

## Embarazo y enfermedad inflamatoria intestinal

*Pregnancy and inflammatory bowel disease*

**Dr. Heenry Luis Dávila Gómez,<sup>1</sup> Dra. Samara Ravelo Nápoles,<sup>2</sup> Dra. Eliany Regalado Rodríguez,<sup>3</sup> Dra. Zailin Parra Leyva.<sup>4</sup>**

1 Doctor en Ciencias Biomédicas. Especialista de I y II grado en Ginecología y Obstetricia. Máster en Atención Integral a la Mujer. Máster en Educación Médica. Profesor e Investigador Auxiliar. Facultad de Ciencias Médicas Isla de la Juventud. E-mail: [heenry@infomed.sld.cu](mailto:heenry@infomed.sld.cu) ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1531-9850>

2 Especialista de I grado en Ginecología y Obstetricia. Máster en Atención Integral a la Mujer. Profesor Asistente. Policlínico Universitario Dr. Juan Manuel Páez Inchausti. E-mail: [samararavelonapoles@gmail.com](mailto:samararavelonapoles@gmail.com). ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-8053-2692>

3 Especialista de I grado en Ginecología y Obstetricia del Policlínico Universitario "Orestes Falls Oñate". E-mail: [eliany.regalado@gmail.com](mailto:eliany.regalado@gmail.com) ORCID <https://orcid.org/0000-0002-4324-3825>

4 Doctora en Medicina General Integral. Hospital Docente Clínico Quirúrgico 10 de octubre. E-mail: [zailinparraleyyva@gmail.com](mailto:zailinparraleyyva@gmail.com) ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-6472-3409>

### RESUMEN

Existen muchas preocupaciones entre las pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) respecto al impacto de esta patología durante el embarazo y las consecuencias en la descendencia. Se conoce que el mayor número de casos con EII se concentra entre los 20 y los 40 años de edad, tanto para la enfermedad de Crohn como la colitis ulcerosa, e incluye hasta el 60% de los pacientes que se diagnostican cada año. La literatura científica propone diversos mecanismos para explicar cómo el embarazo influye en la actividad de la EII, resaltando el predominio de la respuesta linfocitaria Th2, un reforzamiento de la integridad de la barrera epitelial del tejido intestinal y la normalización de microbiota intestinal en el tercer trimestre. Una proporción considerable de mujeres con EII necesitan tratamiento durante el embarazo para mantener la remisión de la enfermedad o para tratar los brotes, o ambas. Las

guías ECCO recomienda que a partir de la semana 40 de la gestación se debe valorar la opción de inducir el parto, previo consentimiento informado de la paciente, considerando la vía del parto como indicación de situaciones obstétricas y no, la enfermedad en sí.

**Palabras claves:** enfermedad inflamatoria intestinal, embarazo, fármacos, cesárea.

## **SUMMARY**

There are many concerns among patients with inflammatory bowel disease (IBD) regarding the impact of this pathology during pregnancy and the consequences on the offspring. It is known that the largest number of cases with IBD is concentrated between 20 and 40 years of age, both for Crohn's disease and ulcerative colitis, and includes up to 60% of patients diagnosed each year. The scientific literature proposes various mechanisms to explain how pregnancy influences the activity of IBD, highlighting the predominance of the Th2 lymphocyte response, a reinforcement of the integrity of the epithelial barrier of the intestinal tissue and the normalization of the intestinal microbiota in the third trimester. A substantial proportion of women with IBD require treatment during pregnancy to maintain disease remission or to treat flares, or both. The ECCO guidelines recommend that from week 40 of gestation the option of inducing labor should be considered, with prior informed consent from the patient, considering the route of delivery as an indication of obstetric situations and not the disease itself.

**Keywords:** inflammatory bowel disease, pregnancy, drugs, cesarean section.

## **INTRODUCCIÓN**

De forma ideal, una mujer que padece una enfermedad inflamatoria intestinal (EII) debería concebir su embarazo durante un período de inactividad o remisión de la enfermedad y así permanecer libre de brotes durante el periodo de gravidez. Por infortunio, la realidad no siempre es esta y muchas pacientes tienen que asumir la gestación sin un control óptima de la enfermedad. Existen muchas preocupaciones entre las gestantes con EII respecto al impacto de esta patología y las consecuencias en la descendencia. Informes sugieren que la mitad de las mujeres con EII se preocupan por la infertilidad, una cuarta parte cree que es más importante tolerar los

síntomas que exponer al feto a su tratamiento, un tercio cree que cualquier medicamento administrado para la EII sería peligroso para su hijo, y las tres cuartas partes se preocupan por la posibilidad de transmitir la enfermedad a su descendencia.<sup>1</sup>

Se conoce que el mayor número de casos con EII se concentra entre los 20 y los 40 años de edad, tanto para la enfermedad de Crohn (EC) como la colitis ulcerosa (CU), e incluye hasta el 60% de los pacientes que se diagnostican cada año.<sup>2</sup> Este grupo de edad coincide con la edad reproductiva, sobre todo a partir de las tendencias en gran parte de mundo contemporáneo que posterga la maternidad para la cuarta década de la vida. De manera que esta condición impone retos en la atención a la fertilidad, la salud materna y fetal, la seguridad de la lactancia y el desarrollo del infante.

Aunque un grupo de estas pacientes logran llevar el embarazo a término y tener sus bebés sin grandes contratiempos, las embarazadas con una EII son más propensas a padecer de abortos, parto pretérmino o complicaciones asociadas a la labor de parto, cuando se les compara con las mujeres de edad similar que no padecen de tal condición.<sup>3</sup> Es más probable que los brotes de CU ocurran durante el primer trimestre o inmediatamente después del parto.

El nexo que se establece entre el embarazo y la EII puede aún ser incierto y difícil de dilucidar en su totalidad, pues los cambios fisiológicos intrínsecos de la gestación, con énfasis en el sistema inmunológico y la microbiota intestinal, pueden modificar el curso de la EII durante este periodo, sin definirse con exactitud el alcance de este cambio.<sup>4</sup> Además, son crecientes las evidencias que indican que la EII activa durante la gestación puede aumentar el riesgo de complicaciones en el embarazo y el parto. A pesar de los efectos que la EII impone sobre el desarrollo de una gestación, las evidencias demuestran que el 85% de las mujeres con esta enfermedad llegan a concebir embarazos a término sin complicaciones relevantes, con una frecuencia similar a la población general.<sup>2</sup> Sin embargo, la presencia de 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. En 2015, la Organización Europea para la Enfermedad de Crohn y la Colitis (ECCO, por sus siglas en inglés) publicó su consenso sobre reproducción y embarazo en la EII, pero el manejo de la EII durante la edad

reproductiva y el embarazo sigue siendo controvertido porque los datos basados en evidencia provienen principalmente de estudios retrospectivos.<sup>5</sup>

En la presente centuria, las opciones terapéuticas, ya sea biológicos o moléculas pequeñas disponibles para el tratamiento de la EII aumentan y los facultativos intentan personalizar su uso en función de las características de cada paciente.<sup>6</sup> En tal sentido, cada vez es mayor el número de pacientes que se encuentran bajo algún esquema terapéutico al momento de planificar la gestación o que requieran su uso durante el embarazo en caso de un brote de la enfermedad refractaria a terapias convencionales.

Aunque los datos demuestran que la fertilidad no se afecta de forma notable por la enfermedad y es comparable a una población sana, se observa una tasa de natalidad reducida en pacientes con EII. De acuerdo con las pautas de ECCO, no hay evidencia de que las drogas afecten la fertilidad en las mujeres; por lo tanto, esta tasa de natalidad reducida en pacientes con EII puede deberse a su deseo voluntario de no tener hijos a causa del temor a las consecuencias en relación con la enfermedad para el feto y el impacto del embarazo en el curso de su enfermedad.<sup>5</sup> Según estadísticas estadounidenses, el 18% de las pacientes con EC y el 14% de las con CU deciden no tener hijos, mientras que en población sana esta tasa se estima en solo 6%.

En el presente artículo se realiza una descripción de los conceptos actuales de la epidemiología y abordaje clínico de la enfermedad inflamatoria intestinal durante la gestación, que pueda servir de referencia para el abordaje docente y asistencial del tema en los escenarios sanitarios.

## **DISEÑO METODOLÓGICO**

Se realizó una revisión de la literatura digital especializada disponible en diversas plataformas, con énfasis en Scielo, orientada hacia la consecución del objetivo de la investigación. Para la búsqueda estructurada se establecieron términos o identificadores como «enfermedad inflamatoria intestinal» y «embarazo», de forma individual y combinada, lo que redujo el universo de artículos disponibles de forma progresiva desde 59.000 hasta los 15 artículos que se emplearon en la referenciación de las evidencias reflejadas en el informe final. El periodo de búsqueda inicial que permitió conformar el estado del arte del objeto de estudio (enfermedad inflamatoria

intestinal) comprendió los últimos 10 años (2011-2020), mientras que para la actualización de las evidencias sobre su manejo en el embarazo se utilizaron artículos de los últimos cinco años (2018-2022).

Los criterios más importantes empleados en la discriminación de la literatura fueron la relevancia del artículo, el número de citas obtenidas, el número de artículos publicados en los autores más consultados, así como las principales guías de práctica clínica sobre el tema, que incluyen a la Asociación Americana de Ginecología y Obstetricia (ACOG), la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) y el Posicionamiento del Grupo Nacional de Obstetricia y Ginecología.

## **DESARROLLO**

### **Epidemiología de la enfermedad inflamatoria intestinal durante el embarazo:**

La literatura disponible sobre el comportamiento clínico de la EII es en realidad amplia, sin embargo, no son muchos los estudios específicos sobre la epidemiología de EII en el embarazo. Se describe que el pico en la incidencia de las EII en mujeres entre los 18 y 35 años de edad es el principal reflejo de la frecuencia con la que se presenta esta dualidad, incluso en algunas pacientes en las que se diagnostica la enfermedad durante la gravidez, aunque este grupo es minoritario entre las embarazadas con esta condición.<sup>4</sup> El pico máximo de edad de aparición de estas enfermedades coincide con la edad fértil y alrededor del 25% de las pacientes tendrán su primer hijo tras ser diagnosticadas de EII.<sup>1</sup>

Los hijos de madres con EII tienen hasta un 10,4% de riesgo de por vida de desarrollar una EII, lo que representa un riesgo 14 veces mayor que los hijos de madres no afectadas; este riesgo aumenta al 33-36% cuando ambos padres están afectados.<sup>7</sup>

Las tasas de fertilidad que se reportan en mujeres con EII inactiva son similares a la población general, aunque la proctocolectomía total con reservorio ileoanal disminuye estas tasas, situación que mejora los indicadores con el uso de la laparoscopia.<sup>8</sup> Varios estudios reportan una reducción de la fertilidad en ciertos subgrupos de mujeres con EII, que incluyen a mujeres con CU que recibieron tratamiento quirúrgico y a mujeres con EC crónica activa.<sup>9</sup>

Es probable que esta disminución en la capacidad fértil sea multifactorial y se relacione con los efectos sistémicos de la enfermedad activa, como fatiga, desnutrición, anemia y dolor, así como dispareunia, depresión y disminución de la libido, más que con los efectos físicos de la enfermedad. Además, existe evidencia de disminución de la reserva ovárica en mujeres con EC, lo que puede contribuir a la «subfertilidad».

Existen estudios que demuestran que en mujeres con EII al momento de la gestación, hasta el 35% de ellas experimentarán un aumento de la actividad inmunológica de la enfermedad, siendo mayor en aquellas pacientes que se encontraban activas al momento de la concepción.<sup>2</sup> Las pacientes con EC y CU inactivas tienen una probabilidad del 14 al 22 % y del 26 al 35% de experimentar un brote durante el embarazo, respectivamente, lo que es comparable con el riesgo de brote en mujeres no embarazadas. Sin embargo, del 26 al 65% de las pacientes con EC y del 33 al 79% de las pacientes con CU activa en el momento de la concepción continuarán experimentando la enfermedad activa a lo largo de la gestación.<sup>7</sup> De manera que 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. Se estima que cuando la concepción ocurre durante una fase activa de la enfermedad, dos tercios de las mujeres tendrán un aumento de los brotes durante el embarazo y un mayor riesgo de empeoramiento de la enfermedad después del este.<sup>8</sup> Las exacerbaciones o recaídas de la EII complican hasta la tercera parte de los embarazos en EEUU, que se manifiestan en un incremento en el riesgo de aborto, óbito, parto pretérmino, ganancia insuficiente de peso, restricción del crecimiento intraútero, preeclampsia, abruptio placentae y del índice de cesárea, lo que se suma a un riesgo mayor de padecer la enfermedad durante su desarrollo futuro.<sup>4</sup> Otro tema a considerar es el impacto del embarazo en el curso de la enfermedad. En la mayoría de las pacientes con EII, el embarazo no influye en el curso de su enfermedad; sin embargo, en casos individuales puede empeorar o mejorar la condición del paciente. Se estima que alrededor del 15% de las mujeres con EC y el 30% con CU experimentan un brote de la enfermedad durante el embarazo.<sup>5</sup> Estos episodios son más frecuentes en el primer trimestre y durante el parto. Los resultados de algunos estudios demuestran que

el embarazo puede tener un impacto positivo en el curso de la EII, en especial durante el período posparto.

### **Interrelación clínica de la enfermedad inflamatoria intestinal y el embarazo:**

Como se mencionó con anterioridad, la actividad inflamatoria al momento de la concepción es un importante predictor de la evolución clínica de la enfermedad durante el embarazo. La literatura científica propone diversos mecanismos para explicar cómo el embarazo influye en la actividad de la EII, resaltando el predominio de la respuesta linfocitaria Th2, un reforzamiento de la integridad de la barrera epitelial del tejido intestinal y la normalización de microbiota intestinal en el tercer trimestre.<sup>4</sup>

La proteína C reactiva (PCR) y la calprotectina fecal (CF) son marcadores no invasivos útiles que se utilizan en pacientes con EII, los cuales poseen una correlación buena con la actividad de la enfermedad.<sup>1</sup> Aunque su precisión y correlación con la actividad durante el embarazo no están establecidas con claridad, cada vez se refieren evidencias que sugieren que la CF puede servir como un biomarcador confiable en todos los períodos gestacionales y es menos probable que sea propensa a alteraciones como PCR. En tal sentido, como parte de la planificación familiar de un embarazo, se recomienda que la paciente transite por un periodo de remisión de mínimo tres a seis meses, a la vez que logre mantener niveles de calprotectina fecal (CF) < 250 µg/g).<sup>2</sup>

En estas pacientes debe controlarse de forma sistemática el metabolismo del hierro y los niveles de folato; en caso de deficiencias, proceder a la reposición de hierro o vitamina B<sub>9</sub>/ácido fólico, o ambos (recomendación fuerte).<sup>10</sup> Las consecuencias de la anemia, junto con las frecuentes deficiencias observadas en estas pacientes justifican la detección periódica de las deficiencias de hierro y folato durante el embarazo, junto con un seguimiento nutricional. En este sentido, se recomienda usar como punto de corte una ferritina <100mg/L manteniendo una saturación de transferrina <20%.

También se debe monitorear a las pacientes para detectar el desarrollo de diabetes gestacional, ya que la incidencia de diabetes gestacional es mayor en mujeres con EII crónica. En todos los casos se debe realizar un cribado de órganos de acuerdo con los criterios DEGUM II y se debe prestar especial atención durante el embarazo a la posible aparición de restricción del crecimiento fetal intraútero. A partir de este planteamiento,

se recomienda realizar controles ecográficos regulares (al menos cada cuatro semanas) para confirmar el crecimiento fetal (recomendación fuerte).<sup>8</sup>

Hoy en día, es una realidad que las mujeres con EII que mantienen una remisión al momento de la concepción, minimizan el riesgo de brotes durante este periodo a cifras alrededor del 30%, frecuencia similar al que se registra en mujeres no grávidas. Se sugiere además que la probabilidad de actividad de la enfermedad o recaída es mayor durante los primeros dos trimestres de la gestación y dentro de los seis meses posparto.<sup>2</sup> Datos recientes sugieren que la endoscopia es relativamente segura durante el embarazo. Está contraindicada solo en complicaciones obstétricas como el desprendimiento prematuro de la placenta, la ruptura de membranas o la eclampsia. Siempre que sea posible, el procedimiento debe posponerse después del primer trimestre debido a la organogénesis.<sup>1</sup>

Es muy importante considerar la seguridad de los medicamentos que se emplean para la sedación, evitando el uso de benzodiazepinas y buscando la dosis mínima efectiva; además, se debe colocar la paciente en decúbito lateral izquierdo para evitar la compresión de los grandes vasos pélvicos.<sup>4</sup> También se describen repercusiones inherentes de estos procedimientos como son el riesgo de hipoxia fetal y materna, de aborto, cesárea de emergencia por sospecha de perforación, y parto pretérmino.

Existen evidencias suficientes que justifican el uso de la colonoscopia en embarazadas que presentan signos y síntomas sugestivos de una EII o con deterioro/reactivación de esta.<sup>5,7,8</sup> Como alternativas, la sigmoidoscopia puede realizarse sin sedación ni preparación específica en cualquier momento de la gestación.<sup>11</sup> De manera que se asume que, si este procedimiento diagnóstico es necesario para el proceso diagnóstico, este no debe diferirse pues afecta de forma directa la toma de decisiones y con ello, la obtención de resultados óptimos, tanto obstétricos como gastrointestinales.

Las vacunas «no vivas», incluidas las vacunas inactivadas, de polisacáridos y de toxoides, no confieren un mayor riesgo de reactivación y, por lo tanto, se pueden administrar de manera segura a los bebés expuestos a terapia biológica o no biológica intraútero. Las vacunas «vivas» también se pueden administrar según lo programado a los bebés expuestos en el útero a una terapia no biológica o certolizumab, pues tienen una transferencia transplacentaria mínima. Sin embargo, se recomienda a los lactantes

expuestos intraútero a agentes del factor de necrosis antitumoral (anti-TNF) distintos de certolizumab que retrasen las vacunas «vivas» durante 6 a 12 meses, o hasta que los niveles séricos del fármaco sean indetectables, para reducir el riesgo de replicación viral activa o fracaso de la vacuna (evidencia media, recomendación débil).<sup>7</sup>

El riesgo de recaída de la enfermedad es mayor en el período posparto.<sup>1</sup> Este riesgo es principalmente una consecuencia de la interrupción de las terapias para la EII durante el embarazo por un período de tiempo prolongado antes de reanudar el tratamiento durante el período posparto.

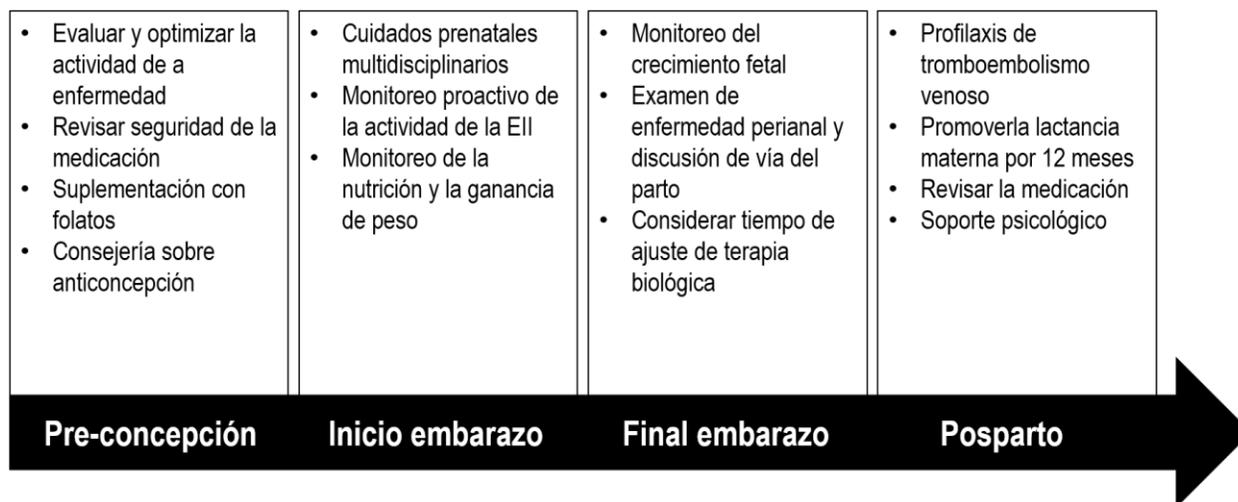


Diagrama 1. Consideraciones sobre el manejo de la EII en gestantes (Modificado de: Laube R, 2021).

### **Implicaciones terapéuticas del embarazo en el manejo farmacológico de la EII:**

Las principales guías terapéuticas sobre el tema recomiendan, siempre que sea posible, no utilizar ningún medicamento durante el embarazo.<sup>5,7-10</sup> La decisión sobre el tratamiento y el modo de terapia debe considerarse individualmente en cada caso. La regla básica es usar solo los medicamentos necesarios que sean lo más seguros posible.<sup>5</sup> El manejo en sí es el mismo que en pacientes no embarazadas; sin embargo, es necesaria la cooperación entre un ginecólogo y un gastroenterólogo.

Una proporción considerable de mujeres con EII necesitan tratamiento durante el embarazo para mantener la remisión de la enfermedad o para tratar los brotes, o ambas. Algunos estudios señalan que hasta el 48 al 65% de las mujeres reciben al menos un tipo de tratamiento específico, oral o parenteral, durante el embarazo.<sup>12</sup>

Las metas terapéuticas de la EII se concretan en inducir o mantener un estado de remisión de la enfermedad. El consejo preconcepcional y la planificación de la

reproducción desde la etapa pregestacional es esencial para dar seguridad respecto a las terapias y enfatizar la importancia de lograr la remisión de la enfermedad a partir de una adecuada adherencia a los protocolos terapéuticos, que permitan una mejor evolución de la enfermedad. En la actualidad, una de las mayores preocupaciones que tienen las gestantes con una EII es la seguridad de los tratamientos farmacológicos para la EII, en particular por el posible efecto teratogénico de estos medicamentos u otros resultados fetales desfavorables.<sup>6</sup> Este temor al posible efecto malformativo de los fármacos, de manera particular en antes de las 14 semanas de gestación, se traduce en la causa más frecuente de no adherencia al tratamiento durante este periodo.

Las pacientes tratadas con metotrexato deben discontinuar el medicamento al menos tres meses previos a la concepción y reforzar la suplementación con ácido fólico a partir de este periodo (dos miligramos al día) para disminuir riesgo de malformaciones del tubo neural, así como en aquellas tratadas con sulfasalazina, pues este fármaco tiende a disminuir la absorción y niveles plasmáticos de ácido fólico.<sup>11</sup>

La mayoría de los fármacos que se encuentran protocolizados actualmente en las principales guías de práctica clínica para la EII se consideran seguros para el embarazo, lo que incluye a los 5-aminosalicílicos (5-ASA), los esteroides, los análogos tiopurínicos y los antagonistas del factor de necrosis tumoral (anti-TNF $\alpha$ ) como el infliximab, el adalimumab, el golimumab y en especial, el certolizumab.<sup>5,8-10,13</sup> Estos fármacos se consideran con categoría B, C, D y B, respectivamente, según la FDA. Sin embargo, la talidomida y el metotrexato están contraindicados durante la gestación por el riesgo de teratogenicidad (categoría X).

Las pautas de la ECCO sugieren que la dosis diaria máxima de mesalazina para una paciente embarazada es de tres gramos, debido al riesgo de lesión renal fetal.<sup>5</sup> Las pacientes en remisión clínica bajo tratamiento con 5-ASA deben continuar una terapia de mantenimiento con este medicamento también durante el embarazo porque la inflamación activa es más peligrosa para el feto que el medicamento en sí. Cuando la condición de la paciente empeora durante el embarazo, se debe introducir una dosis óptima de agentes 5-ASA porque el tratamiento ineficaz de la EII es peligroso tanto para la madre como para el feto.

Como tal, se recomienda usar un ácido aminosalicílico que no contenga folato de dibutilo durante la gestación, ya que estudios preliminares demuestran que causa malformaciones urogenitales en machos humanos, así como toxicidad reproductiva y del desarrollo fetal en animales, en dosis altas.<sup>9</sup> La ciclosporina se asocia a un bajo riesgo de parto pretérmino y de restricción del crecimiento intraútero, sin riesgo significativo de teratogenicidad, aunque las evidencias sobre este acápite nunca serán suficientes ni definitivas. En el embarazo, se propone utilizarla como terapia de rescate para pacientes con CU que presentan una recaída aguda severa y evitar su uso de rutina (recomendación media).<sup>4</sup>

Las recomendaciones sobre el uso de inmunomoduladores (6-mercaptopurina, azatioprina) coinciden en continuar con estos medicamentos durante el embarazo cuando se usan en monoterapia, mientras que en aquellas pacientes que reciben terapia combinada con biológicos y se encuentran en remisión, se puede considerar suspender estos medicamentos y continuar con la monoterapia biológica.<sup>11</sup> Las guías americanas y europeas recomiendan la administración de estos fármacos en mujeres embarazadas sólo cuando sea necesario, en caso de fracaso de otros fármacos.<sup>5</sup>

Por regla general, se recomienda delimitar el uso de antibióticos para la enfermedad perianal y la reservoritis, pero no como terapia de mantenimiento. En el contexto del embarazo, se prefiere utilizar amoxicilina con ácido clavulánico, sobre otras opciones como el metronidazol o el ciprofloxacino, los cuales deben usarse en ciclos cortos y con preferencia, a partir del segundo trimestre (recomendación media).<sup>4,12</sup> Si bien un estudio anterior sugirió un mayor riesgo de hendiduras orales asociado con la exposición al metronidazol en el primer trimestre, la evidencia adicional no respalda esto, lo que sugiere que no hay un mayor riesgo de anomalías congénitas y las evidencias actuales sustentan que se puede utilizar cuando sea necesario.<sup>9</sup>

En el embarazo, los esteroides se pueden emplear para inducir la remisión de los brotes tanto de la CU como de la EC, pero no se aconseja como terapia de mantenimiento. Durante la primera mitad del embarazo, si requiere esteroides se debe considerar la intensificación de la terapia de mantenimiento, lo que incluye terapia biológica de acción rápida como el infliximab.<sup>11</sup>

Al determinar la terapia con esteroides durante el embarazo, se debe prestar atención a la medida en que el fármaco atraviesa la placenta. La prednisolona utilizada en el tratamiento de enfermedades inflamatorias (incluida la EII) atraviesa la placenta en menor medida que la dexametasona o la betametasona.<sup>5</sup> Además, algunos esteroides se absorben desde el intestino a la circulación general en pequeña medida, como la budesonida, por lo que es un fármaco bastante seguro durante el embarazo.

Las pautas actuales de las guías norteamericanas recomiendan que las mujeres embarazadas con EII en terapia de mantenimiento anti-TNF $\alpha$  continúen el tratamiento durante todo el embarazo (recomendación media). Solo las mujeres embarazadas seleccionadas con un bajo riesgo de recaída que tengan una razón de peso para suspender el anti-TNF $\alpha$  deben hacerlo a las 22-24 semanas para minimizar la exposición fetal (evidencia muy baja, recomendación media).<sup>14</sup>

Estudios de cohorte multicéntricos, como el estudio europeo TEDDY, indican que la relación entre la monoterapia con anti-TNF y parto pretérmino es excepcional, pero el riesgo es notable cuando se combina con tiopurinas. Se recomienda continuar la terapia biológica durante todo el embarazo y ajustar la última dosis previa al parto según cada medicamento para minimizar el riesgo de transferencia fetal. En el caso de adalimumab, esta dosis final debe ser 2-3 semanas previas a la fecha probable de parto (FPP), 4-6 semanas para el golimumab y 6-10 semanas para el infliximab; respecto al certolizumab, se puede continuar las dosis durante el embarazo de forma regular ya que es el único biológico que carece de una región fragmentada cristalizable y, por ende, no atraviesa la barrera placentaria (recomendación media).<sup>11,13</sup>

El registro Pregnancy in Inflammatory Bowel Disease and Neonatal Outcomes informó que el uso de productos biológicos no se asoció con un aumento de anomalías congénitas, crecimiento anormal del recién nacido u otras complicaciones en comparación con los bebés de madres que no estuvieron expuestas.<sup>14</sup>

Con relación al uso de otros biológicos que se emplean habitualmente en la EII como los bloqueadores de las integrinas (vedolizumab) y los inhibidores de la IL-12/23 (ustekinumab), se necesitan más estudios para justificar su uso seguro.<sup>6</sup> Otro fármaco que se desaconseja su uso en el embarazo es el tofacitinib, el cual se asocia a un riesgo incrementando de malformaciones en modelos animales.<sup>15</sup> En caso de que sea

necesario el uso de bloqueadores de integrinas, se propone suspender el natalizumab 4-6 semanas antes de la FPP y 6-10 semanas en el caso de vedolizumab (recomendación media).<sup>4</sup> Se desconoce el riesgo de infección en el hijo de aquellas embarazadas que no suspendieron el tratamiento con vedolizumab en el tercer trimestre, por lo que se recomienda explicar a las pacientes la escasa evidencia disponible y no extrapolar datos de los estudios con anti-TNF.<sup>13</sup>

Existen estudios que sugieren que la medición de los niveles séricos de los biológicos antes de la concepción permite optimizar y personalizar la terapia con el objetivo de evitar niveles subterapéuticos que aumenten la probabilidad de presentar un brote o, en sentido contrario, alcanzar niveles supraterapéuticos que incrementan el riesgo en el binomio madre/feto asociado a la medicación.<sup>2</sup> No debe olvidarse que la mayoría de estos fármacos pueden manifestar importantes modificaciones farmacocinéticas durante la gestación que no deben pasar desapercibidas pues pueden llevar a interpretaciones erróneas.

En ausencia de complicaciones infecciosas, se podría reanudar el tratamiento biológico a las 24 horas del parto vaginal ya las 48 horas de la cesárea. Para tratamientos de dosificación basados en el peso, generalmente se recomienda considerar el peso de la madre antes del embarazo; luego la dosis se ajustará de acuerdo con varios factores, incluida la actividad de la enfermedad, las posibles ganancias de peso persistentes después del parto y las concentraciones séricas.<sup>1,14</sup> Otros tratamientos para la EII pueden continuarse en el período posparto. El metotrexato se puede reiniciar después del parto si la madre no lacta.

### **Conducta obstétrica en gestantes con enfermedad inflamatoria intestinal:**

La atención obstétrica prenatal de una paciente con EII en remisión endoscópica previa al inicio del embarazo no difiere de forma notable en cuanto a la frecuencia de controles que se planifican a otra gestante de alto riesgo, ni en los complementarios y ecografías a realizar, siempre que se evalúe de forma trimestral la función hepática.<sup>11</sup> En pacientes con EC, debe evaluarse el estado del periné durante el tercer trimestre para la identificación oportuna de enfermedad activa, sobre todo perianal.

ECCO recomienda que a partir de la semana 40 de la gestación se debe valorar la opción de inducir el parto, previo consentimiento informado de la paciente (recomendación media). Además de los deseos de la madre, que usualmente tiene un largo historial de enfermedades, se deben considerar varios aspectos diferentes para determinar la vía del parto. Las consideraciones que deben incorporarse en la decisión en cada caso incluyen el tipo de enfermedad, la actividad de la enfermedad, cualquier cirugía abdominal previa y los antecedentes obstétricos de la paciente.<sup>8</sup> Por lo general, las pacientes están muy preocupadas por las posibles lesiones perianales, los trastornos de cicatrización de las heridas, la formación de fístulas, las lesiones del suelo pélvico y la posible incontinencia fecal posterior.

Las guías ECCO reconocen que en las pacientes embarazadas con EII, la vía del parto, ya sea vaginal o cesárea, debe basarse en las indicaciones obstétricas, como criterio preponderante. La presencia de una enfermedad perianal activa, fístula rectovaginal o reservorio, son situaciones que plantean la cesárea como vía del parto.<sup>2,5</sup>

Las mujeres con colitis ulcerosa y reservorio ileoanal (IAP) representan un grupo especial de mujeres con EII. Un estudio informó una mayor tasa de defectos del esfínter con deterioro de la función del reservorio, y se debe recomendar a estos pacientes que se sometan a una cesárea (recomendación fuerte).<sup>8</sup>

Las pacientes con enfermedad perianal tienen hasta diez veces más riesgo de desgarros y laceraciones severas durante un parto transpélvico, de aquí que se le considere como una indicación relativa de cesárea.<sup>4</sup> A su vez, las pacientes con ostomía pueden sufrir retracción, estenosis o prolapso de esta, por lo que se recomienda un seguimiento con el cirujano colorrectal y personal de enfermería capacitado en el cuidado de las ostomías durante el parto y posterior al parto.

En las mujeres que se han sometido a una cirugía de bolsa en J con resultados favorables, estudios recientes no muestran un empeoramiento de la función de la bolsa después de un parto vaginal, por lo que esta decisión puede individualizarse.<sup>11</sup> No debe menospreciarse el efecto de las episiotomías y en tal sentido, ECCO recomienda el no uso sistemático de esta pequeña cirugía del parto.<sup>8</sup>

## **CONCLUSIONES**

El curso de la enfermedad durante el embarazo y el riesgo de complicaciones dependen de la actividad del proceso inflamatorio en la concepción. Se debe apuntar a la remisión clínica de la enfermedad antes de la concepción, ya que la actividad de la enfermedad en el momento de la concepción se correlaciona con un mayor riesgo de parto prematuro e insuficiencia placentaria. Los fármacos con mejores perfiles de seguridad durante el embarazo son los aminosalicilatos, tiopurinas, terapia anti-TNF (en monoterapia), vedolizumab y ustekinumab. Se debe mantener a la paciente dentro del esquema de tratamiento previo al embarazo (excepto el metotrexato) y optimizar las dosis para intentar la remisión de la enfermedad con un medicamento en monoterapia.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Restellini S, Biedermann L, Hruz P, Mottet C, Moens A, Ferrante M, et al. Actualización sobre el manejo de la enfermedad inflamatoria intestinal durante el embarazo y la lactancia. Rev. PudMed [en línea] 2020 [citado 8 ene 2020]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31914444/>
2. Núñez P, Quera R, Sepúlveda E, Simian D, Pizarro G, Lubascher J, et al. Embarazo en enfermedad inflamatoria intestinal: experiencia en una cohorte chilena. Rev. Gastroenterología y Hepatología. [en línea] 2021 [citado 24 Oct 2020]; 44(4): 277-285. Disponible en: <https://www.elsevier.es/enrevistagastroenterologiahepatologia14-articulo-embarazo-enfermedadinflamatoriaintestinalexperienciaS0210570520303204>
3. Lee HH, Bae JM, Lee BI, Lee KM, Wie JH, Kim SS, et al. Resultados del embarazo en mujeres con enfermedad inflamatoria intestinal: un estudio de cohorte poblacional de 10 años a nivel nacional. Rev. PudMed. [en línea] 2020 [citado 22 oct 2022]; 51(9): 861-869. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32266739/>
4. Chaves De Simone M, Garnier Fernández JC, Pérez Muñoz JD. Enfermedad inflamatoria intestinal durante el embarazo: consideraciones terapéuticas. RevistaMédica Sinergia [en línea] 2020 [citado 30 oct 2020]; 5(12): e614. Disponible en: <https://www.revistamedicasinergia.com/index.php/rms/article/view/614/1059>
5. Szymanska E, Kisielewski R, Kierkus J. Reproducción y embarazo en la enfermedad inflamatoria intestinal: manejo y tratamiento según las pautas actuales.

Rev. Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction. [en línea] 2020 [citado 16 abr 2020]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32315763/>

6. Quera R, Núñez P, Flores L. Terapia biológica en pacientes embarazadas con enfermedad inflamatoria intestinal: una visión ampliada sobre su uso. Rev Med Chile [en línea] 2021 [citado 22 Oct 2022]; 149(4): 648-658. Disponible en: <https://revistamedicadechile.cl/index.php/rmedica/article/view/9304>

7. Laube R, Paramsothy S, Leong R Revisión del embarazo en la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa. Rev. Ther Adv Gastroenterol. [en línea] 2021 [citado 19 abr 2021]; 14: 1–18. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34046084/>

8. Schmidt M, Kühnert M, Kuschel B, Kehl S, Schäfer-Graf UM. Atención de mujeres con enfermedad inflamatoria intestinal crónica (EII crónica) durante el embarazo: recomendaciones del Grupo de Trabajo de Obstetricia y Medicina Prenatal de la DGGG. Rev. PudMed. [en línea] 2021 [citado 8 dic 2021]; 81(12): 1348–1353. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34899047/>

9. Cao R, Grimm M. Embarazo y medicamentos en la enfermedad inflamatoria intestinal. Rev. PudMed. [en línea] 2021 [citado 21 feb 2021]; 14(1): 4–11. Disponible en:

[https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8107959/pdf/10.1177\\_1753495X20919214.pdf](https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8107959/pdf/10.1177_1753495X20919214.pdf)

10. Bischoff S, Escher J, Hebuterne X, Kł ęk S, Krznicaric Z, Schneider S, Shamir R, Stardelova K, Wierdsma N, Wiskin A, Forbes A. Guía práctica de ESPEN: Nutrición clínica en la enfermedad inflamatoria intestinal. Rev. PudMed. [en línea] 2020 [citado 31 ago 2021]; 39(3):632-653. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32029281/>

11. Kilpatrick S, Bonthala N. Enfermedad inflamatoria intestinal y embarazo. Revista Contemporary OB/GYN [en línea] 2021 [citado 11 feb 2021]; 66(2). Disponible en: <https://www.contemporaryobgyn.net/view/inflammatory-bowel-disease-andpregnancy>

12. Bröms G, Friedman S, Kim S, Wood M, Hernandez Diaz S, Brill G, et al. Los patrones de uso de medicamentos para la enfermedad inflamatoria intestinal durante el embarazo están cambiando en Estados Unidos y Suecia. Rev. Pudmed. [en línea] 2021 [citado 26 oct 2022]; 27(9): 1427-1434. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33751058/>

13. Martínez Cadilla J, Martí Marqués E. Anti-TNF en el tratamiento de la colitis ulcerosa. En: Colitis ulcerosa. Nuevos retos, nuevos tratamientos. Grupo Aula Médica; España. 1ra Ed. [en línea] 2020. [citado 26 oct 2022]; Cap 2: 25-48. Disponible en: <https://www.eiga.es/wp-content/uploads/2021/02/COLITIS-ULCEROSA-Interiores.pdf>
14. Guerrero Vinsard D, Kane S. Medicamentos biológicos y embarazo: guía para médicos sobre el manejo de la EII en mujeres embarazadas. Rev. PudMed [en línea] 2021 [citado 25 ene 2021]; 15(6): 633-641. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33440996/>
15. Fiorino G, Lytras T, Younge L, Fidalgo C, Coenen S, Chaparro M, et al. Estándares de calidad de la atención en enfermedades inflamatorias intestinales: documento de posición de la Organización Europea de Crohn y Colitis [ECCO]. Rev. PudMed. [en línea] 2020 [citado 25 ene 2021]; 14(8): 1037-1048. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32032423/>