



## ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

# Historia natural, complicaciones, seguridad y embarazo en la enfermedad inflamatoria intestinal

María Chaparro

Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de la Princesa, Instituto de Investigación Sanitaria Princesa (IIS-IP) y Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Madrid, España.

### PALABRAS CLAVE

Enfermedad inflamatoria intestinal;  
Enfermedad de Crohn;  
Colitis ulcerosa;  
Embarazo;  
Infecciones;  
Cáncer;  
Inmunosupresores;  
Anti-TNF;  
Vedolizumab

### KEYWORDS

Inflammatory bowel disease;  
Crohn's disease;  
Ulcerative colitis;  
Pregnancy;  
Infections;  
Cancer;  
Immunosuppressive drugs;  
Anti-TNF;  
Vedolizumab

**Resumen** En la Digestive Disease Week 2015 se han presentado numerosos trabajos sobre historia natural, complicaciones y seguridad de tratamientos en enfermedad inflamatoria intestinal, así como aspectos novedosos sobre la fertilidad, el embarazo y la lactancia. En el presente artículo se resumirán las comunicaciones relacionadas con la historia natural, el riesgo de complicaciones y su prevención, la seguridad de los tratamientos, los aspectos relacionados con la fertilidad, el embarazo y la lactancia, así como el riesgo de cáncer y su relación con la enfermedad inflamatoria intestinal y con los fármacos empleados para esta. En los próximos años dispondremos de más datos sobre la seguridad de los tratamientos y las complicaciones que pueden presentar los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, por la propia enfermedad y por los fármacos que reciben, lo que permitirá adoptar medidas que mejoren su pronóstico.

© 2015 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

### Natural history, complications, safety and pregnancy in inflammatory bowel disease

**Abstract** Numerous studies were presented in Digestive Disease Week 2015 (DDW 2015) on the natural history, complications, and safety of treatments in inflammatory bowel disease (IBD), as well as novel findings on fertility, pregnancy, and breastfeeding. The present article reviews presentations on the natural history of IBD, the risk of complications and their prevention, treatment safety, aspects related to fertility, pregnancy, and breastfeeding, as well as the risk of cancer and its association with IBD and with drugs used in its treatment. In the next few years, more data will become available on treatment safety and the possible complications that can develop in IBD patients due to the disease itself and the drugs employed in its treatment, which will allow measures to be adopted to improve prognosis.

© 2015 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

En la Digestive Disease Week 2015 (DDW 2015) se han presentado numerosos trabajos sobre historia natural, complicaciones y seguridad de tratamientos en enfermedad inflamatoria intestinal (EII), así como aspectos novedosos sobre la fertilidad, el embarazo y la lactancia. En el presente artículo se resumirán las comunicaciones relacionadas con la historia natural, el riesgo de complicaciones y su prevención, la seguridad de los tratamientos, los aspectos relacionados con la fertilidad, el embarazo y la lactancia, así como el riesgo de cáncer y su relación con la EII y con los fármacos empleados para esta. Los trabajos se han seleccionado a criterio de la autora, considerando principalmente aquellos cuyas conclusiones tuvieran una aplicación inmediata para la práctica clínica.

## Historia natural de la enfermedad inflamatoria intestinal

La EII produce un daño crónico en el tubo digestivo que, con frecuencia, tiene como consecuencia la aparición de complicaciones como estenosis o fístulas. Una relevante proporción de pacientes requiere someterse a intervenciones quirúrgicas repetidas en el curso de su enfermedad. Desde el punto de vista del paciente, la EII tiene un curso impredecible: algunos pacientes desarrollan múltiples complicaciones a lo largo de su evolución mientras que otros tienen un curso más “benigno”. El hábito tabáquico o la necesidad de esteroides se han relacionado con un mayor riesgo de complicaciones, pero aún no se conocen con exactitud los factores que pueden condicionar un curso más agresivo de la EII.

Debido a que los síntomas de la EII frecuentemente son inespecíficos (al menos inicialmente) y que a menudo pueden ser indistinguibles de los asociados a trastornos funcionales, con frecuencia existe un retraso de varios meses, incluso años, desde la aparición de los síntomas hasta el diagnóstico. Collins et al presentaron los resultados de un estudio realizado con el registro EPIMAD en el que se incluyó a 8.704 pacientes diagnosticados entre 1990 y 2010<sup>1</sup>. Los autores confirmaron que el tiempo medio hasta el diagnóstico no se había modificado desde los años iniciales en comparación con períodos más recientes. La ausencia de pérdida de peso y el patrón estenosante (en contraposición al inflamatorio) se asociaron con un mayor retraso diagnóstico<sup>1</sup>.

El retraso en el diagnóstico es relevante porque podría asociarse con un mayor riesgo de complicaciones en la evolución de los pacientes. En un estudio realizado por Nahon et al se incluyeron de forma prospectiva 497 pacientes con enfermedad de Crohn (EC) procedentes de 3 unidades de EII de referencia<sup>2</sup>. El tiempo medio desde la aparición de los síntomas hasta el diagnóstico fue de 5 meses. Con respecto a la evolución posterior de los pacientes, no se observaron diferencias en cuanto al fenotipo, la necesidad de inmunosupresores ni de anti-TNF. Sin embargo, los pacientes con mayor retraso en el diagnóstico precisaron ser sometidos a cirugía más precozmente<sup>2</sup>.

En este mismo sentido, Banerjee et al evaluaron si el retraso en el diagnóstico de la EII se asociaba con un mayor riesgo de complicaciones<sup>3</sup>. Se incluyeron 720 pacientes con EC que se clasificaron en 4 grupos en función del tiempo desde la aparición de los síntomas hasta el diagnóstico: 0-12 meses, 13-24 meses, 25-36 meses y más de 36 meses. La media de tiempo hasta el diagnóstico en este estudio fue de 12 meses. El mayor retraso en el diagnóstico (más de 36 meses) se asoció con un mayor riesgo de desarrollo de estenosis y, al igual que en el estudio anterior, con una mayor necesidad de cirugía. Los autores concluyeron que el retraso diagnóstico se asocia con un mayor riesgo de complicaciones estenosantes y necesidad de cirugía y que, por tanto, el diagnóstico precoz puede prevenir la aparición de enfermedad incapacitante<sup>3</sup>.

Por otro lado, Golovics et al analizaron el desarrollo de manifestaciones extraintestinales como predictor de una evolución más agresiva en una cohorte de pacientes con colitis ulcerosa diagnosticada entre 2002 y 2012<sup>4</sup>. Se incluyeron 347 casos incidentes de colitis ulcerosa, de los cuales el 17% desarrolló manifestaciones extraintestinales (articulares, oculares o cutáneas), que fueron más frecuentes entre los pacientes más jóvenes, con enfermedad más extensa y en mujeres. Además, el desarrollo de manifestaciones extraintestinales se asoció con una enfermedad con un curso más grave, con mayor requerimiento de esteroides e inmunosupresores y con una mayor necesidad de ingresos hospitalarios por la EII. Los autores concluyeron que la presencia de manifestaciones extraintestinales podría, por tanto, considerarse un marcador de gravedad de la colitis ulcerosa, por presentar estos pacientes una evolución más grave de su enfermedad, reflejada en una mayor necesidad de ingresos hospitalarios y de tratamientos inmunosupresores<sup>4</sup>.

Clásicamente se había sugerido que los pacientes con colangitis esclerosante primaria (CEP) tenían un curso más “benigno” de la EII, con menos brotes y menos necesidad de tratamiento inmunosupresor. Sin embargo, los resultados de un estudio presentado por Soerensen et al en la DDW 2015 cuestionan esta afirmación<sup>5</sup>. Los autores identificaron 222 pacientes con EII y CEP y 8.231 con EII y sin CEP diagnosticados entre 1977 y 2011. La mayoría de los pacientes con EII y CEP presentaron colitis ulcerosa (72%). Además, la mayoría de los pacientes con colitis ulcerosa y CEP tenía pancolitis (78%) y en el caso de los pacientes con CEP y EC, la mayoría tenía afectación cólica y tan solo el 3% ileal. El porcentaje de pacientes en tratamiento con fármacos tiopurínicos fue elevado, de aproximadamente el 50%. Los pacientes con CEP presentaron un mayor riesgo de colectomía y desarrollo de cáncer colorrectal (CCR) y de vías biliares en comparación con los pacientes con EII sin CEP. La incidencia acumulada de CCR a los 10 años de seguimiento fue del 7% en los pacientes con CEP y tan solo del 0,3% en los pacientes sin CEP. La tasa acumulada de colectomía fue muy elevada, de más del 50%, en los pacientes con CEP. Finalmente, también se observó un impacto en la supervivencia debido a la CEP<sup>5</sup>.

Los autores concluyeron que los pacientes con CEP y EII no solo tienen una afectación más extensa, sino que también necesitan un tratamiento más agresivo, y que la supervivencia de los pacientes con CEP y EII es significativamente menor que la de los pacientes con EII sin CEP.

## Influencia de los fármacos biológicos en la historia natural de la enfermedad inflamatoria intestinal

A pesar de que los fármacos biológicos han demostrado ser eficaces en la inducción y el mantenimiento de la remisión en los pacientes con EII, los datos sobre su efecto en la historia natural de la EII a largo plazo son aún escasos y controvertidos. Banerjee et al evaluaron la evolución en la tasa de colectomía antes y después de la aprobación de los fármacos biológicos en los pacientes con colitis ulcerosa hospitalizados<sup>6</sup>. Los autores analizaron los datos incluidos en el registro National Inpatient Sample del proyecto Healthcare Cost and Utilization Project de la Agency for Healthcare Research and Quality. En esta base de datos se encuentran registrados 399.579 ingresos hospitalarios por colitis ulcerosa, de los cuales 38.505 (10%) corresponden a pacientes que fueron sometidos a colectomía. En este estudio, los autores no observaron diferencias en la tasa de colectomías entre el período prebiológico (1998-2005) y el biológico (2006-2011)<sup>6</sup>.

En este mismo sentido, Jeuring et al evaluaron la influencia del tratamiento con fármacos biológicos en la historia natural de la EC<sup>7</sup>. Se incluyeron casos incidentes y se clasificaron en 2 grupos, en función del año del diagnóstico: era prebiológica (los diagnosticados entre 1991 y 1998) y era biológica (los diagnosticados entre 1999 y 2011). Se incluyeron 342 pacientes en el grupo de la era prebiológica y 820 en el de la posbiológica. La media de seguimiento fue de 4 y 6,4 años, respectivamente. En el grupo de la era biológica el porcentaje de pacientes con un patrón más complicado (estenosante o fistulizante) al diagnóstico fue mayor que en los de la era prebiológica. Sin embargo, el riesgo de progresión a patrón estenosante o fistulizante fue similar en ambos grupos. Los autores concluyeron que, pese a los fármacos biológicos, no se han observado cambios en la historia natural de la EC con respecto a la progresión a fenotipos más graves.

## Novedades sobre cáncer y enfermedad inflamatoria intestinal

El desarrollo de cáncer es una de las complicaciones que más preocupa a los pacientes con EII y a los médicos que les atienden. En el caso de que existiera un mayor riesgo de cáncer en los pacientes con EII, esto podría deberse a un aumento de la susceptibilidad por la propia enfermedad, o bien ser consecuencia de los fármacos empleados para su tratamiento. Biancone et al presentaron un estudio con el objetivo de conocer la incidencia de cáncer y los factores asociados a su aparición en los pacientes con EII; se registraron todos los casos incidentes de cáncer en una cohorte de pacientes con EII desde enero de 2012 a octubre de 2014 y se compararon con un grupo de pacientes con EII sin cáncer con la misma edad, sexo y tipo de EII<sup>8</sup>. Se registraron 130 casos incidentes de cáncer en el período estudiado, con una incidencia de 3,5/1.000 pacientes y con una mortalidad asociada al cáncer de 0,4/1.000 pacientes. Los tumores más frecuentes fueron los gastrointestinales (41%), seguidos de los genitourinarios (21%), pulmonares (9,2%), cutá-

neos (9,2%), de mama (6%) y linfoma (4,6%). No se encontraron diferencias en función del tipo de EII, salvo en el CCR, que fue más frecuente en los pacientes con colitis ulcerosa. Los factores asociados con el desarrollo de cáncer fueron la presencia de enfermedad fistulizante en el caso de la EC y la afectación extensa en el caso de la colitis ulcerosa. Otros factores como la edad, el hábito tabáquico o el tratamiento con fármacos inmunosupresores o biológicos no se asociaron con un mayor riesgo de desarrollo de cáncer.

Aunque existen resultados controvertidos, son varios los estudios que han descrito un mayor riesgo tanto de linfoma como de cáncer de piel en los pacientes con EII. Se ha sugerido que esto se podría deber a una mayor susceptibilidad genética o al empleo de fármacos inmunosupresores, pero también podría ser consecuencia de la inflamación crónica. Parekh et al realizaron un estudio para conocer el riesgo de linfoma y cáncer de piel en pacientes con EII hospitalizados, por presentar estos, teóricamente, una mayor gravedad de la enfermedad<sup>9</sup>. Se analizaron datos de 67.560 hospitalizaciones en pacientes con EII del registro National Inpatient Sample. El linfoma se diagnosticó en 477 hospitalizaciones (0,71%). La probabilidad de presentar linfoma aumentó con la edad (1,1% en los mayores de 60 años) y fue mayor en varones que en mujeres. El diagnóstico de cáncer de piel se describió en 832 hospitalizaciones (1,23%): 236 melanomas (0,35%) y 612 cánceres de piel no melanomas (0,91%). El sexo masculino y la edad más avanzada se asociaron con un mayor riesgo de presentar cáncer de piel<sup>9</sup>.

En un estudio realizado con datos procedentes del registro español ENEIDA se pretendió conocer la prevalencia y distribución de neoplasias extracólicas en pacientes con EII, estimar la tasa de incidencia de estas neoplasias y analizar su desarrollo con el tratamiento inmunosupresor y los fármacos anti-TNF<sup>10</sup>. Se incluyeron más de 11.000 pacientes, con una mediana de seguimiento de 99 meses. En este estudio, la prevalencia de neoplasias extracólicas en pacientes con EII fue aproximadamente del 4%, las más frecuentes fueron las de mama, pulmón, cervix y vejiga. En el análisis multivariante, la edad (mayor) fue el único factor asociado con un mayor riesgo de desarrollo de neoplasias extracólicas, mientras que el tratamiento con fármacos inmunosupresores y biológicos no se asoció con un mayor riesgo de neoplasia extracólica<sup>11</sup>.

Los tumores del intestino delgado son raros en la población general, pero se ha sugerido que podría existir un aumento del riesgo del desarrollo de neoplasias en esta localización en los pacientes con EII. Simon et al evaluaron la capacidad de la endoscopia para la detección de displasia en una cohorte de pacientes de "alto riesgo" para el desarrollo de neoplasias en el intestino delgado<sup>11</sup>. Se incluyeron pacientes con afectación de intestino delgado de más de 10 años de evolución, a los que se realizó enteroscopia con cromosendoscopia con índigo carmín con múltiples biopsias aleatorizadas (4 cada 20 cm) y además toma de muestras de las lesiones sospechosas. Se incluyeron 101 pacientes con una mediana de duración de la EC de 19 meses. Veintinueve pacientes tenían síntomas obstructivos en el momento de la inclusión. La exploración endoscópica del intestino delgado no pudo completarse en 41 de los 101 pacientes. En la endoscopia inicial solo se encontró adenocarcinoma en 1 pa-

ciente con una estenosis sintomática. Otros 2 pacientes se diagnosticaron de adenocarcinoma de intestino delgado a lo largo de su evolución. Los autores concluyeron que, en una cohorte de pacientes con EC con alto riesgo de desarrollar adenocarcinoma de intestino delgado, la prevalencia de displasia o adenocarcinoma fue de aproximadamente el 4%. El cribado endoscópico solo pudo completarse en el 61% de los pacientes y permitió la detección únicamente de un tercio de las neoplasias. Por tanto, no parece que el cribado endoscópico de los tumores de intestino delgado en los pacientes con EC pueda recomendarse actualmente<sup>11</sup>.

Por otro lado, el riesgo de desarrollo de neoplasia en el recto de los pacientes sometidos a colectomía y las medidas de cribado recomendadas en estos pacientes no está bien establecido. Derikx et al metaanalizaron los resultados de los estudios publicados para conocer la prevalencia, incidencia y factores de riesgo de desarrollo de neoplasia de recto tras la colectomía<sup>12</sup>. Se incluyeron 13 estudios que incluían pacientes con muñón rectal, 35 estudios con pacientes con anastomosis ileorrectal y 33 con pacientes con anastomosis ileorrectal con reservorio ileoanal. Los autores observaron que la prevalencia y la incidencia de CCR tras la colectomía eran muy bajas, principalmente en el grupo de colectomía total con reservorio ileoanal. Los factores que se asociaron con un mayor riesgo de cáncer fueron la presencia de recto residual y la historia personal de CCR. Estos factores deben tenerse en cuenta para el desarrollo de estrategias de cribado adecuadas para la prevención del CCR en esta población<sup>12</sup>.

Finalmente, la mayoría de la evidencia sobre el riesgo de cáncer en pacientes con EII en tratamiento con inmunosupresores y biológicos procede de estudios en los que los pacientes no tienen antecedentes de cáncer. La evidencia sobre la evolución de los pacientes con EII que ya han desarrollado neoplasias es muy limitada. Axelrad et al realizaron un estudio con el objetivo de conocer si el tratamiento con fármacos inmunosupresores o biológicos en pacientes con EII con antecedentes de neoplasia se asocia con un mayor riesgo de desarrollar un tumor nuevo o recurrente<sup>13</sup>. Se incluyeron 255 pacientes con EII que habían desarrollado previamente neoplasias: 121 tumores sólidos, 62 tumores gastrointestinales, 55 dermatológicos y 17 hematológicos. A lo largo del seguimiento, 75 pacientes (29,4%) desarrollaron nuevas neoplasias: 36 (14%) un nuevo cáncer y 33 (12,9%) recurrencia del cáncer que habían tenido previamente. Los autores observaron que la exposición a anti-TNF o inmunosupresores no se asociaba con un mayor riesgo de desarrollo de neoplasia en pacientes con EII y antecedentes personales de cáncer<sup>13</sup>.

## Desarrollo y tratamiento de las estenosis en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal

Una de las complicaciones que se asocia con más frecuencia a la necesidad de cirugía en los pacientes con EC es la aparición de estenosis del tubo digestivo (principalmente de intestino delgado y colon). Townsend et al observaron diferencias en la expresión de proteínas en suero entre los pacientes con EC estenosante, no estenosante y colitis ulcero-

sa<sup>14</sup>. Se cuantificaron 7.668 péptidos y 897 proteínas para el análisis. El análisis de curvas ROC identificó que la combinación de un determinado grupo de péptidos podría tener una elevada capacidad diagnóstica (área bajo la curva > 0,9) para discriminar entre pacientes con EC estenosante, no estenosante y colitis ulcerosa. Los autores concluyeron que los pacientes con EC estenosante, no estenosante y colitis ulcerosa son diferentes desde el punto de vista de expresión de proteínas. Así, los pacientes con patrón estenosante tienen una mayor expresión de proteínas implicadas en la activación del complemento, rutas fibrinolíticas y adhesión linfocitaria que los que no desarrollan esta complicación. Futuros estudios deberán confirmar estos resultados en un grupo más amplio de pacientes y profundizar en los mecanismos implicados en el desarrollo de estenosis<sup>14</sup>.

En la actualidad, la dilatación con balón es una alternativa a la resección quirúrgica en el caso de las estenosis de la EC, con la ventaja de que permite preservar el intestino; sin embargo, la evidencia sobre su eficacia es limitada. Bettenworrrth et al presentaron los resultados de un metaanálisis para conocer la eficacia y la seguridad de la dilatación con balón en pacientes con estenosis intestinales por la EC<sup>15</sup>. Se incluyeron 34 estudios con un total de 1.500 pacientes sometidos a más de 3.000 dilataciones. La mayoría de las estenosis se localizaron en el ileon y aproximadamente el 66% eran estenosis de las anastomosis quirúrgicas. El éxito técnico se alcanzó en el 90% de los casos, con eficacia clínica en el 79% de los pacientes. Se observaron complicaciones graves (perforación, hemorragia o cirugía) por la dilatación únicamente en el 2,6% de los procedimientos. Tras una mediana de seguimiento de 40 meses, el 48% de los pacientes presentó recurrencia sintomática de la estenosis y el 30% tuvo que someterse finalmente a cirugía. La inyección de esteroides y la combinación de la dilatación con técnicas de corte se asociaron con una menor probabilidad de éxito de las dilataciones. En el análisis multivariante, presentar una estenosis de novo (no localizada en la anastomosis quirúrgica), la inyección local de esteroides y la longitud (mayor) de las estenosis fueron las variables que se asociaron con una mayor probabilidad de fracaso.

Aunque la dilatación endoscópica con balón es un abordaje atractivo de las estenosis de la EII, se asocia con una elevada tasa de recidiva que, en la mayoría de los pacientes, obliga a la realización de dilataciones repetidas y esto podría ser una desventaja de la técnica frente a la resección quirúrgica. Greener et al realizaron un estudio con el objetivo de comparar la evolución a corto y largo plazo de la dilatación endoscópica con balón frente a resección quirúrgica en pacientes con estenosis sintomáticas por EC<sup>16</sup>. Se incluyeron 79 pacientes (40 en el grupo que se sometió a resección quirúrgica y 39 en el grupo de dilatación endoscópica con balón), con un seguimiento medio de 3,5 y 2,7 años, respectivamente. La media de la longitud de las estenosis fue significativamente más corta en los pacientes sometidos a dilatación con balón que en los sometidos a resección quirúrgica (4 frente a 7 cm;  $p < 0,05$ ). La proporción de pacientes que requirió una nueva intervención fue significativamente más baja en el grupo de resección quirúrgica que en el sometido a dilatación con balón. El tiempo libre de intervenciones y el tiempo libre de cirugía fueron significativamente más cortos en el grupo tratado con dilatación

con balón que en el sometido a abordaje quirúrgico. Finalmente, el porcentaje de complicaciones asociadas al procedimiento fue similar entre ambos grupos. En conclusión, en esta cohorte el tratamiento quirúrgico de las estenosis fue más favorable que las dilataciones con balón<sup>16</sup>.

En la actualidad no existe consenso sobre cuál es el procedimiento óptimo para la realización de la dilatación endoscópica con balón en la EII. Bettenowrth et al evaluaron la variabilidad en la técnica de dilatación con balón mediante un cuestionario<sup>17</sup>. Finalmente, 126 facultativos expertos en EII de 15 países respondieron al cuestionario. Según este estudio, la longitud máxima de la estenosis que los encuestados consideraban subsidiaria de dilatación fue de  $4,5 \pm 1,7$  cm. El diámetro de balón más frecuentemente empleado fue el de 15-18 mm, con un tiempo de dilatación de  $1,7 \pm 1,2$  min. La mayoría de los encuestados recomendaba la dilatación con balón en las estenosis de las anastomosis quirúrgicas y tan solo el 60% lo recomendaba también en las estenosis de novo. Por otro lado, tan solo el 35% de los encuestados afirmó realizar dilataciones en estenosis con inflamación activa. Con respecto a la administración intralesional de fármacos, el 11% de los encuestados refirió administrar esteroides en la lesión y el 1% infliximab; el 5,2% combinaba las dilataciones con procedimientos de corte y el 0,8% con colocación de prótesis. Los autores de este estudio concluyeron que existe una gran heterogeneidad en las dilataciones con balón de las estenosis de la EII, desde la selección de pacientes candidatos a dilatación hasta la realización del procedimiento. Por tanto es necesario un consenso que permita el manejo de este tipo de pacientes de una forma más homogénea<sup>17</sup>.

El beneficio a largo plazo de la dilatación con balón no está claro, ya que en la mayoría de las cohortes el seguimiento es inferior a 3 años. Ding et al presentaron los resultados de un estudio en el que incluyeron 37 pacientes, en los que se había realizado dilatación con balón de estenosis anastomóticas<sup>18</sup>. La mediana de longitud de las estenosis fue de 2 cm (rango, 1,5 a 4 cm) y el 89% presentaba signos de inflamación activa en la endoscopia. La dilatación media para conseguir pasar la estenosis con el endoscopio fue de 1,5 cm y se consiguió en el 89% de los casos. El número medio de dilataciones por paciente fue de 2 (oscilando de 1 a 6), con una mediana hasta repetir la dilatación de 23 meses. El 75% de los pacientes requirió dilataciones repetidas. La presencia de inflamación endoscópica en el momento de la dilatación fue el único factor que se asoció con la necesidad de repetir el procedimiento. Finalmente, el 16% de los pacientes requirió cirugía. Este estudio demostró que el beneficio de la dilatación con balón de las estenosis quirúrgicas se mantiene también a largo plazo (5 años)<sup>18</sup>.

## Hospitalizaciones en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal

Jinjuvadia et al realizaron un estudio para conocer la evolución de la tasa de hospitalizaciones por EII en los últimos 10 años<sup>19</sup>. Se incluyeron pacientes del registro National Inpatient Sample, que recoge información de más de 5 millones de hospitalizaciones de más de 1.000 hospitales en Estados Unidos. Los autores observaron un aumento

significativo en el número absoluto de hospitalizaciones por EII, pasando de 193.725 (0,51% de todas las hospitalizaciones) en 2002 a 322.583 (0,84% de todas las hospitalizaciones) en 2011 ( $p < 0,001$ ). El gasto medio por ingreso hospitalario también aumentó significativamente en ese mismo período: de 18.786 \$ en 2002 a 39.014 \$ en 2011 en el caso de la EC, y de 22.318 a 48.117 \$ en ese mismo período en el caso de la colitis ulcerosa. La mortalidad hospitalaria asociada tanto a la EC como a la colitis ulcerosa disminuyó significativamente en el período estudiado. Este estudio demostró un aumento significativo del número de hospitalizaciones asociadas a la EII y del coste de estas. Estos datos señalan la necesidad de identificar estrategias que permitan controlar el coste de enfermedad asociado a la EII<sup>19</sup>.

Jinjuvadia et al evaluaron el riesgo de complicaciones durante los ingresos hospitalarios en los pacientes con EII<sup>20</sup>. Se analizaron más de 500.000 hospitalizaciones en pacientes con EII procedentes del registro National Inpatient Sample. Se observó un aumento significativo de la tasa de infección por *Clostridium difficile*, que pasó del 2% en 2002 al 4% en 2011. Del mismo modo, la incidencia de trombosis venosa y de accidentes embólicos se incrementó significativamente en ese mismo período. Sin embargo, el porcentaje de resecciones intestinales durante el ingreso disminuyó significativamente en esos años, principalmente en pacientes con EC menores de 60 años.

La mayoría de los estudios sobre hospitalizaciones en pacientes con EII se centran en los ingresos motivados por la EII. No obstante, la EII es una enfermedad crónica y los pacientes que la padecen requieren con frecuencia ingreso hospitalario por causas distintas a la actividad de la enfermedad. Leung et al incluyeron pacientes del registro Nixon-TAM Hong Kong IBD Registry<sup>21</sup>. En total se analizaron 451 pacientes recién diagnosticados de EII, con una edad media al diagnóstico de 42 años y una media de seguimiento de 26 meses. El 38% de los pacientes había tenido al menos una hospitalización durante el período de seguimiento. El 40% de las hospitalizaciones fueron motivadas por causas no relacionadas con la EII, las infecciones fueron la causa más frecuente (el 65% de los casos), seguidas de los accidentes cerebrovasculares (5%), el infarto agudo de miocardio o el edema agudo de pulmón (3%). El origen más frecuente de las infecciones fue el tubo digestivo (42%), seguido del tracto respiratorio (35%), la piel (10%) y el sistema urinario (7%). Los factores que se asociaron con un mayor riesgo de hospitalizaciones por infección fueron la edad más avanzada, la comorbilidad y el tratamiento con esteroides. Ni el tipo de EII ni el tratamiento con inmunosupresores o biológicos se asoció con un mayor riesgo de hospitalizaciones por infección<sup>21</sup>.

## Vacunas y enfermedad inflamatoria intestinal

El riesgo de infección por el virus de la hepatitis B (VHB) en los pacientes con EII no es mayor que en la población general, pero las consecuencias de la reactivación en el caso de contraerla pueden ser fatales<sup>22-25</sup>. Por eso se recomienda conocer el estado serológico de los pacientes frente al VHB y la administración de la vacuna en el caso de que sea negativa. A pesar de la importancia de que los pacientes con

EII estén convenientemente protegidos frente al VHB, la respuesta a la vacuna es mucho menor que en la población general<sup>26-29</sup>. Por eso, es importante identificar una pauta de vacunación más eficaz en estos pacientes. Etzion et al realizaron un estudio con el objetivo de comparar la eficacia y seguridad de Sci-B-Vac® (una vacuna de tercera generación) frente a Engerix® (la vacuna convencional) en pacientes con EII en tratamiento con fármacos inmunosupresores. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir Engerix® o Sci-B-Vac® en los meses 0, 1 y 6. Los títulos de anti-HBs se midieron al mes de la segunda dosis y a los 1-3 meses de la última dosis de vacuna. Finalmente, 72 pacientes recibieron la pauta de vacunación completa. El porcentaje de pacientes que presentó anti-HBs > 10 UI/ml tras la vacunación fue similar al de los que recibieron Engerix-B® y SCI-B-Vac® (el 81 frente al 68%;  $p = 0,2$ ). Es de destacar que en los pacientes en tratamiento con anti-TNF, el porcentaje de respuesta fue significativamente más bajo en los vacunados con SCI-B-Vac® que en los vacunados con Engerix® (el 30 frente al 77%, respectivamente;  $p = 0,024$ ). Del mismo modo, en los pacientes con enfermedad activa el porcentaje de respuesta fue significativamente más bajo en los vacunados con SCI-B-Vac® que en los que recibieron Engerix® (el 25 frente al 87%;  $p = 0,03$ ). Los autores de este estudio concluyeron que no parece haber ventaja en la administración de una vacuna de tercera generación en comparación con la tradicional (de segunda generación) en los pacientes con EII en tratamiento con fármacos biológicos e inmunosupresores (precisamente en los que la seroprotección es más importante).

Chaparro et al presentaron los resultados de un ensayo clínico aleatorizado en el que se comparó la respuesta a la vacunación del VHB en pacientes con EII con 2 tipos de vacunas: la tradicional (Engerix®) y una nueva vacuna con un adyuvante (Fendrix®)<sup>30</sup>. Se incluyeron 173 pacientes con EII, serología del VHB negativa y no vacunados previamente frente al VHB. Los pacientes se aleatorizaron 1:1 a recibir Fendrix® o dosis doble de Engerix® a los 0, 1, 2 y 6 meses. La concentración de anti-HBs se evaluó 2 meses tras la tercera y cuarta dosis (a los 4 y 8 meses). En este estudio, la tasa de respuesta fue marginalmente más alta con Fendrix® que con Engerix® (el 88% [78-94%] frente al 74% [66-85%];  $p = 0,06$ ). En el análisis multivariante, una mayor edad y el tratamiento con inmunosupresores o anti-TNF se asociaron con una menor respuesta a la vacunación. Los autores no lograron demostrar una diferencia estadísticamente significativa entre la tasa de respuesta a Fendrix® (dosis convencional) y Engerix® (dosis doble) en los pacientes con EII, si bien no se puede descartar un error *beta* consecuencia del reducido tamaño muestral<sup>30</sup>.

Estos mismos autores quisieron conocer la cinética de los anti-HBs a lo largo del tiempo en los pacientes que habían respondido a la vacuna. Para ello incluyeron a los pacientes que habían respondido a la vacuna en el ensayo clínico descrito anteriormente<sup>31</sup>. Los títulos de anti-HBs se determinaron a los 6 y 12 meses del último control posvacunal. Se incluyeron 132 pacientes; el 31% estaba en tratamiento con inmunosupresores y el 32% con anti-TNF. El 50% de los pacientes recibió cada una de las vacunas (Engerix® o Fendrix®). La incidencia acumulada de negativización de los anti-HBs fue del 15% a los 6 meses y del 21% a los 12 meses de seguimiento. La tasa de incidencia de negativización fue

del 23% por paciente-año de seguimiento. En el análisis multivariante (ajustado por la edad y el tratamiento con tiopurinas o anti-TNF) haber alcanzado concentraciones de anti-HBs  $\geq 100$  UI/l (frente a  $< 100$  UI/l) tras la vacunación fue el único factor que se asoció con una menor probabilidad de negativización de los anti-HBs a lo largo del seguimiento (*hazard ratio* [HR]: 0,08; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,02-0,3;  $p < 0,0001$ ). Sin embargo, el tipo de vacuna administrada no se asoció con un riesgo diferente de negativización de los anti-HBs<sup>31</sup>.

## Seguridad de los tratamientos biológicos

Colman et al evaluaron la aparición de reacciones en el sitio de inyección en pacientes con EII en tratamiento con fármacos por vía parenteral<sup>32</sup>. Incluyeron 62 pacientes con EII en tratamiento con fármacos por vía parenteral que acudieron de forma consecutiva a la consulta. A los pacientes que presentaron reacción en el sitio de inyección se les pidió que completaran un cuestionario. Las reacciones en el sitio de inyección consistieron en prurito, eritema, inflamación o dolor. De los pacientes incluidos, 61 estaban en tratamiento con anti-TNF por vía parenteral (50 adalimumab, 9 certolizumab pegol y 2 golimumab) y 2 recibían tratamiento con metotrexato (1 de ellos en combinación con adalimumab). El 16% de los pacientes refirió presentar reacción en el sitio de inyección (8/50 de los pacientes en tratamiento con adalimumab, 1/9 con certolizumab y 1/2 con golimumab). En todos los casos, la reacción se resolvió en pocos días y en ningún caso fue necesaria la suspensión de la medicación. Ningún paciente presentó reacciones alérgicas sistémicas asociadas. Se observó una tendencia a un menor uso de inmunosupresores concomitantes entre los que presentaron reacción en el sitio de inyección (el 20 frente al 48%;  $p = 0,1$ ). Además, de los 10 pacientes que tuvieron reacción en el sitio de inyección por el tratamiento anti-TNF, 9 habían recibido previamente tratamiento con infliximab. Los autores concluyeron que el haber sido expuesto previamente a un anti-TNF aumenta el riesgo de aparición de reacciones en el sitio de administración. Se necesitan más estudios para conocer el mecanismo que subyace bajo la aparición de reacciones en el sitio de inyección y su repercusión en la duración de la respuesta al tratamiento<sup>32</sup>.

Uno de los efectos secundarios más frecuentes de los fármacos anti-TNF es la aparición de lesiones cutáneas, que aparecen en hasta el 25% de los pacientes<sup>33</sup>. A pesar de que en la mayoría de los casos estas lesiones responden bien al tratamiento tópico, algunos pacientes requieren, finalmente, interrumpir el fármaco. Cleyen et al evaluaron si había correlación entre la aparición de lesiones cutáneas y los valores de anti-TNF en sangre y, en caso de haberla, sugerían que las lesiones cutáneas podrían estar causadas por una sobreexposición al fármaco. Se analizaron de forma retrospectiva 604 pacientes, de los cuales 230 (38%) desarrollaron lesiones cutáneas secundarias al tratamiento con anti-TNF. La concentración media de infliximab fue similar en los pacientes con lesiones cutáneas que en los que no las presentaron (4,2 frente a 4  $\mu\text{g/ml}$ ). Tampoco se observaron diferencias con respecto al porcentaje de pacientes que presentaban concentraciones infra o supratherapéuticas del

fármaco, ni con respecto a la presencia de anticuerpos frente al fármaco. Por tanto, los autores concluyeron que no parece que la aparición de lesiones cutáneas en los pacientes en tratamiento anti-TNF se deba a una diferente exposición al fármaco<sup>34</sup>.

Aunque los fármacos anti-TNF son eficaces en el tratamiento tanto de la psoriasis como de la EI se ha descrito la aparición de lesiones psoriasiformes en pacientes con EI en tratamiento con estos fármacos<sup>35</sup>. Pugliese et al evaluaron la incidencia de lesiones psoriasiformes en una cohorte amplia de pacientes con EI en tratamiento con anti-TNF<sup>36</sup>. En total se incluyeron 402 pacientes entre 2008 y 2013, con un total de 839 pacientes-año de seguimiento, y se describieron un total de 42 casos incidentes de psoriasis, con una tasa de incidencia de 5 casos por 100 personas-año. En el análisis multivariante, el tabaquismo se asoció con un mayor riesgo de psoriasis (HR: 2,37; IC del 95%, 1,36-4,48;  $p = 0,008$ ) y el tratamiento concomitante con inmunosupresores se asoció con un menor riesgo de desarrollo de lesiones psoriasiformes (HR: 0,33; IC del 95%, 0,12-0,92;  $p = 0,03$ )<sup>36</sup>.

El vedolizumab es un anticuerpo monoclonal frente a las integrinas  $\alpha 4 \beta 7$ , que ha demostrado ser eficaz en la EC y en la colitis ulcerosa y que recientemente ha sido aprobado para estas indicaciones. Sands et al analizaron la aparición de reacciones infusionales al vedolizumab en los pacientes de los estudios GEMINI 1 y 2<sup>37</sup>. El porcentaje de reacciones infusionales fue de aproximadamente el 5%, similar a lo observado en el grupo placebo. La mayoría de las reacciones infusionales (70%) ocurrieron de forma precoz, en las 2 primeras horas tras la infusión. Las reacciones más frecuentes fueron las náuseas (< 1% en los pacientes con EC) y la cefalea (< 1% en los pacientes con EC y colitis ulcerosa). Únicamente se observó un caso de reacción infusional grave en una paciente con EC, que obligó a la interrupción de la infusión. Estos resultados sugieren que el vedolizumab es bien tolerado en la mayoría de los pacientes<sup>37</sup>.

### Diagnóstico de la tuberculosis latente en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal

Los fármacos anti-TNF pueden asociarse con la reactivación de la tuberculosis (TBC), lo que obliga a descartar una TBC latente en los pacientes que van a iniciar tratamiento con estos fármacos. Para ello, clásicamente se recomendaba la realización de una radiografía de tórax y un Mantoux y *booster*, a pesar de lo cual se han descrito casos de reactivación de TBC latente<sup>38</sup>. La detección de TBC latente mediante *interferon gamma release assay* (IGRA) constituye una alternativa para descartar la TBC latente. Choi et al analizaron retrospectivamente 24 pacientes con TBC activa tras iniciar el tratamiento anti-TNF en Corea, donde la prevalencia de TBC es elevada<sup>39</sup>. La media de tiempo bajo tratamiento anti-TNF cuando se desarrolló la TBC fue de 5 meses (rango, 2-45 meses). Dos pacientes habían recibido tratamiento previamente por TBC activa. En 20 de los 24 pacientes se había realizado algún estudio para descartar TBC latente: en 16 mediante el Mantoux, en 12 mediante IGRA y en 8 se realizaron ambos tests, y se observó resultado positivo, al menos en alguno de ellos, en 2 pacientes

(diagnosticándose de TBC latente). Además se observaron signos radiológicos de TBC pasada en la radiografía de tórax en 2 pacientes. Los 2 pacientes con TBC latente y 1 de los 2 que presentaban lesiones en la radiografía de tórax recibieron tratamiento profiláctico de la reactivación con isoniacida durante 9 meses. Las localizaciones más frecuentes de TBC fueron el pulmón (20 pacientes), seguido de los ganglios linfáticos mediastínicos, intraabdominales y peritoneales. La infección se resolvió favorablemente en 23 pacientes, pero 1 paciente finalmente falleció por la TBC. Los autores concluyeron que la mayoría de los pacientes habían tenido resultado negativo al menos en un test de cribado de la TBC, a pesar de lo cual desarrollaron TBC<sup>39</sup>. Este estudio subraya la importancia de revisar detalladamente la historia clínica de los pacientes, los resultados de las pruebas de cribado de la TBC y prestar atención ante la aparición de síntomas que hagan sospechar la presencia de TBC activa en los pacientes con EI.

A pesar de que tradicionalmente se había empleado el Mantoux para el diagnóstico de la TBC latente, los IGRA podrían tener ciertas ventajas en algunas situaciones clínicas. Marano et al compararon el Mantoux con los IGRA como pruebas de cribado de la tuberculosis en pacientes con colitis ulcerosa activa procedentes de los ensayos clínicos de golimumab, PURSUIT-SC y PURSUIT-IV<sup>40</sup>. Se incluyeron en este análisis 1.283 pacientes a los que se había realizado tanto IGRA como Mantoux antes de ser incluidos en los ensayos clínicos. El 8,7% obtuvo resultado positivo, al menos en 1 de los tests (3,7% IGRA, 6,2% Mantoux y 1,2% ambos). El 1,7% de los pacientes presentó un resultado indeterminado en el IGRA. La concordancia entre los resultados del Mantoux y los IGRA fue baja, con un coeficiente *kappa* de 0,135. Entre los pacientes con IGRA positivo, solo el 31% dio positivo en el Mantoux. Entre los pacientes con Mantoux positivo, solo el 19% tuvo IGRA positivo. El 40% de los pacientes había recibido la vacuna de la TBC previamente; entre ellos, el porcentaje de positivos para la TBC latente mediante el Mantoux fue del 10,4 y del 5% con los IGRA. Entre los pacientes que no habían recibido la vacuna, el porcentaje de positivos fue del 1,9% mediante el Mantoux y del 2,8% con los IGRA. El IGRA se repitió en los pacientes con resultados indeterminados; la mayoría de ellos (67%) obtuvieron un resultado negativo al repetirlo, y fue positivo en el 5,3% de los casos. En el 28% de los casos, la repetición del IGRA dio de nuevo un resultado indeterminado. En este estudio, el tratamiento con esteroides e inmunosupresores no afectó a los resultados del test. En conclusión, los resultados de este estudio sugieren que los IGRA podrían presentar una mayor especificidad y quizás una mayor sensibilidad que el Mantoux en los pacientes con colitis ulcerosa moderada-grave<sup>40</sup>.

Sin embargo, otros autores han sugerido que el tratamiento inmunosupresor podría afectar al resultado de los IGRA en pacientes con enfermedades inmunomediadas. En este sentido, Wong et al realizaron un metaanálisis para conocer el efecto de los inmunosupresores en el resultado de los IGRA en los pacientes con enfermedades inmunomediadas<sup>41</sup>. Se incluyeron 17 estudios con más de 3.200 pacientes. La proporción media de pacientes con inmunosupresores fue del 71%. Del total de pacientes, el 57% había recibido previamente la vacuna de la TBC. El riesgo de IGRA

positivo en pacientes con enfermedades inmunomediadas en tratamiento con inmunosupresores fue de 0,68. Además se observó que el tratamiento con inmunosupresores y con anti-TNF redujo significativamente la probabilidad de tener un resultado positivo en los IGRA. Los autores concluyeron que los IGRA podrían ser poco sensibles para el diagnóstico de TBC latente en los pacientes con enfermedades inmunomediadas en tratamiento con inmunosupresores. Por todo ello, el cribado de TBC latente debería realizarse más precozmente, en el momento del diagnóstico de la EII, y especialmente antes del uso de inmunosupresores y anti-TNF<sup>41</sup>.

En este mismo sentido, Wolf et al presentaron los resultados de un estudio para conocer la influencia del tratamiento inmunosupresor en el resultado de los tests de cribado de la TBC<sup>42</sup>. Se incluyeron 2.279 pacientes, de los cuales el 61% estaba bajo tratamiento inmunosupresor, a los que se realizó un IGRA y el 13% presentó resultados indeterminados. El porcentaje de resultados indeterminados fue significativamente mayor en los pacientes en tratamiento inmunosupresor que en los que no recibían estos fármacos (el 16 frente al 8%;  $p < 0,0001$ ), con un riesgo de 2,2 veces más probabilidades de presentar un resultado indeterminado en comparación con los pacientes sin tratamiento inmunosupresor. Además, cada tratamiento inmunosupresor añadido aumentó 1,1 veces (IC del 95%, 1,1-1,2) la probabilidad de obtener un resultado indeterminado. Los autores concluyeron que los pacientes inmunodeprimidos a los que se realiza un IGRA tienen mayor probabilidad de tener resultados indeterminados que los controles y que la probabilidad de resultados indeterminados es mayor a medida que el paciente recibe más tratamientos inmunosupresores<sup>42</sup>.

En conclusión, los resultados de estos estudios no muestran una clara ventaja de los IGRA sobre el Mantoux. Lo que realmente es importante para la obtención de resultados fiables es la realización del cribado de la TBC lo antes posible, desde el diagnóstico de la enfermedad, ya que en ese momento la probabilidad de que el paciente se encuentre en tratamiento con fármacos inmunosupresores es menor.

### **Influencia del tratamiento anti-TNF en la aparición de complicaciones posquirúrgicas en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal**

Los pacientes con EII, con frecuencia necesitan someterse a una resección intestinal mientras están en tratamiento anti-TNF. Hay controversia acerca de la influencia de estos tratamientos en la aparición de complicaciones posquirúrgicas en los pacientes con EII. Althumairi et al realizaron un estudio para conocer el efecto del infliximab en las complicaciones posquirúrgicas en los pacientes sometidos a resección intestinal<sup>43</sup>. Se incluyeron pacientes procedentes del registro Truven Health Analytics MarketScan, que cuenta con datos de más de 50 millones de sujetos con cobertura de asistencia médica por ser empleados. De ellos, aproximadamente 1.800 habían sido sometidos a resección ileocólica por EC; 167 habían recibido infliximab en las 8 semanas previas a la cirugía. Los pacientes expuestos a infliximab en el periodo preoperatorio eran más jóvenes que los no expuestos. Por otro lado, la media de edad y el índice de co-

morbilidad de Charlson fueron similares en ambos grupos. En este estudio, el tratamiento con infliximab no se asoció a un mayor riesgo de complicaciones en general, ni tampoco de complicaciones infecciosas o de la anastomosis. El único factor que se asoció con una evolución posquirúrgica más complicada, aunque sin alcanzar la significación estadística, fue el tratamiento con esteroides a una dosis  $> 20$  mg/día de prednisona<sup>43</sup>.

En este mismo sentido, Zittan et al evaluaron el efecto del tratamiento con anti-TNF en las complicaciones posquirúrgicas de los pacientes con colitis ulcerosa sometidos a colectomía total con reservorio ileoanal<sup>44</sup>. Se analizaron 164 pacientes que habían sido expuestos al tratamiento con anti-TNF y se compararon con 584 controles no expuestos. En este estudio, el tratamiento previo con anti-TNF tampoco se asoció a un mayor riesgo de complicaciones infecciosas ni a dehiscencia de las suturas<sup>44</sup>.

### **Fertilidad y embarazo en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal**

La EII generalmente se diagnostica en adultos jóvenes que están en su edad reproductiva. La seguridad de los tratamientos para la EII durante la gestación, así como la preocupación por transmitir la enfermedad a la descendencia, tienen impacto en el deseo genésico de los pacientes<sup>45,46</sup>. Targownik et al evaluaron los efectos de la EII en la tasa de embarazos y recién nacidos vivos en las pacientes con EII<sup>47</sup>. Mediante la University of Manitoba IBD Epidemiologic Database se identificaron todos los casos incidentes de EII diagnosticados en pacientes menores de 50 años y sin antecedentes personales de histerectomía entre 1992 y 2012. Por cada paciente con EII se incluyeron 10 controles sin EII pareados por edad. Los autores identificaron 1.555 pacientes con EII y 11.412 mujeres sin EII. El porcentaje de embarazos, nacidos vivos y abortos fue significativamente menor en las pacientes con EII en comparación con las pacientes sin EII. Los resultados de este estudio reflejan una vez más que, a pesar de que no se observa un mayor riesgo de complicaciones en la gestación en las pacientes con EII, la disminución en la tasa de fecundidad podría deberse tanto a una decisión personal de las pacientes como a una verdadera disminución en la fecundidad<sup>47</sup>.

En este mismo sentido, Sulz et al realizaron un estudio en el que se analizó el porcentaje de pacientes con EII que habían tenido descendencia<sup>48</sup>. El estudio incluyó 629 mujeres con EII diagnosticadas antes de los 35 años, con una edad a la inclusión menor de 45 años y con al menos 2 años de seguimiento de la enfermedad. De ellas, 266 (42%) habían tenido al menos un embarazo al final del seguimiento. El resto, 363 pacientes (58%), no tenían ningún hijo. De ellas, solo el 20% tenía o había tenido deseo gestacional. Finalmente, en este estudio tan solo el 12% de las mujeres con EII en edad fértil no había conseguido ninguna gestación a pesar de desearlo<sup>48</sup>.

Igualmente, De Lima et al presentaron un estudio cuyo objetivo primario fue conocer si las pacientes con EII tenían una tasa de infertilidad mayor que la población general<sup>49</sup>. Se incluyeron pacientes con EII y deseo gestacional entre 2008 y 2014 y se compararon con un grupo control pareado

por edad y etnia. Se definió subfertilidad como la incapacidad de concebir tras 12 meses de relaciones sexuales sin empleo de métodos anticonceptivos o el haber conseguido la gestación mediante tratamientos de fertilidad. Se incluyeron 333 casos en 227 mujeres con EII y 804 controles sin EII. En este estudio, el tiempo medio hasta la concepción fue incluso menor en el grupo de EII que en el de mujeres sin EII (2,4 frente a 3 meses;  $p < 0,01$ ). Sin embargo, la frecuencia de empleo de tratamientos de fertilidad para conseguir la gestación fue significativamente más alta en las pacientes con EII. Por otro lado, factores como el tipo de EII, los antecedentes de cirugía previa, la presencia de enfermedad perianal, los tratamientos empleados para la EII o la actividad de la enfermedad no se asociaron con un mayor riesgo de infertilidad<sup>49</sup>.

Uno de los factores que se ha relacionado de forma más sólida con la evolución del embarazo en las pacientes con EII es el control de la actividad de la enfermedad. Bengtson et al realizaron un estudio para determinar si la ganancia de peso durante el embarazo es un predictor de complicaciones durante el embarazo<sup>50</sup>. Se incluyeron gestaciones del registro del estudio PIANO, que incluye a 922 madres con recién nacidos vivos de 30 centros en Estados Unidos, y del registro MoBa, que es una base de datos noruega con datos de 107.000 embarazos. Los autores de este estudio observaron que la ganancia inadecuada de peso durante el embarazo se asociaba a un mayor número de complicaciones. La presencia de enfermedad activa disminuyó la ganancia media de peso durante la gestación en ambas cohortes<sup>50</sup>. Este estudio subraya la importancia del control de la actividad de la EII durante la gestación, ya que esto influye directamente en el estado nutricional de la madre y en el riesgo de complicaciones para la madre y el recién nacido.

Un escenario distinto es la evolución en las pacientes en las que la EII debuta durante la gestación. Shitrit et al realizaron un estudio en el que incluyeron 70 pacientes diagnosticadas de EII antes de la gestación y 11 diagnosticadas de EII durante la gestación<sup>51</sup>. En este estudio se observó que el tipo de EII, la afectación, el comportamiento de la enfermedad, la necesidad de esteroides y la tasa de hospitalizaciones eran similares en ambos grupos. Con respecto a la gestación, el porcentaje de partos vaginales, la duración del embarazo, la puntuación en el índice de Apgar y el peso medio al nacer fueron similares en los 2 grupos. Por tanto, según los autores de este estudio, el inicio de la EII durante la gestación no se asocia con una peor evolución ni de la EII ni del embarazo, en comparación con las pacientes con el diagnóstico de EII previo a la gestación<sup>51</sup>.

Aunque los tratamientos anti-TNF parecen seguros durante el embarazo, los datos sobre los efectos de la exposición del feto a estos fármacos, la correlación entre los valores séricos maternos y los fetales y la duración de la presencia del fármaco en la sangre del recién nacido son limitados<sup>45,46,52-54</sup>. Shihab et al realizaron un metaanálisis para cuantificar el riesgo de complicaciones en las pacientes con EII expuestas a anti-TNF durante la gestación en comparación con las no expuestas a estos fármacos<sup>55</sup>. Se incluyeron 17 estudios en pacientes con EII y 5 registros poblacionales. En este metaanálisis no se observó un mayor riesgo de complicaciones durante la gestación, malformaciones congénitas, parto pretérmino o bajo peso al nacer en

las gestaciones expuestas a anti-TNF en comparación con las no expuestas. Además, tampoco se observaron diferencias en cuanto al riesgo de malformaciones congénitas en las pacientes expuestas a anti-TNF en comparación con los registros poblacionales<sup>55</sup>.

Por otro lado, Julsgaard et al realizaron un estudio en el que incluyeron pacientes con EII embarazadas en tratamiento con adalimumab o infliximab durante la gestación<sup>56</sup>. Se midieron los valores de anti-TNF al nacimiento y, en los niños con valores detectables en sangre de cordón, se realizaron controles cada 3 meses hasta que fueron indetectables. Se analizaron 80 parejas de madres e hijos (44 con infliximab y 36 con adalimumab). De todos los nacimientos hubo 3 partos prematuros (4%), 3 niños con retraso de crecimiento intrauterino (4%) y 2 niños con malformaciones congénitas (2,5%). El desarrollo de los niños fue normal en todas las revisiones a lo largo del seguimiento. Se observó una correlación inversamente proporcional entre el número de semanas desde la última dosis hasta el parto y la concentración de anti-TNF en sangre de cordón (infliximab,  $r = -0,58$ ; adalimumab,  $r = -0,41$ ; ambos,  $p < 0,001$ ) y los valores en sangre materna (infliximab,  $r = -0,63$ ; adalimumab,  $r = -0,64$ ; ambos,  $p < 0,001$ ). La última dosis de infliximab se administró en la semana 30 (media) y la última dosis de adalimumab en la semana 35 (media) de la gestación. El tratamiento anti-TNF se interrumpió en la semana 30 en un tercio de las gestaciones. La interrupción del tratamiento en la semana 30 no se asoció con un mayor riesgo de recidiva de la enfermedad que el mantenimiento de este hasta más avanzado el embarazo. No obstante, la interrupción más precoz se asoció con una menor exposición fetal al fármaco, ya que la concentración de anti-TNF fue significativamente más baja en las pacientes que interrumpieron el tratamiento antes de la semana 30. Sin embargo, es de destacar que el tiempo medio de aclaramiento del fármaco en el recién nacido fue de 6 meses en ambos grupos (tanto en el grupo que suspendió el tratamiento antes como en el que lo hizo después de la semana 30). Los autores concluyeron que los valores de anti-TNF en sangre materna y en sangre de cordón se correlacionaron inversamente con el tiempo desde la última administración del fármaco hasta el parto, y que la interrupción precoz (antes de la semana 30) del anti-TNF durante el embarazo se asocia con una menor exposición fetal al fármaco, sin que ello suponga un mayor riesgo de brote para la madre. No obstante, el aclaramiento del fármaco en el recién nacido puede llevar hasta 12 meses, por lo que debe evitarse la administración de vacunas de virus vivos a los niños a menos que se haya confirmado que el fármaco ya no está presente en la sangre<sup>56</sup>.

A pesar de que no se contraindica la lactancia materna en las pacientes en tratamiento con anti-TNF, la experiencia sobre su seguridad es limitada. Matro et al analizaron la relevancia de la excreción de los anti-TNF en la leche materna y si esto puede incrementar el riesgo de infecciones o afectar al crecimiento y desarrollo de los hijos lactantes de madres con EII en tratamiento con estos fármacos<sup>57</sup>. Se obtuvieron muestras seriadas de leche materna a la hora, 12, 24 y 48 h después de haber recibido el tratamiento anti-TNF. El crecimiento y el desarrollo de los niños se evaluaron a lo largo de 48 meses de seguimiento. Se registraron datos de las complicaciones acontecidas en los niños, con espe-

cial atención a las infecciones. En total, 20 madres enviaron muestras para analizar los valores de anti-TNF en la leche materna (11 con infliximab, 6 con adalimumab y 3 con certolizumab). La concentración máxima detectada de infliximab fue de 90-591 ng/ml. Ni adalimumab ni certolizumab se detectaron en la leche materna. Los parámetros de desarrollo a los 4, 9 y 12 meses fueron normales en todos los niños, con independencia de si recibieron o no lactancia materna. Las tasas de infecciones a los 4, 9 y 12 meses fueron similares en los niños con lactancia materna expuestos a anti-TNF y en los no expuestos. Este trabajo aporta información novedosa sobre los anti-TNF en la lactancia, como es el hecho de que el infliximab se detecta en la leche materna a las 48 h de administrar la dosis, pero en concentraciones muy pequeñas y mucho más bajas que las encontradas en el suero de los pacientes, mientras que ni el adalimumab ni el certolizumab se detectan en la leche materna a las 48 h de su administración. Por otro lado, los niños alimentados con leche materna de pacientes en tratamiento con biológicos, inmunomoduladores o tratamiento combinado tienen un desarrollo similar y un mismo riesgo de presentar complicaciones que los alimentados con lactancia artificial o con leche materna de pacientes sin tratamiento con estos fármacos<sup>57</sup>. No obstante se requieren datos de un seguimiento a más largo plazo para conocer la influencia de la exposición a estas minúsculas cantidades de anti-TNF a través de la leche materna en el desarrollo de los niños.

## Conclusiones

En los próximos años se dispondrá de más datos sobre la seguridad de los tratamientos y las complicaciones que pueden presentar los pacientes con EII por la propia enfermedad y por los fármacos que reciben, lo que permitirá adoptar medidas que mejoren su pronóstico, algunos de los cuales ya se presentaron en la DDW 15. El retraso en el diagnóstico de la EII favorece la aparición de complicaciones y aumenta la necesidad de tratamiento quirúrgico más precoz. A pesar de disponer de fármacos biológicos, los más eficaces para el tratamiento de la EII, aún no se ha demostrado claramente que estos tratamientos modifiquen la historia natural de la enfermedad a largo plazo. Por otro lado, no parece que estos fármacos aumenten el riesgo de padecer cáncer en los pacientes con EII, ni siquiera en los que tienen antecedentes de haber sufrido una neoplasia.

Las estenosis intestinales son una de las complicaciones más frecuentes en los pacientes con EII. La dilatación con balón es una alternativa eficaz en estos casos, pero finalmente una relevante proporción de pacientes requiere someterse a cirugía. Además, el procedimiento es muy heterogéneo en función del médico que lo realiza, por lo que son necesarias guías que clarifiquen cuál es la técnica más segura y eficaz en estos pacientes. Finalmente, una relevante proporción de pacientes con EII deberá someterse a cirugía por esta u otras complicaciones. El tratamiento anti-TNF no parece aumentar el riesgo de complicaciones en estos pacientes.

Las hospitalizaciones en los pacientes con EII son cada vez más frecuentes, aunque teóricamente se tiende a una

atención cada vez más ambulatoria y cada vez suponen un mayor coste. La causa más frecuente de hospitalización en estos pacientes, además de la propia EII, es la aparición de complicaciones infecciosas, por lo que es importante aplicar todas las medidas preventivas disponibles en estos pacientes. En este sentido es necesario administrar las vacunas recomendadas, como la del VHB. La eficacia de esta vacuna es más baja que en la población general y las vacunas de tercera generación no han demostrado ventajas con respecto a las tradicionales. Además debe realizarse el cribado de la TBC desde el momento del diagnóstico, ya que el tratamiento con inmunosupresores y anti-TNF disminuye la sensibilidad de los tests para la detección de TBC latente. La reactivación de la TBC en los pacientes inmunodeprimidos puede ser grave y tener consecuencias fatales.

Finalmente se han presentado numerosos estudios sobre embarazo y lactancia en la EII. La EII no parece aumentar la tasa de infertilidad en las pacientes que la padecen, pero sí se ha observado un menor porcentaje de pacientes con hijos. Quizás la preocupación por la propia enfermedad, por transmitirla a la descendencia o por miedo a los efectos secundarios de los tratamientos, disminuya el deseo genésico en estas pacientes. Es importante alcanzar la remisión de la enfermedad para mejorar el pronóstico de la gestación en las pacientes con EII. Para ello, en ocasiones es necesario mantener el tratamiento anti-TNF durante la gestación. Además, cada vez hay más datos que apoyan su seguridad durante el embarazo. El tiempo medio de aclaramiento del fármaco en los niños que han estado expuestos a estos tratamientos es de 6 meses, se puede llegar a detectar el anti-TNF hasta los 12 meses de vida. Por tanto, en ese período no deberían administrarse vacunas de virus vivos, a no ser que se haya demostrado que el fármaco es indetectable en el suero del niño. La lactancia materna en pacientes en tratamiento anti-TNF parece segura, a pesar de que, al menos el infliximab, se secreta por la leche materna en pequeñas cantidades.

## Conflicto de intereses

La autora declara no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Collins M, Sarter H, Fumery M, Armengol-Debeir L, Laerence E, Vasseur F, et al. Delay in diagnosis of Crohn's disease: description over time and identification of associated factors: a 21-year population based study. *Gastroenterology*. 2015;148:S-431.
2. Nahon S, Paupard T, Lahmek P, Lesgourgues B, Peyrin-Biroulet L, Chaussade S, et al. Diagnostic delay is associated with higher rate of major surgery in a French prospective cohort of patients with Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2015;148:S-247.
3. Banerjee R, Srikanth M, Thanugundla B, Dandaboina S, Reddy ND. Early diagnosis of Crohn's disease is associated with lesser complications *Gastroenterology*. 2015;148:S-265.
4. Golovics PA, Lovasz BD, Vegh Z, Vavricka SR, Rogler G, Lakatos L, et al. Are extraintestinal manifestations associated with disease outcomes in ulcerative colitis? Results from a population-based inception cohort between 2002-2012. *Gastroenterology*. 2015;148:S-246.

5. Soerensen J, Jess T, Anderson M, Ainsworth M, Ytting H, Nielsen O. Clinical features and prognosis of coexisting inflammatory bowel disease and primary sclerosing Cholangitis: A population-based cohort study 1977-2011. *Gastroenterology*. 2015;148:S-464.
6. Banerjee I, Ananthkrishnan A, Chelius TH, Szabo A, Xiang Q, Saeian K, et al. No difference in ulcerative colitis colectomy rate in pre and post biologic era. *Gastroenterology*. 2015;148:S-5.
7. Jeuring S, Van de Heuvel T, Zeegers M, Hemeeteman W, Romberg-Camps M, Dostenbrug LE, et al. Disease behavior in Crohn's disease patients diagnosed in the biological era- A Dutch population-based IBD-SL cohort study. *Gastroenterology*. 2015;148:S-22.
8. Biancone L, Armuzzi A, Maria Lia S, D'Inca R, Papi C, Spina L, et al. Characterization of incident cases of cancer in inflammatory bowel disease: a prospective multicenter nested case-control IG-IBD study. *Gastroenterology*. 2015;146:S-448.
9. Parekh R, Jinjuvadia R, Liangpunsakul S, Kutait A. Lymphoma and skin cancers rates among inflammatory bowel disease related hospitalizations in United States. *Gastroenterology*. 2015;148:S-461.
10. Chaparro M, Benítez JM, López-García A, Juna A, Guardiola J, Mínguez M, et al. Extracolonic neoplasias in inflammatory bowel disease patients: data from the GETECCU ENEIDA registry. *Gastroenterology*. 2015;148:S230.
11. Simon M, Cosnes J, Seksik P, Allez M, Stefanescu C, Blain A, et al. Endoscopic detection of small bowel adenocarcinoma and dysplasia in patients with jejuno-ileal Crohn's disease: prospective study in a cohort of high risk patients (DYDJI study). *Gastroenterology*. 2015;148:S-460.
12. Derikx LA, Nissen L, Smits LJ, Shen B, Hoentjen F. Neoplasia risk after colectomy in inflammatory bowel disease patients- A systematic review and metaanalysis. *Gastroenterology*. 2015;148:S-469.
13. Axelrad J, Bernheim O, Colombel JF, Malerba S, Ananthkrishnan A, Yajnik V, et al. Patients with inflammatory bowel disease and a history of cancer: the risk of cancer following exposure to immunosuppression. *Gastroenterology*. 2015;148:S-237.
14. Townsend P, Zhang Q, Shapiro J, Webb-Robertson B, Bramer L, Schepmoes A, et al. Differential protein expression profiles in stricturing Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2015;148:S-458.
15. Bettenworth D, López R, Gustavson A, Tysk C, Van Assche G, Rieder F. Efficacy, safety and long-term outcome of endoscopic dilation therapy for stricturing Crohn's disease-a combined analysis of 3,252 endoscopic balloon dilation procedures. *Gastroenterology*. 2015;148:S-239.
16. Greener T, Kopylov U, Shapiro R, Klang E, Roszendorn N, Elia-kim AR, et al. Clinical outcomes of surgery versus endoscopic balloon dilatation for stricturing Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2015;148:S-248.
17. Bettenworth D, López R, Hindryckx P, Levesque B, Rieder F. Heterogeneity in the endoscopic management of Crohn's disease associated strictures: results from an international inflammatory bowel disease specialist survey. *Gastroenterology*. 2015;148:S-459.
18. Ding NS, Yip WM, Saunders BP, Thomas-Gibson S, Humphries A, Hart A. Long term outcomes of Crohn's anastomotic strictures treated with endoscopic balloon dilatation. *Gastroenterology*. 2015;148:S-263.
19. Jinjuvadia R, Sharma R, Walia SK, Liangpunsakul S, Schairer J, Kaur N. Inflammatory bowel disease: trends in hospitalizations and inpatient mortality from 2002-2011. *Gastroenterology*. 2015;148:S-474.
20. Jinjuvadia R, Sharma R, Walia SK, Liangpunsakul S, Schairer J, Kaur N. Complications and rates of bowel resection among inflammatory bowel disease-related hospitalizations from 2002-2011 in the United States. *Gastroenterology*. 2015;148:S-132.
21. Leung WK, Mak L, To WP, Ko KM, Shi HY, Hung IF, et al. Infection-related hospitalizations in patients newly diagnosed with inflammatory bowel disease: results from a population-based registry. *Gastroenterology*. 2015;148:S-243.
22. Loras C, Gisbert JP, Mínguez M, Merino O, Bujanda L, Saro C, et al. Liver dysfunction related to hepatitis B and C in patients with inflammatory bowel disease treated with immunosuppressive therapy. *Gut*. 2010;59:1340-6.
23. Loras C, Saro C, González-Huix F, Mínguez M, Merino O, Gisbert JP, et al. Prevalence and factors related to hepatitis B and C in inflammatory bowel disease patients in Spain: a nationwide, multicenter study. *Am J Gastroenterol*. 2009;104:57-63.
24. Esteve M, Loras C, González-Huix F. Lamivudine resistance and exacerbation of hepatitis B in infliximab-treated Crohn's disease patient. *Inflamm Bowel Dis*. 2007;13:1450-1.
25. Gisbert JP, Chaparro M, Esteve M. Review article: prevention and management of hepatitis B and C infection in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;33:619-33.
26. Loras C, Gisbert JP, Saro MC, Piqueras M, Sánchez-Montes C, Barrio J, et al. Impact of surveillance of hepatitis b and hepatitis c in patients with inflammatory bowel disease under anti-TNF therapies: multicenter prospective observational study (REPENTINA 3). *J Crohns Colitis*. 2014;8:1529-38.
27. Gisbert JP, Villagrasa JR, Rodríguez-Nogueiras A, Chaparro M. Kinetics of anti-hepatitis B surface antigen titers after hepatitis B vaccination in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19:554-8.
28. Gisbert JP, Villagrasa JR, Rodríguez-Nogueiras A, Chaparro M. Efficacy of hepatitis B vaccination and revaccination and factors impacting on response in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2012;107:1460-6.
29. Gisbert JP, Menchen L, García-Sánchez V, Marín I, Villagrasa JR, Chaparro M. Comparison of the effectiveness of two protocols for vaccination (standard and double dosage) against hepatitis B virus in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;35:1379-85.
30. Chaparro M, Gordillo J, Domènech E, Esteve M, Barreiro de-Acosta M, Villoria A, et al. Prospective, randomized clinical trial comparing the efficacy of two vaccines against hepatitis B virus (HBV) in inflammatory bowel disease (IBD) patients. *Gastroenterology*. 2015;148:S-648.
31. Chaparro M, Gordillo J, Domènech E, Esteve M, Barreiro de-Acosta M, Villoria A, et al. Durability of the anti-HBs titers after vaccination against hepatitis B virus (HBV) in patients with inflammatory bowel disease (IBD) *Gastroenterology*. 2015;148:S-273.
32. Colman RJ, Goepfinger SR, Micic D, Rodríguez DM, Ackerman MT, Sakuraba A, et al. Assessment of injection site reactions related to anti-TNF therapies in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2015;148:S-238.
33. Lim C, Shepherd TC, Cronin EA, Greveson K, Hamilton MI, Murray C. Cutaneous events during anti-tumour necrosis factor (anti-TNF) treatment at a London Inflammatory Bowel Disease (IBD) centre. *Gastroenterology*. 2015;148:S-234.
34. Cleyen I, Van Moerkercke W, Billiet T, Vande Castele N, Ferrante M, Noman M, et al. Anti-TNF-induced skin manifestations in IBD patients: role for increasing drug exposure? *Gastroenterology*. 2015;148:S-108.
35. Guerra I, Algaba A, Pérez-Calle JL, Chaparro M, Marín-Jiménez I, García-Castellanos R, et al. Induction of psoriasis with anti-TNF agents in patients with inflammatory bowel disease: a report of 21 cases. *J Crohns Colitis*. 2012;6:518-23.
36. Pugliese D, Ferraro PM, Marzo M, Felice C, Celleno L, Landi R, et al. Paradoxical psoriasis in a large cohort of IBD patients treated with anti-TNF alpha: 5 years follow-up study. *Gastroenterology*. 2015;148:S-858.

37. Sands B, Cohen R, Isaac K, Fedorak R, Abhyankar B, Sankoh S, et al. Infusion-related reactions with vedolizumab treatment in patients with UC or CD during the GEMINI 1 and GEMINI 2 clinical trials. *Gastroenterology*. 2015;148:S-232.
38. Bermejo F, Algaba A, Chaparro M, Taxonera C, Garrido E, García-Arata I, et al. How frequently do tuberculosis screening tests convert in inflammatory bowel disease patients on anti-tumour necrosis factor-alpha? A pilot study. *Dig Liver Dis*. 2013;45:733-7.
39. Choi CH, Lee JW. Clinical features of active tuberculosis developed during anti-tumor necrosis factor alpha therapy in patients with inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2015;148:S-231.
40. Marano C, Hsia E, Xu S, Sandborn W, Rutgeerts P. Interferón gamma release assay versus tuberculin skin test in patients with moderate-to-severely active ulcerative colitis: results from the PURSUIT UC program. *Gastroenterology*. 2015;148:S-276.
41. Wong SH, Gao Q, Wu JC, Lee N, Chan F, Sung J, et al. Effect of immunosuppressive therapy on interferon gamma release assay (IGRA) in immune-mediated inflammatory diseases: A meta-analysis of 17 cohort studies. *Gastroenterology*. 2015;148:S-433.
42. Wolf WA, Cotton CC, Runge T, Eluri S, Weimer E, Schmitz J, et al. Immunosuppression increases the odds of an indeterminate tuberculosis screen. *Gastroenterology*. 2015;148:S-473.
43. Althumairi A, Efron JE, Truta B, Canner JK, Gearhart S, Wick E, et al. Impact of infliximab on short-term postoperative outcomes in patients with Crohn's disease undergoing ileocolic resection. *Gastroenterology*. 2015;148:S-232.
44. Zittan E, Milgrom R, Huang H, Tyler AD, O'Connor B, Stempak JM, et al. Preoperative anti-TNF therapy in ulcerative colitis patients is not associated with an increased risk of post operative ileal pouch-anal anastomosis (IPAA) leaks and infectious complications. *Gastroenterology*. 2015;148:S-456.
45. Gisbert JP, Chaparro M. Safety of anti-TNF agents during pregnancy and breastfeeding in women with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2013;108:1426-38.
46. Casanova MJ, Chaparro M, Domenech E, Barreiro-de Acosta M, Bermejo F, Iglesias E, et al. Safety of thiopurines and anti-TNF-alpha drugs during pregnancy in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2013;108:433-40.
47. Targownik L, Nguyen G, Metcalfe A, Benchimol E, Jones J, Kaplan G, et al. Pregnancy and birth rates are decreased among women with IBD: results of a Canadian Population-based cohort study. *Gastroenterology*. 2015;148:S-470.
48. Sulz M, Fournier N, Biedermann L, Rogler G. Childlessness in IBD patients-Analysis of data from the prospective multicenter Swiss IBD cohort study. *Gastroenterology*. 2015;148:S-472.
49. De Lima A, Van Amelsfort M, Steegers E, Van der Woude C. Fertility in IBD women is comparable to fertility in non-IBD controls. *Gastroenterology*. 2015;148:S-476.
50. Bengtson M, Martin C, Aamodt G, Vatn MH, Mahadevan U. Insufficient weight gain during pregnancy in maternal IBD predicts adverse pregnancy outcomes: results from the PIANO and Norwegian Registry. *Gastroenterology*. 2015;148:S-238.
51. Shitrit A, Goldin E, Adar T, Koslowsky B, Livovsky D, Grisaru-Granovsky S. Pregnancy-onset IBD is not associated with adverse maternal or neonatal pregnancy outcomes. *Gastroenterology*. 2015;148:S-481.
52. Chaparro M, Gisbert JP. How safe is infliximab therapy during pregnancy and lactation in inflammatory bowel disease? *Expert Opin Drug Saf*. 2014;13:1749-62.
53. Chaparro M, Gisbert JP. Successful use of infliximab for perianal Crohn's disease in pregnancy. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17:868-9.
54. Chaparro M, Gisbert JP. Transplacental transfer of immunosuppressants and biologics used for the treatment of inflammatory bowel disease. *Curr Pharm Biotechnol*. 2011;12:765-73.
55. Shihab Z, Yeomans N, De Cruz P. Meta-analysis of the effects of anti-tumour necrosis factor alpha therapies on pregnancy outcomes in women with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2015;148:S-234.
56. Julsgaard M, Christensen L, Gibson PR, Geary R, Fallingborg J, Kjeldsen J, et al. Adalimumab and infliximab levels in neonates (ERA study). *Gastroenterology*. 2015;148:S-108.
57. Matro R, Martin CF, Wolf DC, Shah S, Mahadevan U. Detection of biologic agents in breast milk and implication for infection, growth and development in infants born to women with inflammatory bowel disease: results from the PIANO registry. *Gastroenterology*. 2015;148:S-141.