



ORIGINAL

Embarazo en enfermedad inflamatoria intestinal: experiencia en una cohorte chilena



Paulina Nuñez F.^a, Rodrigo Quera^{b,*}, Eduardo Sepúlveda^c, Daniela Simian^d, Gonzalo Pizarro^b, Jaime Lubascher^b, Lilian Flores^b, Patricio Ibañez^b, Carolina Figueroa^e y Udo Kronberg^e

^a Universidad de Chile, Facultad de Medicina Occidente, Hospital San Juan de Dios, Universidad de Chile, Santiago, Chile

^b Programa Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Departamento Gastroenterología, Clínica Las Condes, Santiago, Chile

^c Departamento de Ginecología y Obstetricia Universidad de Chile, Santiago, Chile

^d Dirección Académica, Departamento Gastroenterología, Clínica Las Condes, Santiago, Chile

^e Unidad de Coloproctología, Departamento de Cirugía, Clínica Las Condes, Santiago, Chile

Recibido el 19 de junio de 2020; aceptado el 25 de agosto de 2020

Disponibile en Internet el 24 de octubre de 2020

PALABRAS CLAVE

Embarazo;
Consejo
preconcepcional;
Enfermedad
inflamatoria
intestinal;
Colitis ulcerosa;
Enfermedad de Crohn

Resumen

Introducción: El diagnóstico de enfermedad inflamatoria intestinal (EII) se realiza, en un alto porcentaje, durante la edad reproductiva. La EII en remisión es el mejor escenario para planificar el embarazo.

Objetivos: Describir las características clínicas del embarazo y del recién nacido, evaluando la actividad de la enfermedad en el momento de la concepción y en la evolución del embarazo en un centro terciario en Chile.

Métodos: Estudio observacional, retrospectivo, incluyó a mujeres con EII que habían tenido un parto durante 2017-2020. Los datos demográficos, clínicos y obstétricos se obtuvieron del Registro de EII. Se realizó análisis estadístico descriptivo y de asociación (χ^2 , $p \leq 0,05$).

Resultados: Se incluyeron 60 mujeres en el estudio. Al inicio del embarazo, 21 (35%) presentaban actividad inflamatoria y 39 (65%) estaban en remisión. Del grupo con actividad, 16 (66%) permanecieron activas y seis tuvieron un aborto espontáneo. Aquellas en remisión, 26 (69%) permanecieron en esta condición; nueve pacientes (15%) habían suspendido el tratamiento, seis de las cuales presentaron actividad durante el embarazo. El consejo preconcepcional fue realizado en 23/60 pacientes, siendo mayor en el grupo que permaneció en remisión durante el embarazo (65% vs. 35%, $p = 0,02$). Pacientes con brotes durante el embarazo tuvieron mayor probabilidad de embarazo pretérmino (< 37 semanas) y recién nacido de menor peso comparado con el grupo que permaneció en remisión (89 vs. 74%; $p = 0,161$) y (2,885 vs. 3,370 g; $p = 0,0014$), respectivamente.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: rquera@clc.cl (R. Quera).

Conclusión: La remisión durante el embarazo presenta los mejores resultados y el consejo preconcepcional permite un mejor control de la EII durante el embarazo.

© 2020 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Pregnancy;
Preconception
counselling;
Inflammatory bowel
disease;
Ulcerative colitis;
Crohn's disease

Pregnancy in Inflammatory Bowel Disease: Experience of a Chilean cohort

Abstract

Background: In inflammatory bowel disease (IBD) a high percentage of women are diagnosed during their reproductive age. IBD in remission is the ideal scenario when planning a pregnancy. *Aims:* To describe the clinical characteristics of pregnancy/newborn and assess disease activity at the time of conception and throughout the pregnancy in patients with IBD treated at a tertiary centre in Chile.

Methods: We retrospectively reviewed women diagnosed with IBD who were pregnant or delivered between 2017 and 2020. Demographic, clinical, obstetric and delivery data were obtained from the IBD registry, approved by the local IRB. Descriptive statistics and association tests were performed (χ^2 , $p \leq 0.05$).

Results: Sixty women with IBD were included. At the beginning of pregnancy, 21 (35%) had active disease and 39 (65%) were in remission. Of those with active disease, 16 (66%) remained active and 6 had spontaneous abortions. In those who were in remission, 26 (69%) remained in this condition. Nine patients (15%) discontinued treatment, and 6 of these had inflammatory activity during pregnancy. Preconception counselling was performed in 23 of the 60 patients, being higher in the group that remained in remission during pregnancy (65% vs. 35%, $p = 0.02$). Patients who had a flare during pregnancy had more probability of preterm birth (<37 weeks) and newborn with lower weight compared with the group that always remained in remission (89% vs. 74%, $p = 0.161$) and (2.885 vs 3.370 g; $p = 0.0014$).

Conclusion: Remission presents better outcomes in pregnancy and preconception counselling would allow a better IBD control during pregnancy.

© 2020 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La mayor incidencia de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), que incluye principalmente la enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerosa (CU), es entre los 20 y 40 años de edad¹, con 50 a 60% de los pacientes diagnosticados en este período^{2,3}. Esto coincide con la edad reproductiva, lo que sin duda plantea preguntas sobre el impacto de la EII y su tratamiento sobre la fertilidad, la salud materna y fetal durante el embarazo, la seguridad de la lactancia y el desarrollo infantil^{4,5}. Es la desinformación sobre estos puntos lo que puede llevar a las pacientes a evitar el embarazo o suspender terapias en caso de quedar embarazadas^{6,7}.

Aunque la tasa de fertilidad comunicada en la mujer con EII inactiva es similar a la población general⁸, es importante considerar que la proctocolectomía total con reservorio ileoanal disminuye las tasas de fertilidad, sin embargo, esto ha disminuido con la laparoscopia⁹. Por otra parte, estudios han demostrado que en mujeres con EII al momento de la gestación, hasta 35% de ellas experimentarán un aumento de la actividad de la enfermedad¹⁰, siendo mayor en aquellas pacientes que se encontraban activas al momento de la concepción¹¹. Controlar la actividad inflamatoria y mantener la remisión antes y durante el embarazo son las variables con mayor impacto en el desarrollo del embarazo y en los efectos sobre el feto. Estudios que se han centrado en

evaluar el rol de la EII han demostrado que la presencia de actividad de la enfermedad se asocia a un aumento significativo de presentar resultados adversos, destacando un aumento en la incidencia de abortos, mortinatos, recién nacidos de bajo peso, partos pretérmino y cesáreas¹⁰⁻¹³. Por lo tanto, al planificar un embarazo, se recomienda que la paciente se haya mantenido de tres a seis meses en remisión clínica, idealmente con calprotectina fecal (CF) < 250 ug/g^{7,14,15}.

La mayoría de los fármacos utilizados actualmente en el tratamiento de la EII, incluyendo cinco aminosalicílicos (5-ASA), esteroides, tiopurínicos y antifactor de necrosis tumoral (anti-TNF) (infliximab, adalimumab, golimumab y especialmente certolizumab), presentan un buen perfil de seguridad durante el embarazo y la lactancia (Categoría B, c, D y B, respectivamente, según la FDA). Talidomida y metotrexato están contraindicados por el riesgo de teratogenicidad (categoría X por la FDA)¹⁶. Con relación al uso de otros biológicos como las anti-integrinas (vedolizumab) y anti-p40 IL-12/23 (ustekinumab), los estudios son limitados por lo que no es posible una recomendación. Tofacitinib, una molécula pequeña, estaría asociado a un riesgo de malformaciones en modelos animales, por lo que debiera evitarse durante el embarazo^{3,4}. De modo que es obligación y responsabilidad del equipo tratante realizar un manejo adecuado desde la preconcepción, explicando los riesgos asociados a

la actividad de la enfermedad, la necesidad de mantener una adherencia al tratamiento y los beneficios de lograr y mantener la remisión durante todo el embarazo^{3,4}.

Los objetivos de este estudio son describir las características clínicas y demográficas del embarazo y del recién nacido, evaluando la actividad de la enfermedad al momento de la concepción, en la evolución del embarazo y del recién nacido en un centro terciario en Chile entre 2017-2020.

Pacientes y métodos

Estudio observacional, descriptivo, retrospectivo y unicéntrico, realizado en pacientes mujeres ≥ 18 años con diagnóstico confirmado de EC, CU o EII no clasificable, que quedaron embarazadas o hayan tenido un parto entre los años 2017-2020 y que pertenecieran al Programa de EII de Clínica Las Condes.

Se incluyeron las variables demográficas y clínicas (diagnóstico, clasificación de Montreal, años de evolución de la enfermedad, tratamiento al momento de la concepción y durante el embarazo considerando el uso de 5-ASA, corticoides (prednisona y budesonida oral), inmunomoduladores (tiopurínicos y metotrexato), terapia biológica anti-TNF (infliximab o adalimumab), los antecedentes de cirugía por la EII y la actividad de la enfermedad al momento de la concepción o durante el desarrollo del embarazo. Para este último punto, se utilizaron índices clínicos, endoscópicos los cuales eran obtenidos al momento de realizar la evaluación de cada paciente. Además, para determinar la actividad de la enfermedad, se utilizó CF como biomarcador. Para remisión clínica se utilizó el índice parcial de Mayo en CU y Harvey Bradshaw (HB) para EC. Se definió remisión clínica un score de Mayo parcial < 2 para CU y un índice HB < 5 para EC^{7,17}. Para evaluar remisión endoscópica se utilizaron los índices SES-CD en EC y Rutgeerts en EC postquirúrgico, y Mayo endoscópico en CU. Para CU, se definió remisión endoscópica un índice de Mayo endoscópico 0 o 1. En EC, se definió remisión endoscópica un SES-CD < 2 en caso de actividad luminal y un Rutgeerts i0 o i1 en caso de pacientes operados¹⁷. Se usó CF como biomarcador de seguimiento, considerando remisión bioquímica valores de CF $< 250 \mu\text{g/g}$ ^{14,15}.

Con relación al embarazo, se evaluó si las pacientes recibieron consejería preconcepcional, si había presencia de actividad inflamatoria periconcepcional definida como cualquier actividad clínica de la enfermedad entre las ocho semanas antes de la concepción y hasta las primeras dos semanas del embarazo¹⁸, si las pacientes presentaron un brote durante el embarazo, si fue necesario optimizar la terapia, la evolución del embarazo (complicaciones durante el embarazo/parto y tipo de parto), peso, talla y Apgar del recién nacido y si se administró vacunas virus vivo (rotavirus) y/o vacuna BCG (bacilo atenuado) al recién nacido en aquellos con madres en terapia biológica. Los resultados adversos del embarazo [parto prematuro (< 37 semanas de gestación), bajo peso al nacer ($< 2,5$ kg) y pequeño para la edad gestacional (PEG)] se evaluaron como tasas. Se realizó clasificación PEG para curvas de referencia nacional¹⁹ y Organización Mundial de la Salud²⁰, Apgar < 7 a los 1 y 5 minutos y mortinato.

Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la institución y se realizó manteniendo los principios de la Declaración de Helsinki.

Análisis estadístico

Los resultados del estudio fueron analizados mediante el software R Commander. Las variables categóricas se analizaron a través de frecuencias absolutas y porcentuales. Las variables continuas se describieron con medidas de tendencia central y dispersión según la distribución de los datos (promedio/desviación estándar si siguieron o no una distribución normal y mediana/rango intercuántico si no distribuyeron normal). Las variables continuas se compararon usando Mann-Whitney o t-test según distribución. Para las variables categóricas se utilizó la frecuencia relativa porcentual y para el análisis estadístico comparativo χ^2 . Se determinó significancia estadística a un valor de $p \leq 0,05$.

Resultados

Pacientes

Se incluyeron 60 pacientes, 40 con diagnóstico de CU, 18 con EC y dos con una EII no clasificable, con una mediana de edad de 32 años (rango 24-41) al inicio del embarazo, y una mediana de duración de enfermedad de siete años (rango 1-19). Doce pacientes habían tenido un embarazo previo, 10 de ellas con diagnóstico de EII. No hubo debut de enfermedad durante el embarazo en ninguna de ellas. Los datos demográficos y clínicos de las pacientes se presentan en la [tabla 1](#); 23 pacientes recibieron consejo preconcepcional. El tratamiento más frecuente al momento del embarazo fue 5-ASA oral (52%) y azatioprina (AZT) (27%). Nueve pacientes habían discontinuado el tratamiento previo al embarazo o durante las primeras semanas de gestación, cinco por indicación de un médico externo al Programa de EII y cuatro por autoindicación. Ningún fármaco fue suspendido o modificado en sus dosis por parte de nuestro equipo al momento de conocer el diagnóstico de embarazo.

Actividad inflamatoria

Al evaluar la actividad clínica al inicio del embarazo, 39 pacientes (65%) estaban en remisión, de las cuales 23 tenían CU, 15 EC y una paciente EII no clasificable. No hubo diferencias en la actividad clínica al momento de la concepción entre CU y EC; 27 pacientes (69%) en remisión al inicio del embarazo mantuvieron esta condición. Seis, cinco y una paciente, presentaron brotes durante el 1er, 2º o 3er trimestre del embarazo, respectivamente. Del grupo con actividad inflamatoria clínica al inicio del embarazo (35%, 21 pacientes), 17 tenían CU, tres EC y una paciente EII no clasificable; 66% (16 pacientes) mantuvieron la enfermedad activa durante la gestación ([fig. 1](#)). No hubo pacientes con antecedente de fístula perianal al momento de la concepción o que la desarrollara durante su embarazo.

En el grupo que se mantuvo en remisión, un mayor porcentaje había recibido consejo preconcepcional (65% vs. 35%, $p = 0,02$). De las nueve pacientes que suspendieron

Tabla 1 Características clínicas y demográficas de las pacientes embarazadas con EII

n = 60 pacientes	n (%)
Diagnóstico	
<i>Colitis ulcerosa</i>	
E1	40 (67)
E2	9 (15)
E3	12 (20)
<i>Enfermedad de Crohn</i>	
L1	18 (30)
L2	4 (7)
L3	6 (10)
L4	8 (13)
L4	0 (0)
<i>Perianal</i>	
	3(5)
<i>Colitis crónica no clasificable</i>	
	2 (3)
<i>Edad^a</i>	32 (23-41)
<i>Años de enfermedad^a</i>	7 (1 - 19)
<i>Evolución del embarazo</i>	
Aborto	6 (10)
Parto	54 (90)
<i>Antecedentes de aborto previo</i>	
Sí	12(20)
No	48(80)
<i>Consejo preconcepcional</i>	
SÍ (p = 0,02)	23 (38)
NO	37 (62)
<i>Tratamiento utilizado previo a embarazo</i>	
5-ASA oral y/o tópicos	31 (52)
Budesonida oral	1 (2)
Inmunomoduladores (AZA, 6-MP)	16 (27)
Terapia biológica	11 (18)
Infliximab	6
Adalimumab	5
Metotrexato	0 (0)

E: extensión; L: localización 5-ASA: 5-aminosalicílicos; AZT: aza-tioprina; 6-MP: 6-mercaptopurina.

^a (mediana; rango).

el tratamiento de la EII, cuatro presentaron brotes durante el primer trimestre (con un aborto a las ocho semanas) y dos durante el segundo trimestre. Las otras tres pacientes reiniciaron su tratamiento con mesalazina alcanzando la remisión clínica.

Se evaluó la actividad inflamatoria con CF durante el embarazo en 43 pacientes con un total de 67 mediciones (mediana 265 µg/g; rango; 9-1.700). En pacientes con brotes la mediana de la CF fue de 496 µg/g (rango: 163-1.700) vs. 35 µg/g (rango 5-600) en pacientes en remisión clínica (p < 0,0001). En cuatro pacientes (3 CU y 1 EC) se realizó un estudio endoscópico durante el embarazo; en tres una colonoscopia y una paciente requirió una reservorioscopia. Estos se realizaron en el 1er trimestre del embarazo (un caso) y durante el 2º trimestre (tres casos). La actividad inflamatoria endoscópica se confirmó en dos pacientes (10 y 21 semanas de embarazo). No se realizó estudio de imágenes en ninguna paciente.

En las 28 pacientes que presentaron brotes durante el embarazo (16 desde el inicio de la gestación y 12 durante el desarrollo del embarazo, fig. 1), los fármacos utilizados fueron 5-ASA (64%), AZT (14%), infliximab (7%), budesonida oral (7%) y prednisona (4%). Las tres pacientes que iniciaron AZT durante el primer trimestre del embarazo no presentaron eventos adversos. Sólo una paciente fue hospitalizada por un brote de CU con citomegalovirus positivo en las biopsias al 2do trimestre de embarazo, siendo tratada con ganciclovir con una respuesta favorable y fue posible mantener su terapia de mantenimiento (infliximab). No hubo cirugías en esta cohorte.

Embarazo

La evolución de la actividad de la enfermedad y del embarazo se muestran en la fig. 1 y tabla 2, respectivamente. En el grupo que mantuvo actividad durante la gestación, seis pacientes tuvieron un aborto espontáneo, todas ellas con brotes moderados o grave. En comparación, ninguna paciente que estando activa y logró la remisión o que la

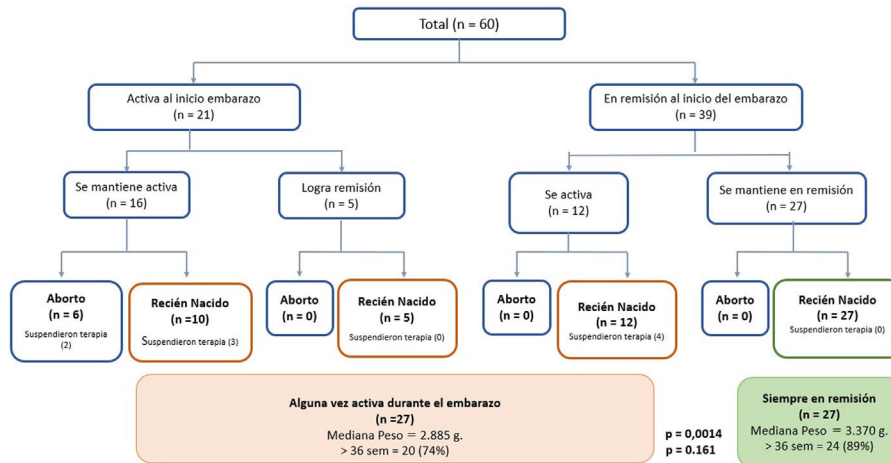


Figura 1 Resultado del embarazo según actividad inflamatoria.

Tabla 2 Evolución del embarazo según tipo de EII

	Colitis ulcerosa n (%)	Enfermedad de Crohn n (%)	Colitis crónica no clasificable n (%)
<i>Resultado de embarazo (total = 60)</i>			
Parto	36 (60)	16 (27)	2(3)
Aborto	4 (7)	2 (5)	0 (0)
<i>Tipo de parto (total = 54)</i>			
Vaginal	14 (26)	1 (2)	2 (3)
Cesárea programada	10 (19)	12 (22)	0 (0)
Cesárea de urgencia	12 (22)	3 (6)	0 (0)
Semanas gestación	38 (31-40)	38 (30-41)	39,5 (39-40)
Peso (g) * mediana	3.136 (1.860-3.990)	3.123 (2.200-3.800)	3.050 (2.880-3.020)
	3.200	3.380	3.050
Talla (cm) *	48,6 (40,5-53)	48,8 (43,5-53)	49,7 (49-50,5)

* promedio, rango.

mantuvo desde el inicio de la gestación, presentó un aborto espontáneo (fig. 1). En aquellas que mantuvieron remisión sólo el 11% presentó un parto de pretérmino (< 37 semanas) vs. el 26% de aquellas que presentaron brotes durante la gestación ($p = 0,161$). Al comparar la vía de parto, el parto vaginal fue más frecuente en pacientes con CU que en EC (39% vs. 6%, $p = 0,016$), sin existir instrumentalización del parto. Por el contrario, la cesárea programada fue más frecuente en EC (75% vs. 28%; $p = 0,001$). No hubo diferencias en la frecuencia de cesáreas de urgencia entre ambos grupos (tabla 2). Con relación al peso del recién nacido, la mediana fue de 3.370 g (rango; 2.220 – 3.950) en el grupo que se mantuvo en remisión en comparación a los 2.885 g (rango: 1.860 – 4.000) en el grupo que presentó algún brote durante el embarazo ($p = 0,0014$) (fig. 1). En el grupo que se mantuvo en remisión, dos recién nacidos quedaron en el rango PEG vs. tres en el grupo que presentó actividad durante el embarazo. Todos los recién nacidos presentaron un Apgar normal al primer y quinto minuto.

En ninguno de los hijos de madres en terapia biológica, se administró una vacuna virus vivo (rotavirus y vacuna anti TBC bacilo atenuado) antes del año de vida.

Se realizaron mediciones de niveles plasmáticos de terapia biológica en siete pacientes, cuatro de ellas con infliximab con una media de 6,8 $\mu\text{g/mL}$ (rango 4,7-10,3) y tres pacientes con adalimumab (dos de ellas con niveles > 12 $\mu\text{g/mL}$ y otra con 6 $\mu\text{g/mL}$). No fue necesario optimizar las dosis en estas pacientes.

Postparto

Durante el postparto se obtuvo información del 80% de las pacientes, todas continuaban con sus terapias de mantenimiento (fig. 2). De aquellas que presentaron brotes en el embarazo, un 17% presentaron actividad inflamatoria durante el postparto vs. sólo un 5% en aquellas que iniciaron y mantuvieron la remisión durante todo el embarazo ($p = 0,241$).

Discusión

La evolución favorable no sólo del embarazo, sino también de la EII durante la gestación, dependerán de la colaboración

entre un equipo multidisciplinario cohesionado y bien preparado y una paciente bien informada y proactiva. Nuestro estudio confirma que el control de la actividad y el mantenimiento de la remisión antes y durante el embarazo tienen un impacto en el desarrollo de este y del recién nacido.

Las mujeres con EII frecuentemente tienen preocupaciones sobre la seguridad de continuar con el tratamiento farmacológico para la EII durante el embarazo, particularmente por el riesgo de malformaciones congénitas u otros resultados fetales adversos²¹. Es este miedo al efecto negativo de los fármacos sobre el embarazo, principalmente durante el primer trimestre, la principal causa señalada por los pacientes para una disminución de la adherencia al tratamiento⁶. En nuestro estudio, nueve pacientes suspendieron el tratamiento previo al embarazo o durante las primeras semanas de gestación. No deja de ser preocupante que en cinco de estos casos fue por indicación de un médico, confirmando la necesidad de una educación no sólo a las pacientes sino también al equipo de salud⁴. De las nueve pacientes que suspendieron el tratamiento previo al embarazo o durante las primeras semanas de gestación, seis presentaron un brote.

El consejo preconcepcional es esencial para dar seguridad respecto a las terapias y enfatizar la importancia de lograr la remisión de la enfermedad previo a la concepción, permitiendo mejorar la evolución de la enfermedad y del embarazo²². En nuestro estudio, un mayor porcentaje de las pacientes que se mantuvieron en remisión habían recibido consejo preconcepcional, confirmando la importancia en la evolución de la EII durante la gestación.

La actividad inflamatoria al momento de la concepción es un importante predictor de la evolución de la enfermedad durante el embarazo. Un meta-análisis que incluyó 14 estudios, mostró que pacientes con actividad clínica al momento de la concepción tenían dos veces mayor riesgo de presentar algún grado de actividad durante el embarazo^{9,23}. Esto también ha sido confirmado en un estudio prospectivo que incluyó 229 pacientes embarazadas con EII, donde la presencia de actividad al momento de la concepción se asoció a un mayor riesgo de presentar un brote durante la gestación con un odds ratio de 7,66²⁴. Nuestro estudio está en línea con estos resultados, 31% de las pacientes en remisión al momento de la concepción presentaron algún grado

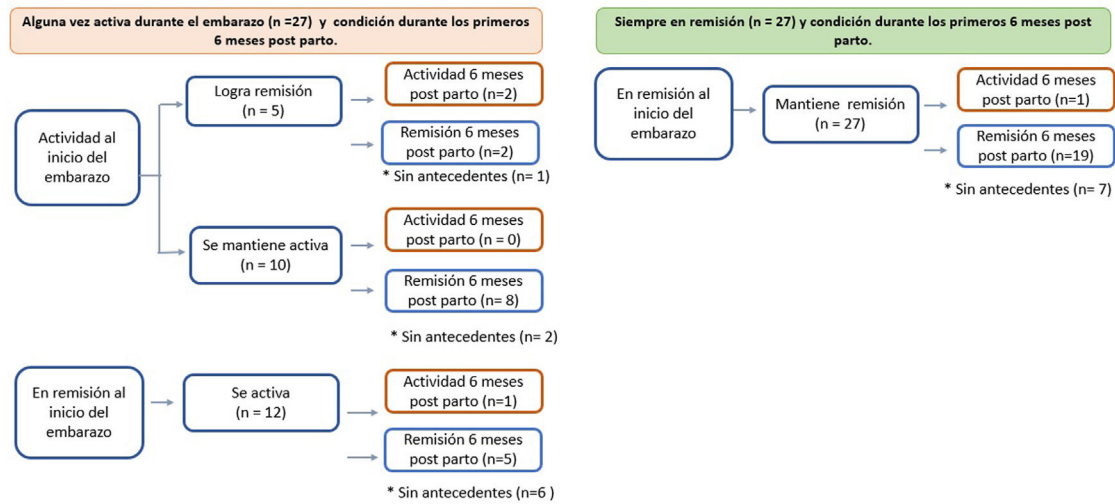


Figura 2 Evolución de la enfermedad inflamatoria intestinal durante el embarazo y posparto.

de actividad inflamatoria vs. un 76% en el grupo que presentó actividad de la enfermedad al inicio del embarazo ($p = 0,002$).

En mujeres con EII en remisión al momento de la concepción, el riesgo de brotes durante el embarazo es de aproximadamente 30%²⁵, similar a las pacientes no embarazadas. Se ha sugerido que esta probabilidad de actividad de la enfermedad sería mayor durante el primer y segundo trimestre del embarazo, y dentro de los seis meses postparto^{26,27}. En nuestro estudio, 12 de las 39 pacientes en remisión al momento de la concepción presentaron algún grado de actividad inflamatoria durante el embarazo y de las 27 que alcanzaron la remisión durante la gestación, sólo una presentó un brote durante los seis meses postparto. Estos resultados confirman nuevamente que el equipo tratante debe enfatizar la necesidad de la adherencia al tratamiento farmacológico no sólo antes de la gestación, sino también durante el embarazo y puerperio.

Estudios han demostrado que la medición de CF no se afectaría durante el embarazo, siendo un biomarcador útil para evaluar la actividad inflamatoria en este período²⁸⁻³⁰. En un estudio que incluyó 219 mujeres embarazadas con EII en tratamiento con anti-TNF, mostró que los niveles de CF se correlacionaron con la actividad de la enfermedad; pacientes con enfermedad activa tenían concentraciones significativamente mayores de CF en comparación con aquellas que estaban en remisión clínica ($p < 0,003$)³¹. Nuestros resultados también muestran que CF fue significativamente mayor en pacientes con actividad clínica vs aquellas en remisión (mediana 496 $\mu\text{g/g}$ vs. 35 $\mu\text{g/g}$; $p < 0,0001$), confirmando su utilidad en el seguimiento de la actividad de la enfermedad durante el embarazo.

Existe suficiente información que sustenta la seguridad de la colonoscopia en pacientes embarazadas que presentan signos y síntomas relacionados con un posible diagnóstico de EII o con deterioro de esta³². La sigmoidoscopia puede ser realizada sin sedación ni preparación en cualquier momento de la gestación⁴. Por lo tanto, cuando está indicado, este procedimiento no debe ser diferido ya que puede afectar directamente la toma de decisiones para alcanzar resultados

óptimos tanto obstétricos como gastrointestinales. En nuestro estudio, el estudio endoscópico se realizó en cuatro pacientes sin complicaciones, permitiendo en dos de ellas optimizar su tratamiento al confirmar la presencia de actividad endoscópica.

En relación con el tratamiento, la literatura respalda la seguridad de continuar la mayoría de los fármacos para la EII durante el embarazo^{4,16}, situación que ocurrió en todas las pacientes, incluyendo aquellas que se encontraban con tiopurínicos y anti-TNF. Con respecto al tratamiento de la crisis, tres pacientes iniciaron AZT durante el primer trimestre de gestación. Aunque ninguna de ellas presentó eventos adversos, recientemente se ha sugerido que el tratamiento con tiopurínicos no debería ser iniciado durante el embarazo dado el largo período de tiempo requerido para actuar (ocho a 12 semanas) y los potenciales eventos adversos en la madre, donde destaca la mielotoxicidad, hepatotoxicidad y la pancreatitis aguda por fármacos⁴. Por otra parte, los anti-TNF son fármacos seguros en fase de inducción y mantenimiento en caso de enfermedad durante el embarazo³³, aunque se recomienda que la última dosis sea: infliximab 30-32 semanas, adalimumab 36-38 y golimumab 34-36 semanas⁵. En nuestro estudio, una paciente inició IFX en la semana 10 de embarazo sin presentar complicaciones durante la gestación.

Se ha sugerido que la medición de los niveles séricos de los biológicos antes de la concepción permitiría optimizar y personalizar la terapia evitando alcanzar de esta manera niveles subterapéuticos que aumenten la probabilidad de presentar un brote durante el embarazo o supratrapéuticos que puedan incrementar el riesgo en la madre y en el feto⁴. Es importante considerar que, durante el embarazo, estos fármacos pueden sufrir modificaciones en su farmacocinética, variable que debe ser considerada al momento de interpretar estos resultados³⁴. En nuestro estudio, la medición de los niveles de anti-TNF fue realizada en siete pacientes, sin realizar un cambio en la terapia en ninguna de ellas.

En lo que concierne a la evolución del embarazo, los abortos espontáneos ocurrieron en el 10%, cifra muy similar a

lo publicado¹³. Los seis casos en nuestro estudio ocurrieron en el grupo que se encontraban activas al momento de la concepción y que mantuvo esta condición durante la gestación. Tres de estas pacientes tenían el antecedente de uso de AZT durante el primer trimestre del embarazo. A pesar de que esta asociación fue inicialmente planteada³⁵, estudios recientes han descartado que la exposición de los tiopurínicos durante el primer trimestre se asocie a un mayor riesgo de aborto espontáneo o malformaciones congénitas^{36,37}. Sin duda, el factor de riesgo más importante de aborto espontáneo es la presencia de actividad inflamatoria intestinal moderada a grave al momento de la concepción o durante el embarazo¹³, tal como sucedió en nuestro estudio.

En las pacientes embarazadas con EII, la vía del parto, ya sea vaginal o cesárea, debe estar basada principalmente en las indicaciones obstétricas⁴. La presencia de una enfermedad perianal activa, fístula rectovaginal o reservorio, son situaciones que deben plantear la cesárea como vía del parto³⁸. A pesar de ello, la frecuencia de cesáreas es dos veces mayor en mujeres con EII que en la población general³⁹. En nuestro estudio el 68% de los embarazos se resolvieron por cesárea, siendo un 40% de estas de urgencia debido a causas obstétricas. Estos resultados están sobre el porcentaje nacional, un estudio recientemente publicado con la experiencia de dos centros universitarios mostró que el porcentaje de cesáreas en población general fue entre 35,7-55,7%³⁹. Sin duda, nuestro mayor porcentaje de cesáreas debe hacernos replantear el manejo de estos pacientes.

La información ha demostrado que 85% de las mujeres con EII tienen un embarazo sin complicaciones con tasas de eventos adversos fetales similares a los de la población general⁴⁰. Sin embargo, la presencia brotes durante el embarazo tiene un impacto negativo en el feto pudiendo conducir a un parto prematuro, bajo peso al nacer e incluso muerte fetal^{41,42}. Cuando se evalúan el riesgo de parto prematuro y muerte fetal, algunos estudios no han podido confirmar estos resultados^{13,43,44}, lo cual puede explicarse por diferencias en la extensión y gravedad de la actividad de la enfermedad en las poblaciones estudiadas^{26,44}. Nuestros resultados confirman que tener algún grado de actividad inflamatoria durante el embarazo aumenta de manera significativa la probabilidad de tener un menor peso al nacer.

De acuerdo con el programa de inmunización en el RN, se ha sugerido que las vacunas virus vivos o bacilos atenuados deben ser postergadas al menos seis meses postparto en los recién nacido de madres que han estado expuestas a terapia anti-TNF⁴⁵. En nuestro estudio, ningún recién nacido de madre en tratamiento con este biológico recibió una vacuna virus vivo antes de los 12 meses.

Nuestro estudio tiene ciertas fortalezas; al mostrar la experiencia de un centro terciario con un Programa de EII establecido, proporciona una visión de la práctica clínica diaria del manejo del embarazo en pacientes con EII. Segundo, la actividad inflamatoria fue evaluada con CF en el 72% de las pacientes, lo que permite un manejo adecuado según objetivos¹. Por otra parte, sabemos que existen también limitaciones. Primero, nuestro estudio es retrospectivo y carece de un grupo control con el cual comparar los resultados del embarazo y del recién nacido. Segundo, algunas pacientes tuvieron el término de su embarazo en otro centro, lo que nos impidió tener la información

adecuada sobre la gravedad de la actividad inflamatoria previo al parto y la decisión de realizar una cesárea. Finalmente, la falta de acceso a la información durante los seis meses postparto en algunas pacientes puede afectar nuestros resultados.

En conclusión, la EII afecta a mujeres en edad reproductiva, planteando inquietudes importantes en la paciente y el equipo tratante. Un adecuado consejo preconcepcional y buena interacción entre obstetra/gastroenterólogo permitirán un acceso a información clara y adecuada. El objetivo principal es optimizar el tratamiento para lograr la remisión al momento de la concepción manteniendo esta condición durante todo el embarazo. Lograr estas metas permitirá sin duda alcanzar con mayor probabilidad una evolución favorable en la madre y en el recién nacido.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology*. 2012;142:46–54, <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2011.10.001>.
- Simian D, Fluxá D, Flores L, Lubascher J, Ibañez P, Figueroa C, et al. Inflammatory Bowel Disease: A descriptive study of 716 local Chilean patients. *World J Gastroenterol*. 2016;22:5267–75, <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v22.i22.5267>.
- Shah SC, Khalili H, Gower-Rousseau C, Olen O, Benchimol EI, Lyng E, et al. Sex based differences in incidence of inflammatory bowel diseases-pooled analysis of population-based studies from Western countries. *Gastroenterology*. 2018;155:1079–89, <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2018.06.043>.
- Mahadevan U, Robinson C, Bernasko N, Boland B, Chambers C, Dubinsky M, et al. Inflammatory Bowel Disease in pregnancy clinical care pathway: A report from the American Gastroenterological Association IBD parenthood project working group. *Gastroenterology*. 2019;156:1508–24, <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2018.12.022>.
- Nuñez P, Ibañez P, Pizarro G, Sepúlveda E, Quera R. Embarazo en Enfermedad Inflamatoria Intestinal: no sólo 9 meses de cuidado. *Rev Med Chil*. 2020 (aceptado).
- Mountfield R, Bampton P, Prosser R, Muller K, Andrews JM. Fear and fertility in inflammatory bowel disease: a mismatch of perception and reality affects family planning decisions. *Inflamm Bowel Dis*. 2008;15:720–5, <http://dx.doi.org/10.1002/ibd.20839>.
- Watanabe C, Nagahori M, Fujii T, Yokoyama K, Yoshimura N, Kobayashi T, et al. Non-adherence to medications in pregnant Ulcerative Colitis patients contributes to disease flares and adverse pregnancy outcomes. *Dig Dis Sci*. 2020 Apr 6, <http://dx.doi.org/10.1007/s10620-020-06221-6>.
- Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, Ardizzone S, Armuzzi A, Barreiro-de Acosta M, et al. Third European evidence based consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis Art 1: definitions, diagnosis, extra-intestinal manifestations, pregnancy, cancer surveillance, surgery, and ileo-anal pouch disorders. *J Crohns Colitis*. 2017;11:649–70, <http://dx.doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjx008>.

9. Beyer-Berjot L, Maggiori L, Birnbaum D, Lefevre JH, Berdah S, Panis Y. A total laparoscopic approach reduces the infertility rate after ileal pouch-anal anastomosis: A 2-center study. *Ann Surg.* 2013;258:275–82, <http://dx.doi.org/10.1097/SLA.0b013e3182813741>.
10. Abhyankar A, Ham M, Moss AC. Meta-analysis: the impact of disease activity at conception on disease activity during pregnancy in patients with Inflammatory Bowel Disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;38:460–6, <http://dx.doi.org/10.1111/apt.12417>.
11. Bortoli A, Pedersen N, Duricova D, D'Inca R, Gionchetti P, Panelli MR, et al. Pregnancy outcome in inflammatory bowel disease: prospective European case-control ECCO-EpiCom study, 2003–2006. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;34:724–34, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2036.2011.04794.x>.
12. Broms G, Granath F, Linder M, Stephansson O, Elmberg M, Kieler H. Birth outcomes in women with inflammatory bowel disease: effects of disease activity and drug exposure. *Inflamm Bowel Dis.* 2014;20:1091–8, <http://dx.doi.org/10.1097/MIB.000000000000060>.
13. Lee HH, Bae JM, Lee BI, Lee KM, Wie JH, Kim SS, et al. Pregnancy outcome in women with Inflammatory Bowel Disease: a 10-year nationwide population-based cohort study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020;51:861–9, <http://dx.doi.org/10.1111/apt.15654>.
14. Ungaro R, Colombel JF, Lissos T, Peyrin-Biroulet L. A treat-to-target Update in Ulcerative Colitis: A Systematic Review. *Am J Gastroenterol.* 2019;114:874–83, <http://dx.doi.org/10.14309/ajg.000000000000183>.
15. Bertani L, Mumolo MG, Tapete G, Albano E, Baiano Svizzero G, Zanfi F, et al. Fecal calprotectin: current and future perspectives for Inflammatory Bowel disease treatment. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2020 Apr 8, <http://dx.doi.org/10.1097/MEG.0000000000001731>.
16. Pervez H, Usman N, Ahmed MM, Hashmi MS. The Impact of Inflammatory Bowel Disease on Pregnancy and the Fetus: A Literature Review. *Cureus.* 2019 Sep 13;11:e5648, <https://dx.doi.org/10.7759/cureus.5648>.
17. Best WR. Predicting the Crohn's disease activity index from the Harvey-Bradshaw index. *Inflamm Bowel Dis.* 2006;12:304–10.
18. Lima-Karagiannis A, Zelinkova-Detkova Z, van der Woude C. Te effects of active IBD during pregnancy in the era of novel IBD therapies. *Am J Gastroenterol.* 2016;111:1305–12, <https://dx.doi.org/10.1038/ajg.2016.254>.
19. Milad M, Novoa JM, Fabres J, Samamé MM, Aspillaga C. Recomendación sobre Curvas de Crecimiento Intrauterino. *Rev Chil Pediatr.* 2010;81:264–74.
20. Kiresud T, Piaggio G, Carroli G, Widmer M, Carvalho J, Neerup Jesen L, et al. The World Health Organization Fetal Growth Charts: A Multinational Longitudinal Study of Ultrasound Biometric Measurements and Estimated Fetal Weight. *PLoS Med.* 2017;14:e1002220, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1002220>.
21. Mountifield R, Bampton P, Prosser R, Muller K, Andrews JM. Fear and fertility in inflammatory bowel disease: a mismatch of perception and reality affects family planning decisions. *Inflamm Bowel Dis.* 2009;15:720–5, <http://dx.doi.org/10.1002/ibd.20839>.
22. Rottenstreich A, Lev SF, Rotem R, Mishaal R, Granovsky SG, Koslowsky B, et al. Disease flare at prior pregnancy and disease activity at conception are important determinants of disease relapse at subsequent pregnancy in women with Inflammatory Bowel Disease. *Arch Gynecol Obstet.* 2020 May 6, <http://dx.doi.org/10.1007/s00404-05557-8>.
23. de Lima A, Zelinkova Z, Mulders AG, van der Woude CJ. Preconception care reduces relapses of inflammatory bowel disease during pregnancy. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016;14:1285–92, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2016.03.018>.
24. Bortoli A, Saibeni S, Tatarella M, Prada A, Beretta L, Rivolta R, et al., Study Group for Inflammatory Bowel Diseases GSMII. Pregnancy before and after the diagnosis of inflammatory bowel diseases: retrospective case-control study. *J Gastroenterol Hepatol.* 2007;22:542–9, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-1746.2006.04754.x>.
25. Pedersen N, Bortoli A, Duricova D, Inca RD, Panelli MR, Gisbert JP, et al. The course of Inflammatory Bowel Disease during pregnancy and postpartum; a prospective European ECCO-EpiCom study of 209 pregnant women. *Aliment Pharm Ther.* 2013;38:501–12, <http://dx.doi.org/10.1111/apt.12412>.
26. Rottenstreich A, Shifman Z, Grisaru-Granovsky S, Mishaal T, Koslowsky B, Bar-Gil Shitrit A. Factors associated with Inflammatory Bowel Disease flare during pregnancy among women with preconception remission. *Dig Dis Sci.* 2020 Apr 30, <http://dx.doi.org/10.1007/s10620-020-06282-7>.
27. Bálint A, Berényi A, Farkas K, Pallagi Kunstár É, Altorjay Á, Csonka A, et al. Pregnancy does not affect fecal calprotectin concentration in healthy women. *Turk J Gastroenterol.* 2017;28:171–5, <http://dx.doi.org/10.5152/tjg.2017.16711>.
28. Julsgaard M, Hvas CL, Geary RB, Vestergaard T, Fallingborg J, Svenningsen L, et al. Fecal calprotectin is not affected by pregnancy: clinical implications for the management of pregnant patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2017;23:1240–6, <http://dx.doi.org/10.1097/MIB.0000000000001136>.
29. Tandon P, Lee EY, Maxwell C, Hitz L, Ambrosio L, Dieleman L, et al. Fecal calprotectin may predict adverse pregnancy-related outcomes in patients with Inflammatory Bowel Disease. *Dig Dis Sci.* 2020 Jun 12, <http://dx.doi.org/10.1007/s10620-020-06381-5>.
30. Kammerlander H, Nielsen J, Kjeldsen J, Knudsen T, Gradel KO, Friedman S, et al. Fecal Calprotectin During Pregnancy in Women with Moderate-Severe Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2018;24:839–48, <http://dx.doi.org/10.1093/ibd/izx055>.
31. Ko MS, Rudrapatna VA, Avila P, Mahadevan U. Safety of flexible sigmoidoscopy in pregnant patients with known or suspected Inflammatory Bowel Disease. *Dig Dis Sci.* 2020 Feb 7, <https://doi.org/10.1007/s10620-020-06122-9>.
32. Luu M, Benzenine E, Doret M, Michiels C, Barkun A, Thibault D, et al. Continuous anti-TNF α use throughout pregnancy: possible complications for the mother but not for the fetus. A retrospective cohort on the French National Health Insurance Database (EVASION). *Am J Gastroenterol.* 2018;113:1669–77, <http://dx.doi.org/10.1038/s41395-018-0176-7>.
33. Seow CH, Leung Y, Vande Castele N, Ehteshami Afshar E, Tanyingoh D, Bindra G, et al. The effects of pregnancy on the pharmacokinetics of infliximab and adalimumab in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;45:1329–38, <http://dx.doi.org/10.1111/apt.14040>.
34. Nørgård B, Pedersen L, Fonager K, Rasmussen SN, Sørensen HT. Azathioprine, mercaptopurine and birth outcome: a population-based cohort study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;17:827–34, <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2036.2003.01537>.
35. Coelho J, Beaugerie L, Colombel JF, Hébuterne X, Lerebours E, Lémann M. Pregnancy outcome in patients with inflammatory bowel disease treated with thiopurines: cohort from the CESAME Study. *Gut.* 2011;60:198–203, <http://dx.doi.org/10.1136/gut.2010.222893>.
36. Casanova MJ, Chaparro M, Domènech E, Barreiro-de Acosta M, Bermejo F, Iglesias E, et al. Safety of thiopurines and anti-TNF- α drugs during pregnancy in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2013;108:433–40, <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2012.430>.

37. Foulon A, Dupas JL, Sabbagh C, Chevreau J, Rebibo L, Brazier F, et al. Defining the most appropriate delivery mode in women with inflammatory bowel disease: a systematic review. *Inflamm Bowel Dis.* 2017;23:712–20, <http://dx.doi.org/10.1097/MIB.0000000000001112>.
38. Cornish JA, Tan E, Teare J, Teoh TG, Rai R, Darzi AW, et al. The effect of restorative proctocolectomy on sexual function, urinary function, fertility, pregnancy and delivery: a systematic review. *Dis Colon Rectum.* 2007;50:1128–38, <http://dx.doi.org/10.1007/s10350-007-0240-7>.
39. Carreño B, Castillo V, Aichele D, Marshall M, Caceres D, Vesperinas G, et al. Tasa de cesáreas según la clasificación de Robson: Análisis comparativo entre dos hospitales universitarios. *Rev Chil Obstet Ginecol.* 2018;83:415–25.
40. Mahadevan U, Sandborn WJ, Li DK, Hakimian S, Kane S, Corley DA. Pregnancy outcomes in women with inflammatory bowel disease: a large community-based study from Northern California. *Gastroenterology.* 2007;133:1106–12, <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2007.07.019>.
41. Nørgård BM, Jølvig LR, Larsen MD, Friedman S. Parental IBD and long-term health outcomes in the offspring. *Inflamm Bowel Dis.* 2019;25:1339–48, <http://dx.doi.org/10.1093/ibd/izy396>.
42. Leung KK, Tandon P, Govardharam V, Maxwell C, Huang V. The Risk of Adverse Neonatal Outcomes With Maternal Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis.* 2020 May 29, <http://dx.doi.org/10.1093/ibd/izaa122>.
43. Selinger CP, Leong RWL, Lal S. Pregnancy related issues in inflammatory bowel disease: Evidence base and patients' perspective. *World J Gastroenterol.* 2012;18:2600–8, <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v18.i21.2600>.
44. Kammerlander H, Nielsen J, Kjeldsen J, Knudsen T, Friedman S, Nørgård B. The effect of disease activity on birth outcomes in a Nationwide Cohort of Women with moderate to severe Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2017;23:1011–8, <https://dx.doi.org/10.1097/MIB.0000000000001102>.
45. Bröms G, Granath F, Linder M, Stephansson O, Elmberg M, Kieler H. Birth outcomes in women with inflammatory bowel disease: effects of disease activity and drug exposure. *Inflamm Bowel Dis.* 2014;20:1091–8, <http://dx.doi.org/10.1097/MIB.0000000000000060>.