>, Alexandra Ruiz-Cerulla<sup>22</sup>, María José Casanova<sup>1,2,3,4</sup>, Montserrat Rivero<sup>23,24</sup>, José María Huguet<sup>25</sup>, Raquel Vicente Lidón<sup>26</sup>, Lara Arias García<sup>27</sup>, Iván Guerra<sup>28,29</sup>, Daniel Hervías Cruz<sup>30</sup>, Ana Gutiérrez Casbas<sup>4,31,32</sup>, Elena Gómez Delgado<sup>33</sup>, Raquel Camargo Camero<sup>34</sup>, Iago Rodríguez-Lago<sup>35,36</sup>, Mariam Aguas<sup>37,38</sup>, Miguel Ángel de Jorge Turrión<sup>39</sup>, Ángeles Masedo González<sup>40</sup>, Pilar López Serrano<sup>41</sup>, Gemma Valldosera Villaamil<sup>42</sup>, Daniel Ceballos<sup>43</sup>, Luis Bujanda<sup>4,44,45,46</sup>, Gema Molina Arriero<sup>47</sup>, Pablo Vega Villaamil<sup>48</sup>, Manuel Van Domselaar<sup>49,50</sup>, Marta Maia Boscá Watts<sup>51</sup>, Alfredo J. Lucendo<sup>2,4,52,53</sup>, Beatriz Zúñiga de Mora-Figueroa<sup>54</sup>, David Busquets Casals<sup>55</sup>, Carlos Tardillo Marín<sup>56</sup>, Marta Piqueras<sup>57</sup>, Virginia Robles Alonso<sup>58</sup>, Esther Bernardos Martín<sup>59</sup>, Edita María Armesto González<sup>60</sup>, Pau Sendra Rumeu<sup>61</sup>, Lucía Márquez-Mosquera<sup>62,63</sup>, Patricia Ramírez de la Piscina<sup>64</sup>, Miriam Mañosa<sup>4,65</sup>, Raúl Rodríguez Insa<sup>66</sup>, Javier Sola Sánchez<sup>67</sup>, Laura Ramos<sup>68</sup>, Noemí Manceñido Marcos<sup>69</sup>, Vanessa Prieto<sup>70</sup>, Victor Manuel Navas López<sup>71</sup>, Empar Sáinz Arnau<sup>72</sup>, Yolanda Ber Nieto<sup>73</sup>, Luis Hernández<sup>74</sup>, Carlos Castaño Milla<sup>75</sup>, Miquel Sans<sup>76,77</sup>, Victor Jair Morales<sup>78</sup>, Ángel Ponferrada<sup>79</sup>, Belén Herreros Martínez<sup>80</sup>, Mara Charro<sup>81</sup> y Javier P. Gisbert<sup>1,2,3,4</sup>

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

(IIS La Fe), Valencia.<sup>39</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Cabueñes, Gijón.<sup>40</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.<sup>41</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Madrid.<sup>42</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Joan XXIII, Tarragona.<sup>43</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Gran Canaria Dr Negrín, Las Palmas de Gran Canaria.<sup>44</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Donostia.<sup>45</sup>Instituto de Investigación Sanitaria Biodonostia, San Sebastián.<sup>46</sup>Universidad del País Vasco UPN/EHU.<sup>47</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Complejo Hospitalario Universitario de Ferrol.<sup>48</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Complejo Hospitalario Universitario de Ourense.<sup>49</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Torrejón.<sup>50</sup>Universidad Francisco de Vitoria, Madrid.<sup>51</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Clínico Universitario de Valencia.<sup>52</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital General de Tomelloso.<sup>53</sup>Instituto de Investigación Sanitaria de Castilla-La Mancha (IDISCAM).<sup>54</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Clínico Universitario San Cecilio, Granada.<sup>55</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitari Trueta, Gerona.<sup>56</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Tenerife.<sup>57</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Consorci Sanitari de Terrassa.<sup>58</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona.<sup>59</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Mancha Centro, Alcázar de San Juan.<sup>60</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario San Agustín, Avilés.<sup>61</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca.<sup>62</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital del Mar. Barcelona.<sup>63</sup>Instituto de Investigación Médica del Mar (IMIM), Barcelona.<sup>64</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Álava.<sup>65</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol. Badalona.<sup>66</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital General Universitario de Castellón.<sup>67</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario del Henares, Coslada.<sup>68</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Canarias, Tenerife.<sup>69</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Infanta Sofía, San Sebastián de los Reyes.<sup>70</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Salamanca.<sup>71</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Regional Universitario de Málaga.<sup>72</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Sant Joan de Déu, Manresa.<sup>73</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital San Jorge, Huesca.<sup>74</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Santos Reyes, Aranda de Duero.<sup>75</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Rey Juan Carlos, Madrid.<sup>76</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Centro Médico Teknon, Barcelona.<sup>77</sup>ISADMU.<sup>78</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital de Granollers.<sup>79</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Infanta Leonor, Madrid.<sup>80</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Marina Baixa, Villajoyosa.<sup>81</sup>Servicio 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.
<b>Tratamientos para la EII 3 meses antes de la concepción</b>			
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.