

EMBARAZO Y ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL: IMPACTO DE LA GESTACIÓN EN UN CENTRO DE TERCER NIVEL.

Pregnancy and Inflammatory Bowel Disease: impact of gestation in a tertiary care center.

Fernández García F¹, Toro Ortíz JP², Pinazo Bandera JM², Asady Ben GR³

¹HOSPITAL COMARCAL DE LA AXARQUÍA. MÁLAGA.

²HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DE LA VICTORIA. MÁLAGA.

³HOSPITAL COMARCAL DE ANTEQUERA. MÁLAGA.

Resumen

Introducción y objetivos: el embarazo supone un hito relevante en curso clínico de una paciente con Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII). El objetivo fue evaluar el impacto de la adherencia al plan terapéutico en el curso del embarazo y analizar variables relacionadas con la actividad de la enfermedad, tratamientos recibidos y resultados del embarazo.

Material y métodos: estudio observacional retrospectivo unicéntrico en pacientes embarazadas con EII. Fueron recogidas variables demográficas, relacionadas con la enfermedad, el tratamiento recibido y los resultados del embarazo. Se definió grupo adherente como aquel que consensuó el plan terapéutico. Se definió grupo no adherente aquel cuyas pacientes no consensuaron el plan terapéutico o que lo abandonaron durante el embarazo.

Resultados: se incluyeron 32 pacientes, 56,3% diagnosticados de Enfermedad de Crohn (EC) y el 43,7 % de Colitis Ulcerosa (CU). De las diagnosticadas de EC, 13 estaban en remisión y 5 presentaban actividad moderada, frente

a 11 en remisión y 3 con actividad leve en CU. Once (34,4%) pacientes abandonaron el tratamiento sin consenso, siendo 12 (37,5%) pacientes las que presentaron brotes durante el embarazo. Se encontraron diferencias significativas respecto al número de brotes y el peso del feto al nacer. También se encontraron diferencias al comparar actividad inflamatoria al inicio del embarazo y la evolución del embarazo.

Conclusiones: Los datos del estudio refuerzan la importancia del consejo preconcepcional, el control de la actividad y la adherencia al plan terapéutico, motivándonos a mejorar la atención y seguimiento de nuestras pacientes en edad gestacional.

Palabras clave: gestación, enfermedad inflamatoria intestinal, consejo preconcepcional.

Abstract

Introduction and objectives: Pregnancy is a relevant milestone in the clinical course of a patient with Inflammatory

Felix Fernandez García
Hospital Comarcal de la Axarquía. Málaga.
fel_fer_gar@hotmail.com

Fernández García F, Toro Ortíz JP, Pinazo Bandera JM, Asady Ben GR. Embarazo y Enfermedad Inflamatoria Intestinal: impacto de la gestación en un centro de tercer nivel. RAPD 2024;47(2):55-68. DOI: 10.37352/2024472.1

Bowel Disease (IBD). The objective was to evaluate the impact of adherence to the therapeutic plan in the course of pregnancy and to analyze variables related to disease activity, treatments received and pregnancy outcome.

Material and methods: single-center retrospective observational study in pregnant patients with IBD. Demographic variables related to the disease, treatment received and pregnancy outcomes were collected. Adherent group was defined as the group that agreed to the therapeutic plan. A non-adherent group was defined as those patients who did not agree to the therapeutic plan or who abandoned it during pregnancy.

Results: 32 patients were included, 56.3% diagnosed with Crohn's disease (CD) and 43.7% with Ulcerative Colitis (UC). Of those diagnosed with CD, 13 were in remission and 5 had moderate activity, compared to 11 in remission and 3 with mild activity in UC. Eleven (34.4%) patients abandoned treatment without consensus, and 12 (37.5%) patients had flares during pregnancy. Significant differences were found with respect to the number of flares and fetal birth weight. Differences were also found when comparing inflammatory activity at the beginning of pregnancy and the evolution of pregnancy.

Conclusion: The study data reinforce the importance of preconception counseling, activity control and adherence to the therapeutic plan, motivating us to improve the care and follow-up of our patients of gestational age.

Keywords: pregnancy, inflammatory bowel disease, preconception counseling.

Abreviaturas

GETECCU: Grupo Español de Trabajo de la Enfermedad de Crohn y la Colitis Ulcerosa, Anti-TNF: inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa, CU: colitis ulcerosa, EC: enfermedad de Crohn, EII: enfermedad inflamatoria intestinal, HBI: índice de actividad de Harvey-Bradshaw para la Enfermedad de Crohn, TWI: índice de actividad de Truelove-Witts modificado para la Colitis Ulcerosa, ECCO: European Crohn's and Colitis Organization.

Introducción

La Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII) es el nombre genérico que engloba a un grupo de enfermedades caracterizadas por una inflamación crónica, intermitente e incontrolada de la mucosa intestinal¹. El término "EII" incluye

dos entidades principales, la enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerosa (CU), constituyendo ambas un problema sanitario de primer orden, con una prevalencia superior al 0,5% de la población en los países industrializados² y una incidencia creciente en los países de reciente industrialización³.

La etiología específica de la EII es desconocida, sin embargo, conocemos que tanto la patogénesis como la evolución clínica se ve influenciada por muchos factores, caracterizados de forma amplia como factores de susceptibilidad genética, la microflora intestinal, el estilo de vida, factores ambientales y el sistema inmune de los pacientes. En concreto, en el momento actual se cree que la enfermedad se desarrolla en sujetos genéticamente susceptibles, por una desregulación de la homeostasis entre la microflora comensal y/o otros elementos ambientales con la capacidad de modificar la respuesta inmune del paciente, la cual presenta un desequilibrio hacia la perpetuación del proceso inflamatorio⁴.

La EII suele afectar a jóvenes con máxima incidencia entre los 25 y 35 años. Puede manifestarse con diferentes síntomas clínicos, incluso por hallazgos analíticos o de forma incidental con una prueba de imagen. Aunque la EC y la CU presentan características comunes, se distinguen por aspectos fisiopatológicos y manifestaciones clínicas diferentes. La EC se caracteriza por una inflamación transmural y discontinua que puede afectar a cualquier ubicación del tracto gastrointestinal, principalmente al íleon terminal y la región perianal. Por otro lado, en la CU las lesiones inflamatorias se limitan típicamente a la mucosa y afectan al colon, comenzando en el recto y con la posibilidad de extenderse al resto del intestino grueso. Además, estas enfermedades pueden afectar a otros órganos a distancia, dando lugar a manifestaciones extraintestinales cutáneas, articulares, oftalmológicas, hepáticas, etc⁵.

En las mujeres, esto ocurre durante los años de mayor capacidad reproductiva. Las implicaciones de la enfermedad y los medicamentos que se usan para tratarla son consideraciones importantes para el gastroenterólogo, el especialista en medicina materno fetal y el ginecobstetra general que evalúan y llevan el control de las pacientes antes, durante y después del embarazo. Al igual que otras condiciones autoinmunes como el lupus eritematoso sistémico o la esclerosis múltiple, las mujeres con EII tienen índices más altos de ausencia de hijos por elección propia y tienen menores tasas de natalidad que la población general⁶, siendo esta tendencia el resultado de desinformación con respecto a la fertilidad, la seguridad de los medicamentos para ellas y para el feto, y la factibilidad de heredar la enfermedad⁷.

Las mujeres con EII en su conjunto tienen los mismos índices de fertilidad que las mujeres en el grupo de control de la misma edad; sin embargo, subgrupos específicos tendrán un deterioro en la fertilidad⁸. La enfermedad activa aumenta el índice de infertilidad como resultado de la inflamación que afecta las trompas de Falopio o los ovarios, la dispareunia secundaria a la enfermedad perianal, la disminución de la libido o la depresión⁹. En las mujeres con enfermedad inactiva, la infertilidad se triplica después de la cirugía pélvica, en relación con adherencias postquirúrgicas que implican a las trompas de Falopio principalmente¹⁰, mientras que los procedimientos que sólo implican la cavidad abdominal y no invaden la pelvis, incluyendo la anastomosis ileorrectal, no parecen perjudicar la fertilidad¹¹.

Por otro lado, las pacientes con EII parecen tener un mayor riesgo de complicaciones en el embarazo que la población general. Varios estudios han analizado el impacto de la EII en los resultados del parto. Según sus resultados, los partos prematuros, los recién nacidos pequeños para la edad gestacional, el bajo peso al nacer y los abortos espontáneos (mortinatos) son más frecuentes en las pacientes con EII que en la población general¹². Los estudios que relacionan la actividad de la enfermedad durante el embarazo con los resultados del parto muestran que la enfermedad activa y la gravedad de la enfermedad se asocian a peores resultados del parto en las pacientes con EII¹³. Por el contrario, el uso de medicamentos relacionados con la EII durante el embarazo no parece conllevar un riesgo excesivo de complicaciones de forma general, excepto en el caso del metotrexato, tofacitinib, upadacitinib, filgotinib y ozanimod, y si atendemos al riesgo de infección durante los primeros meses de vida, recientes trabajos han puesto de manifiesto que la combinación de Anti-TNF y tiopurinas sí aumenta el riesgo de las mismas^{14,15,16,17,18}.

Se dispone de menos datos sobre los resultados a largo plazo de los niños nacidos de mujeres con EII. Un estudio publicado en 2016 en el que se investigó si los hijos de mujeres que padecían EII durante el embarazo corrían un mayor riesgo de morbilidad pediátrica a largo plazo no reveló ningún efecto perjudicial de la EII materna sobre la salud infantil¹⁹.

Toda esta evidencia apoya que el embarazo es un evento de suma importancia en la vida de las pacientes con EII, representando un gran impacto en el curso clínico de la enfermedad. La importancia de la actividad de la enfermedad, y por ende del tratamiento que reciben estas pacientes, puede determinar el curso del embarazo y la salud del feto. Ante la mayor evidencia año tras año de la seguridad del uso de

fármacos durante el embarazo y de la menor presencia de brotes y complicaciones fetales, decidimos llevar a cabo este trabajo.

Partiendo de esta hipótesis, nos fijamos como objetivo primario evaluar el impacto de la adherencia, o ausencia de la misma, al plan terapéutico para el control de la enfermedad durante el embarazo propuesto por su médico referente. Las pacientes participantes fueron aquellas incluidas en el registro del Hospital Universitario Virgen de la Victoria y que dieron a luz hasta marzo de 2023. Como objetivos secundarios planteamos evaluar la relación entre el abandono de tratamiento y la aparición de brote de actividad de la enfermedad, así como analizar el desarrollo de la gestación (duración) en estas pacientes, el tipo de parto y el peso del feto al nacer.

Material y métodos

Población estudiada y diseño

Se realizó un estudio observacional retrospectivo unicéntrico de pacientes mayores de 18 años diagnosticadas de EII [Enfermedad de Crohn (EC) o colitis ulcerosa (CU)] mediante criterios clínicos, radiológicos, endoscópicos o histológicos que realizaran seguimiento en el Hospital Virgen de la Victoria de Málaga y que se encontraban incluidas entre los periodos enero 2021 y marzo 2023 en el registro propio de pacientes embarazadas, previa firma de consentimiento informado en consulta monográfica de EII durante la gestación.

De todas aquellas pacientes incluidas en el registro, se excluyeron las participantes que perdieran seguimiento durante el embarazo y aquellas que no hubiesen finalizado la gestación antes del 1 de marzo de 2023.

Este proyecto se ejecutó siguiendo las directrices de la Declaración de Helsinki (Fortaleza 2013) y de las Normas de Buenas Prácticas Clínicas. Los datos de carácter personal se trataron según el **REGLAMENTO (UE) 2016/679 DEL PARLAMENTO EUROPEO Y DEL CONSEJO** de 27 de abril de 2016, relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos. Las pacientes no fueron identificadas por el nombre en el documento y únicamente los investigadores del estudio tuvieron acceso a sus datos.

No se precisaron consentimientos informados de las pacientes, ya que únicamente se llevó a cabo la revisión de las historias clínicas digitales.

VARIABLES ESTUDIADAS

Se recogieron las siguientes variables: Edad, hábito tabáquico, relacionadas con la EII (Tipo de EII, Clasificación de Montreal [Anexo 1], actividad de la enfermedad al inicio del embarazo [Anexo 2], cirugía intestinal previa, años desde el diagnóstico de la enfermedad hasta la concepción), características relacionadas con el tratamiento antes y durante el embarazo (Tipo de tratamiento previo al inicio del embarazo, presencia de brotes durante el embarazo, tratamiento en los brotes, números de abandonos del tratamiento y trimestre de abandono. Se aceptó como brote un empeoramiento de los síntomas respecto a su situación basal, y que tras descartar otras posibles causas, se achacaron a su EII) y variables relacionadas con el embarazo y concepción (abortos previos, evolución del embarazo y semanas de gestación del mismo, finalización del parto por cesárea y peso del recién nacido).

GRUPOS DE ADHERENCIA AL TRATAMIENTO

Se definió grupo adherente a aquel cuyas pacientes consensuaron el plan terapéutico con su médico referente, incluyendo tanto pacientes que no suspendieron el tratamiento durante todo el embarazo como aquellas que lo suspendieron de forma programada en el tercer trimestre.

Por otro lado, se definió grupo no adherente al tratamiento aquel cuyas pacientes, bien no llegaron a consensuar el plan terapéutico, rechazando iniciar o modificar algún tratamiento, o bien abandonaron el consejo médico durante el embarazo, suspendiendo voluntariamente el tratamiento antes del tercer trimestre.

ESTUDIO ESTADÍSTICO

Las variables cuantitativas se mostraron como media y rango. Las cualitativas como valor numérico y porcentaje. Las variables cuantitativas fueron comparadas con la prueba T y las variables cualitativas fueron contrastadas con la prueba de chi-cuadrado. Se consideró un resultado estadísticamente significativo cuando el valor de p fue <0.05.

El análisis estadístico se llevó a cabo con el soporte de IBM-SPSS statistics versión 29 (SPSS INC., Chicago, USA).

RESULTADOS

De las 39 pacientes valoradas inicialmente para inclusión, 7 fueron excluidas (4 por no haber dado a luz en marzo 2023 y 3 por pérdida del seguimiento), quedando en el análisis definitivo 32 pacientes (Figura 1).

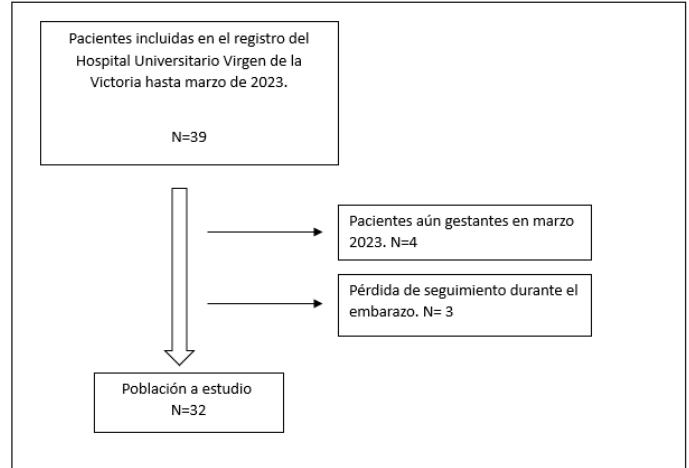


Figura 1. Diagrama de flujo.

VARIABLES DEMOGRÁFICAS Y TABAQUISMO

La edad media fue 31,1 años (23-40), siendo fumadoras un total de 5 pacientes (15,6%) (Tabla 1).

VARIABLES RELACIONADAS CON LA ENFERMEDAD DE BASE

Las variables sobre las características de la enfermedad de base se muestran en la tabla 1.

Dieciocho pacientes estaban diagnosticadas de EC (56,3%) y 14 de CU (43,7 %). El tiempo medio desde el diagnóstico hasta la concepción de 8,1 años (1-22).

Los pacientes con EC se agruparon según la Clasificación de Montreal, como se describe a continuación: Según la edad (A): 2 (11,1%) correspondían a A1, 16 (88,9%) correspondían a A2 y ninguno a A3. Según la localización (L): 9 (50%) eran L1, 1 (5,5%) eran L2 y 8 (44,5%) eran L3. Según el comportamiento (B): 12 (66,7%) presentaban fenotipo B1, 1 (5,5%) B2 y 5 (27,8%) correspondían a B3.

Las pacientes con CU presentaban las siguientes características según la Clasificación de Montreal. Según la extensión (E): 5 (35,7%) pacientes eran E1, 5 (35,7%) correspondían a E2 y 4 (28,6%) E3. Según la severidad al diagnóstico recogida en la historia (S): 6 (42,8%) eran S0, 6 (42,8%) correspondían a S1 y 2 (14,4%) a S2.

Variables	Total, N=32	
Edad Media, años (rango)	31, 1 (23-40)	
Tabaquismo, n (%)	5 (15,6%)	
Tipo de EII, n (%)		
CU	14 (43,7%)	
EC	18 (56,3%)	
C. Montreal, n (%) Enfermedad de Crohn (n =18)		
Edad	A1	2 (11,1%)
	A2	16 (88,9%)
	A3	0(0%)
Localización	L1	9 (50%)
	L2	1 (5,5%)
	L3	8 (44,5%)
	L4	0 (0%)
Comportamiento	B1	12 (66,7%)
	B2	1 (5,5%)
	B3	5(27,8%)
Colitis ulcerosa (n=14)		
Extensión	E1	5 (35,7%)
	E2	5 (35,7%)
	E3	4 (28,6%)
Severidad	S0	6 (42,8%)
	S1	6 (42,8%)
	S2	2 (14,4%)
	S3	0 (0%)
Actividad de la enfermedad al inicio del embarazo, n(%)		
Enfermedad de Crohn (n=18)		
Remisión (HBI 0-4)	13 (72,2%)	
Actividad leve (HBI 5-7)	0 (0%)	
Actividad Moderada (HBI 8-16)	5 (27,8%)	
Actividad severa (HBI >17)	0 (0%)	
Colitis ulcerosa (n=14)		
Remisión (TWI > 11)	11 (78,6%)	
Actividad leve (TWI 11-15)	3 (21,4%)	
Actividad moderada (TWI 16-21)	0 (0%)	
Actividad severa (TWI > 21)	0 (0%)	
Enfermedad perianal, n(%)	2 (6,2%)	
Cirugía intestinal por la EII, n (%)	7 (21,9%)	
Años desde el diagnóstico de EII hasta la concepción años (rango)	8,1 (1-22)	

EII: Enfermedad Inflamatoria Intestinal, CU: Colitis Ulcerosa, EC: Enfermedad de Crohn, HBI: Harvey-Bradshaw Index, TWI: Truelove-Witts modified Index.

Tabla 1. Características demográficas.

Atendiendo a la actividad de la enfermedad al inicio del embarazo, para las pacientes con EC se utilizó el índice de Harvey-Bradshaw, con los siguientes resultados: 13 (72,2%) se encontraban en remisión y 5 (27,8%) presentaban actividad moderada. Para las pacientes con CU se empleó el índice de Truelove-Witts modificado, con los hallazgos que se muestran a continuación: 11 (78,6%) en remisión y 3 (21,4%) con actividad leve.

Del total de pacientes, 2 (6,2%) padecían o habían padecido enfermedad perianal (2 EC), mientras que 7 (21,9%) pacientes habían precisado cirugía relacionada con la EII en algún momento.

Variables relacionadas con el tratamiento frente a EII

Las variables sobre las características del tratamiento frente a la EII se recogen en la [tabla 2](#).

Atendiendo al tratamiento que recibían las pacientes previo al embarazo, se distribuía de la siguiente forma: 2 (6,2%) no recibían tratamiento, 12 (37,5%) tomaban aminosalicilatos, 5 (15,6%) recibían tiopurinas, 1 (3,1%) tomaba la combinación corticoides + tiopurinas, 2 (6,2%) la combinación aminosalicilatos + tiopurinas, 3 (9,4%) la triple terapia aminosalicilatos, tiopurinas y AntiTNF, 1 (3,1%) tiopurinas + AntiTNF, 1 (3,1%) AntiTNF aislado y 5 (15,6%) se encontraban en terapia con Ustekinumab.

En cuanto al abandono del tratamiento, un total de 15 (46,9%) pacientes abandonaron el tratamiento, de las cuales 4 (12,5%) lo hicieron de forma consensuada con su médico de referencia en el tercer trimestre. Por otro lado, 11 (34,4%) pacientes abandonaron el tratamiento sin consenso con su facultativo, de los cuales 9 (28,1%) fueron en el 1º trimestre y 2 (6,2%) en el segundo trimestre.

De todas las pacientes recogidas en el estudio, 12 (37,5%) sufrieron brotes durante el embarazo. El tratamiento recibido para hacer frente a los brotes se distribuyó de la siguiente forma: 3 (9,4%) pacientes rechazaron recibir tratamiento, 4 (12,5%) recibieron corticoides de acción local, 1 (3,1%) precisó tanto corticoides de acción local como sistémicos, 1 (3,1%) aminosalicilatos y 3 (9,4%) precisaron aminosalicilatos y corticoides de acción local.

Variables relacionadas con el embarazo

Las variables sobre las características del embarazo se recogen en la [tabla 3](#).

De las 32 pacientes incluidas, 13 (40,6%) habían presentado al menos un aborto previamente. Atendiendo a la evolución del embarazo, 26 (81,2%) llevaron el embarazo a término, mientras que 6 (18,8%) sufrieron un aborto. De estos, 1 (3,1%) fue en el primer trimestre, 4 (12,5%) ocurrieron en el segundo trimestre y 1 (3,1%) tuvo lugar en el tercer trimestre.

La duración de la gestación al parto presentó una media de 37,3 semanas (30-41), siendo en 14 (43,7%) ocasiones el parto mediante cesárea.

La media de peso al nacer de los neonatos fue de 2919 gramos (2070-3820).

Análisis inferencial

Los resultados de la comparación de las variables demográficas, relacionadas con el tratamiento y con el embarazo entre el grupo adherente y no adherente al plan terapéutico, se muestran en la [tabla 4](#). Se encontró significación estadística ($p < 0,01$) en la variable brotes durante el embarazo: 3 (14,3%) pacientes del grupo adherente presentaron brotes durante el embarazo frente a los 9 (81,8%) del grupo no adherente ([Figura 2](#)).

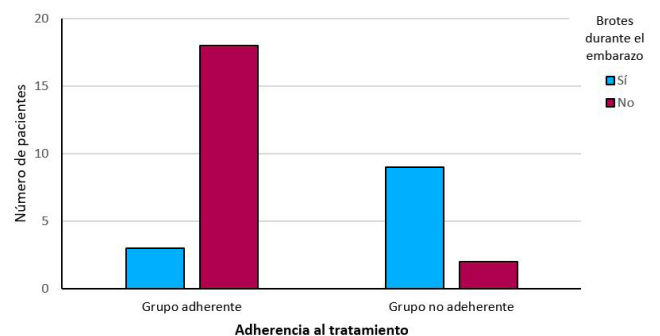


Figura 2. Brotes durante el embarazo.

Al comparar la variable peso del feto al nacer en ambos grupos, se obtuvo una media de 3073 gramos (2080-3820) en el grupo adherente frente a 2500 gramos (2070-3090) del grupo no adherente, alcanzando estas diferencias la significación estadística ($p = 0,025$).

Al comparar las variables actividad inflamatoria al inicio del embarazo y evolución del embarazo se obtuvo que sufrieron aborto: ninguna (0%) de las pacientes en remisión, 1 (3,1%) del grupo de actividad leve y 5 (15,6%) con actividad moderada, alcanzando estas diferencias la significación estadística ($p < 0,01$) ([Figura 3](#)).

Variables	Total, N=32
Tratamiento previo al inicio del embarazo, n (%)	
Sin tratamiento	2 (6,2%)
Aminosalicilatos	12 (37,5%)
Corticoides	0 (0%)
Tiopurinas	5 (15,6%)
Metrotexate	0 (0%)
Tiopurinas + Corticoides	1 (3,1%)
Aminosalicilatos + tiopurinas	2 (6,2%)
Aminosalicilatos + tiopurinas + AntiTNF	3 (9,4%)
Tiopurinas + AntiTNF	1 (3,1%)
AntiTNF	1 (3,1%)
Ustekinumab	5 (15,6%)
Vedolizumab	0 (0%)
Tofacitinib	0 (0%)
Abandono del tratamiento, n (%)	16 (50%)
Con consenso médico= 4 (12,5%)	
Antes del embarazo	0 (0%)
Primer trimestre	0 (0%)
Segundo trimestre	0 (0%)
Tercer trimestre	4 (12,5%)
Sin consenso médico= 11 (34,4%)	
Antes del embarazo	0 (0%)
Primer trimestre	9 (28,1%)
Segundo trimestre	2 (6,2%)
Tercer trimestre	0 (0%)
Brotos durante el embarazo, n (%)	12 (37,5%)
Tratamiento de los brotes en el embarazo, n (%)	
Sin tratamiento	3 (9,4%)
Corticoides de efecto local	4 (12,5%)
Corticoides sistémicos	0 (0%)
Corticoides de efecto local + sistémicos	1 (3,1%)
Aminosalicilatos	1 (3,1%)
Aminosalicilatos + Corticoides de efecto local	3 (9,4%)
<i>AntiTNF: Anti Factor de Necrosis Tumoral Alfa.</i>	

Tabla 2. Características relacionadas con el tratamiento antes y durante el embarazo.

Variables	Total, N=32
Abortos previos, n (%)	13 (40,6%)
Evolución del embarazo, n (%)	
Parto	26 (81,2%)
Aborto	6 (18,75%)
Trimestre de aborto, n (%)	
Primer trimestre	1 (3,1%)
Segundo trimestre	4 (12,5%)
Tercer trimestre	1 (3,1%)
Semanas de gestación al parto, semanas (rango)	37,3 (30-41)
Parto por cesárea, n (%)	14 (43,7%)
Peso del feto al nacer, gramos (rango)	2919 (2070-3820)

Tabla 3. Características relacionadas con el tratamiento antes y durante el embarazo.

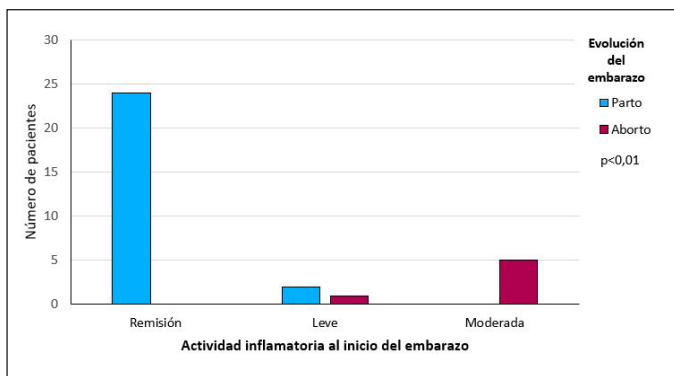


Figura 3. Actividad inflamatoria al inicio del embarazo y evolución del mismo.

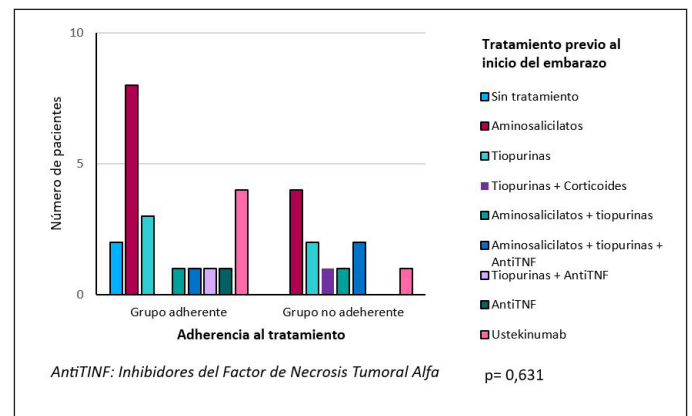


Figura 4. Tipo de tratamiento previo recibido.

Por otro lado, al comparar el tipo de tratamiento previo al embarazo en relación con la adherencia o no al plan terapéutico, no se alcanzó la significación estadística ($p=0,631$) (Figura 4).

Discusión

En el estudio publicado por Aboubakr *et al*²⁰, donde se recogió la opinión de 116 pacientes con EII y deseo genésico, la seguridad de los tratamientos frente a la enfermedad y el efecto de la EII sobre la fertilidad y el embarazo se identificaron como las principales preocupaciones de las participantes. Si bien no existen datos que indiquen peores cifras de fertilidad y abortos en pacientes con EC respecto a CU en situaciones similares, una revisión sistemática llevada a cabo por Walldorf *et al*²¹, puso de manifiesto que las pacientes con EC dejan de tener hijos de forma voluntaria con mayor frecuencia que las pacientes con CU, siendo el menor conocimiento acerca de la

enfermedad el principal factor limitante en la mayor parte de los casos²².

Por esta razón, el consejo preconcepcional a las pacientes con EII en edad fértil es de suma importancia para asegurar un correcto conocimiento sobre la enfermedad, las opciones de tratamiento y las implicaciones sobre el embarazo, como quedó reflejado en el trabajo de Mountifield *et al*²³.

En nuestro estudio, la importancia del consejo preconcepcional y la adherencia al plan terapéutico se pone de manifiesto por la mayor tasa de brotes durante el embarazo en el grupo no adherente respecto al adherente (81,8% vs 14,3%), alcanzando estas diferencias la significación estadística ($p < 0,01$). Estos datos van en línea con los publicados en el metanálisis de Abhyankar *et al*²⁴, donde se evaluaron a más de 1600 pacientes diagnosticadas de CU y EC, evidenciándose que un irregular seguimiento terapéutico y la presencia de

Variables	Pacientes adherentes a plan terapéutico (n=21)	Pacientes no adherentes a plan terapéutico (n=11)	P
Edad Media, años	31 (23-40)	31,6 (27-37)	0,978
Tabaquismo, n (%)	2 (9,5%)	3 (27,3%)	0,189
Tipo de EII, n de EC (%)	12 (57,4%)	6 (54,5%)	0,888
Actividad de la enfermedad al inicio del embarazo, n (%)			0,151
Enfermedad de Crohn (n=18)	n=12	n=6	0,141
Remisión (HBI 0-4)	10 (83,3%)	3 (50%)	
Leve (HBI 5-7)	0 (0)	0 (0)	
Moderada (HBI 8-16)	2 (16,7%)	3 (50%)	
Severa (HBI >17)	0 (0)	0 (0)	
Colitis ulcerosa (n=14)	n=9	n=5	0,168
Remisión (TWI <11)	8 (88,8%)	3 (60%)	
Leve (TWI 11-15)	1 (11,2%)	2 (40%)	
Moderada (TWI 16-21)	0 (0)	0 (0)	
Severa (TWI >21)	0 (0)	0 (0)	
Cirugía intestinal por la EII, n (%)	5 (23,8%)	2 (18,2%)	0,715
Años desde el diagnóstico de EII hasta la concepción, años (rango)	9,5 (1-22)	5,4 (1-12)	0,052
Tratamiento previo al inicio del embarazo, n (%)			0,631
Sin tratamiento	2 (9,5%)	0 (0)	
Aminosalicilatos	8 (38,1%)	4 (36,4%)	
Corticoides	0 (0)	0 (0)	
Metrotexate	0 (0)	0 (0)	
Tiopurinas	3 (14,3%)	2 (18,2%)	
Tiopurinas + Corticoides	0 (0)	1 (9,1%)	
Aminosalicilatos + tiopurinas	1 (4,8%)	1 (9,1%)	
Aminosalicilatos + tiopurinas + AntiTNF	1 (4,8%)	2 (18,2%)	
Tiopurinas + AntiTNF	1 (4,8%)	0 (0)	
Anti-TNF	1 (4,8%)	0 (0)	
Ustekinumab	4 (19%)	1 (9,1%)	
Vedolizumab	0 (0)	0 (0)	
Tofacitinib	0 (0)	0 (0)	
Brotos durante el embarazo, n (%)	3 (14,3%)	9 (81,8%)	<0,01*
Tratamiento de los brotes en el embarazo, n (%)			0,299
Sin tratamiento	1 (4,8%)	2 (18,2%)	
Corticoides de efecto local	0 (0)	4 (36,4%)	
Corticoides sistémicos	0 (0)	0 (0)	
Corticoides de efecto local + sistémicos	1 (4,8%)	0 (0)	

Tabla 4. Análisis inferencial de las variables respecto al grupo de adherencia (Parte 1).

Variables	Pacientes adherentes a plan terapéutico (n=21)	Pacientes no adherentes a plan terapéutico (n=11)	P
Aminosalicilatos + Corticoides de efecto local	1 (4,8%)	2 (18,2%)	
Aminosalicilatos	0 (0)	1 (9,1%)	
Abortos previos, n (%)	8 (38,1%)	5 (45,4%)	0,687
Evolución del embarazo, n (%)			0,065
Parto	19 (90,5%)	7 (63,6%)	
Aborto	2 (9,5%)	4 (36,4%)	
Parto por cesárea, n (%)	8 (38,1%)	6 (54,5%)	0,373
Trimestre de aborto, n (%)			0,269
Primer trimestre	1 (4,8%)	0 (0)	
Segundo trimestre	1 (4,8%)	3 (27,3%)	
Tercer trimestre	0 (0)	1 (9,1%)	
Semanas de gestación al parto, semanas (rango)	38 (30-41)	35,4 (31-40)	0,08
Peso del feto al nacer, gramos (rango)	3073 (2080-3820)	2500 (2070-3090)	0,025*

EII: Enfermedad Inflamatoria Intestinal, EC: Enfermedad de Crohn, HBI: Harvey-Bradshaw Index, TWI: Truelove-Witts modified Index, AntiTNF: Anti Factor de Necrosis Tumoral alfa.

Tabla 4. Análisis inferencial de las variables respecto al grupo de adherencia (Parte 2).

enfermedad activa previa a la concepción incrementa el riesgo de brotes durante el embarazo. Este último hecho también mostró diferencias en nuestro estudio, sin alcanzar la significación estadística ($p=0,151$). Sospechamos que la potencia del estudio no fue suficiente para alcanzarla.

Las consecuencias de la actividad inflamatoria intestinal durante el embarazo quedan expuestas en el trabajo de Ban *et al*²⁵ donde se incluyeron a más de 9000 pacientes con EII y se compararon con más de 2 millones de pacientes sin EII. Los datos arrojan menor tasa de recién nacidos vivos (46.2/1000 personas-año vs 49.3/1000 personas-año), menores tasas de fertilidad ajustadas durante los brotes (0.7 vs 0.93) o tras cirugía (0.84 vs 0.93). Estos datos se ven reflejados en nuestro estudio, donde el grupo no adherente presenta mayor frecuencia de abortos respecto al adherente (36,4% vs 9.5%), quedando estas diferencias cerca de la significación estadística ($p=0,065$). No encontramos diferencias significativas respecto al trimestre del aborto entre los dos grupos comparativos ($p=0,269$).

Además, al comparar la actividad inflamatoria con la evolución del embarazo, evidenciamos que las pacientes con actividad leve y sobre todo moderada, presentaban mayor incidencia de abortos, mientras que las pacientes en remisión estaban libres de ellos, siendo estas diferencias significativas ($p<0,01$) (Figura 3).

Poniendo el foco en el tipo de parto, la frecuencia de cesáreas en nuestro estudio mostró diferencias entre los grupos adherente (38,1%) y no adherente (54,5%) al plan terapéutico, sin alcanzar la significación estadística ($p=0,373$), siendo de forma global más frecuente en pacientes con EII respecto a la población general, como quedó patente en un estudio poblacional coreano, donde las pacientes con EII presentaban una frecuencia del 46,5% frente al 38,8% de la población general²⁶ (OR: 1,43; 95% IC: 1.17-1.75).

Las diferencias entre los grupos a estudio también se muestran comparando las semanas de gestación al parto y el peso del feto al nacer. Por un lado, el grupo adherente presentaba una media de 38 semanas de gestación al parto (rango 30-41) mientras que el no adherente presentaba una media de 35,4 (31-40), siendo estas diferencias cercanas a la significación estadística ($p=0,08$) y en línea con los datos ofrecidos en el metaanálisis publicado por O'Toole *et al*.²⁷, donde las pacientes con EII y actividad durante el embarazo presentaban con más frecuencia partos pretérmino (OR: 1,85, 95%: 1,67-20,5). La tasa de cesáreas en nuestro centro entre 2010 y 2020 fue del 27,7%, evidenciándose un marcado incremento en las pacientes con EII respecto a la población general, siendo más marcado en el grupo no adherente al tratamiento.

En nuestro estudio, los recién nacidos de las madres pertenecientes al grupo adherente presentaban un peso medio de 3073 gramos (2080-3820) al nacer frente a los 2500 gramos (2070-3090) de los recién nacidos del grupo no adherente, alcanzando estas diferencias la significación estadística ($p < 0,05$) y siendo concordantes con lo descrito en el metanálisis publicado por Alyshah et al.²⁸, donde las pacientes con EII y enfermedad activa daban a luz hijos con bajo peso con mayor frecuencia que las pacientes sin actividad o sin EII (OR: 1,39; 95%: 1,05-1,83).

El tipo de tratamiento de las pacientes en el momento de la concepción, y su continuación durante el embarazo, no muestra diferencias entre los grupos adherente y no adherente al plan terapéutico ($p = 0,631$), ni parece estar relacionado con peores resultados conceptuales como hoy en día muestra la evidencia más reciente. Las tiopurinas, clásicamente denostadas y retiradas del plan terapéutico, han demostrado ser seguras durante la gestación, como puso de manifiesto el estudio publicado por Casanova et al.²⁹ donde se analizaron de forma retrospectiva 187 embarazadas expuestas a tiopurinas comparándolas con un grupo de 318 pacientes no expuestas, sin encontrar un aumento de riesgo de complicaciones en el embarazo ni en el recién nacido.

Los aminosalicilatos, incluyendo mesalazina y sulfasalazina, muestran un perfil de seguridad muy alto y es amplia la evidencia que apoya mantenerlos durante todo el embarazo³⁰.

De igual forma, la revisión y metaanálisis llevada a cabo por Nielsen et al.³¹ analizando 48 estudios y más de 6900 pacientes, concluyó que los fármacos AntiTNF (Adalimumab, Infliximab, Certolizumab y Golimumab), Anti-integrinas (Vedolizumab) y Anti-Interleukinas 12/23 (Ustekinumab), usados en el embarazo, no aumentaban los eventos adversos durante el mismo ni en el recién nacido comparados con la población general.

El uso de corticoides (budesonida, prednisona, prednisolona) durante el embarazo se enmarca dentro del control del brote de la enfermedad, recomendándose su uso el tiempo justo para controlar la actividad inflamatoria. Resultados del estudio PIANO³², que analizó más de 1400 embarazos, muestran que la descendencia de las madres expuestas a corticoides presentaban con más frecuencia partos pretérmino, bajo peso al nacer o más ingreso en cuidados intensivos respecto a los hijos de las madres no expuestas.

El empleo de antibióticos en la EII suele estar limitado al tratamiento de la enfermedad perianal, pouchitis o sepsis abdominal, siendo los más utilizados el ciprofloxacino y el metronidazol. El uso de metronidazol es seguro durante el embarazo, según se desprende de la revisión publicada por Sheehy et al.³³. Por contra, ciprofloxacino se asocia a anomalías musculoesqueléticas en animales, recomendándose evitar su utilización en el primer trimestre de embarazo a pesar de los datos de un reciente metaanálisis³⁴, que mostró consistentes datos acerca de la seguridad de su uso en embarazo.

Los fármacos a evitar durante el embarazo son aquellos que han demostrado poder teratogénico o aquellos en los que aún no se tienen suficientes datos de seguridad en humanos, estando contraindicados por la guía de práctica clínica de la ECCO durante el embarazo y la lactancia: Metotrexato, Tofacitinib, Upadacitinib, Filgotinib y Ozanimod.

Queremos resaltar el tamaño muestral y el carácter retrospectivo del estudio como principales limitaciones del mismo.

En nuestro estudio hemos encontrado diferencias entre los grupos en cuanto a la presencia de los brotes y el peso del feto al nacer, poniendo de manifiesto la importancia que sobre la gestación tiene la actividad inflamatoria. Esta importancia se ve reforzada por la mayor incidencia de abortos en pacientes con actividad inflamatoria leve-moderada respecto a las pacientes en remisión, donde no se registró ninguna interrupción del embarazo.

Por todo esto, tanto los datos obtenidos en nuestro estudio como los ofrecidos por la literatura apoyan que no es tan importante el tipo de tratamiento que la paciente esté recibiendo antes del embarazo, sino que dicho tratamiento controle satisfactoriamente la actividad de la enfermedad. Para ello, el consejo preconcepcional y el establecimiento de un plan terapéutico consensuado con la paciente debe ser un objetivo primordial.

Es nuestro papel como médicos que tratan a pacientes con EII en edad gestacional, concienciar de la importancia del control de la enfermedad, la adherencia al tratamiento y el seguimiento estrecho durante la gestación.

*** Nota de actualización (24 de mayo de 2024): Este artículo ha sido actualizado para corregir un error con la citación del registro de pacientes.**

Clasificación de Montreal para la enfermedad de Crohn		
Edad al diagnóstico (A)	Localización (L)	Patrón evolutivo (B)
A1: ≤ 16 años	L1: ileal	B1: inflamatorio
A2: 17-40 años	L2: cólica	B2: obstructivo/estenosante
A3: > 40 años	L3: ileocólica	B3: fistulizante
	L4: gastrointestinal alta	P: enfermedad perianal
Clasificación de Montreal para la colitis ulcerosa		
Extensión (E)	Severidad (S)	
E1: proctitis ulcerosa (limitada al recto, hasta 15 cm, distal a unión rectosigmoidea).	S0: remisión clínica, asintomático	
E2: colitis izquierda (afectación distal al ángulo esplénico).	S1: Leve. ≤ 4 deposiciones al día con o sin sangre. Sin síntomas sistémicos (fiebre, taquicardia y/o anemia) y marcadores inflamatorios normales	
E3: colitis extensa (afectación proximal al ángulo esplénico).	S2: Moderada. ≥ 5 deposiciones al día con mínima afectación sistémica	
	S3: Grave. ≥6 deposiciones al día, taquicardia (>90 lpm), temperatura mayor a 37.5°, hemoglobina menor de 10,5 g/100 ml y velocidad de sedimentación globular > 30 mm/h.	

Anexo 1. Clasificación de Montreal para la Enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa.

Índice de Harvey-Bradshaw (HBI)		Muy bueno: 0 puntos
Remisión <5 Actividad leve 5-7 Actividad moderada 8-16 Actividad severa >16	Estado general	Algo mal: 1 puntos Mal: 2 puntos Bastante mal: 3 puntos Muy mal: 4 puntos
	Dolor abdominal	No: 0 puntos Leve: 1 puntos Moderado: 2 puntos Severo: 3 puntos
	Número de deposiciones	1 punto por deposición
	Masa abdominal	No : 0 puntos Dudosa: 1 puntos Definida: 2 Definida y dolorosa: 3
	Complicaciones	Artralgia, uveitis, eritema nodoso, aftas orales, pioderma gangrenoso, fisura anal, fistula, absceso: 1 punto por cada una

Anexo 2. Índices de actividad para la Enfermedad de Crohn (Harvey-Bradshaw).

Índice de Truelove-Witts modificado (TWI)			
Inactivo : <11; Actividad leve 11-15; Moderado 16-21; Severo >21			
Puntuación	1 punto	2 puntos	3 puntos
Nº deposiciones	<4	4-6	>6
Sangre en heces	No	Leve	Moderada-Severa
Frecuencia cardiaca (lpm)	<80	80-100	>100
Temperatura (°C)	<37°C	37-38°C	>38°C
Hemoglobina (g/L)	>12	10-12	<10
VSG (mm/h)	<15	15-30	>30
Leucocitos	<10.000	10-13000	>13000
Potasio	>3,8	3-3,8	<3
Albúmina	>33	30-32	<30

Anexo 2. Índices de actividad para la Colitis Ulcerosa (Truelove-Witts modificado).

Bibliografía

1. Abraham C, Cho JH. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med.* 2009;361(21):2066-2078.
2. Dias, C.C.; Santiago, M.; Correia, L.; Portela, F.; Ministro, P.; Lago, P.; Trindade, E.; Freitas, A.; Magro, F. Hospitalization trends of the inflammatory bowel disease landscape: A nationwide overview of 16 years. *Dig. Liver Dis.* 2019; 51, 952-960.
3. Ng, S.C.; Shi, H.Y.; Hamidi, N.; Underwood, F.E.; Tang, W.; Benchimol, E.I.; Panaccione, R.; Ghosh, S.; Wu, J.C.Y.; Chan, F.K.L.; et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: A systematic review of population-based studies. *Lancet* 2017; 390, 2769-2778.
4. Neurath, M.F. Cytokines in inflammatory bowel disease. *Nat. Rev. Immunol.* 2014; 14, 329-342.
5. Baumgart DC, Sandborn WJ. Crohn's disease. *Lancet.* 2012;380(9853):1590-1605.
6. Østensen M, Andreoli L, Brucato A, Cetin I, Chambers C, Clowse ME, et al. State of the art: Reproduction and pregnancy in rheumatic diseases. *Autoimmun Rev* 2015;14:376-86.
7. Marri SR, Ahn C, Buchman AL. Voluntary childlessness is increased in women with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13:591-9.
8. Ørding Olsen K, Juul S, Berndtsson I, Oresland T, Laurberg S. Ulcerative colitis: female fecundity before diagnosis, during disease, and after surgery compared with a population sample. *Gastroenterology* 2002;122:15-9.
9. Timmer A, Bauer A, Dignass A, Rogler G. Sexual function in persons with inflammatory bowel disease: a survey with matched controls. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:87-94.
10. Waljee A, Waljee J, Morris AM, Higgins PD. Threefold increased risk of infertility: a meta-analysis of infertility after ileal pouch anal anastomosis in ulcerative colitis. *Gut* 2006;55:1575-80.
11. Mortier PE, Gambiez L, Karoui M, Cortot A, Paris JC, Quandalle P, et al. Colectomy with ileorectal anastomosis preserves female fertility in ulcerative colitis. *Gastroenterol Clin Biol* 2006;30:594-7.
12. Nguyen GC, Boudreau H, Harris ML, Maxwell CV. Outcomes of obstetric hospitalizations among women with inflammatory bowel disease in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009;7:329-34.10.
13. Oron G, Yogev Y, Shcolnick S, Hod M, Fraser G, Witznizer A, et al. Inflammatory bowel disease: risk factors for adverse pregnancy outcome and the impact of maternal weight gain [published correction appears in *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2014 Mar;27(4):430. Shcolnick, Smadar [corrected to Shcolnick, Smadar]]. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012;25:2256-60.

14. 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.
15. Food and Drug Administration. Content and format of labeling for human prescription drug and biological products; requirements for pregnancy and lactation labeling [Federal Register Web site]. 2014. Available at: <http://federalregister.gov/a/2014-28241>. Accessed October 24, 2015.
16. Torres J, Chaparro M, Julsgaard M, Katsanos K, Zelinkova Z, Agrawal M, Ardizzone S, Campmans-Kuijpers M, Dragoni G, Ferrante M, Fiorino G, Flanagan E, Gomes CF, Hart A, Hedin CR, Juillerat P, Mulders A, Myrelid P, O'Toole A, Rivièrè P, Scharl M, Selinger CP, Sonnenberg E, Toruner M, Wieringa J, Van der Woude CJ. European Crohn's and Colitis Guidelines on Sexuality, Fertility, Pregnancy, and Lactation. *J Crohns Colitis*. 2023;17(1):1-27.
17. Caballero-Mateos AM, Quesada-Caballero M, Cañadas-De la Fuente GA, Caballero-Vázquez A, Contreras-Chova F. IBD and Motherhood: A Journey through Conception, Pregnancy and Beyond. *Journal of Clinical Medicine*. 2023; 12(19):6192.
18. Meyer, A.; Drouin, J.; Weill, A.; Carbonnel, F.; Dray-Spira, R. Pregnancy in women with inflammatory bowel disease: A French nationwide study 2010–2018. 2020, 52, 1480–1490. *Aliment Pharmacol Ther*.
19. Freud A, Beharier O, Walfisch A, Sergienko R, Landau D, Sheiner E. Maternal inflammatory bowel disease during pregnancy is not a risk factor for long-term morbidity of the offspring. *J Crohns Colitis*. 2016;11:1267–7.
20. Aboubakr, A., Riggs, A. R., Jimenez, D., Mella, M. T. & Dubinsky, M. C. Identifying patient priorities for preconception and pregnancy counseling in IBD. *Dig. Dis. Sci*. 2021; 66: 1829–1835.
21. Walldorf J, Brunne S, Gittinger FS, et al. Family planning in inflammatory bowel disease: childlessness and disease-related concerns among female patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2018;30:310–5.
22. Tavernier N, Fumery M, Peyrin-Biroulet L, et al. Systematic review: fertility in non-surgically treated inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;38:847–53.
23. Mountfield R, Andrews JM, Bampton P. It IS worth the effort: patient knowledge of reproductive aspects of inflammatory bowel disease improves dramatically after a single group education session. *J Crohns Colitis* 2014;8:796–801.
24. 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.
25. Ban L, Tata LJ, Humes DJ, et al. Decreased fertility rates in 9639 women diagnosed with inflammatory bowel disease: a United Kingdom population-based cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;42:855–66.
26. Lee HH, Bae JM, Lee BI, et al. Pregnancy outcomes in women with inflammatory bowel disease: a 10-year nationwide population-based cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;51(9):861-869.
27. O'Toole A, Nwanne O, Tomlinson T. Inflammatory bowel disease increases risk of adverse pregnancy outcomes: a meta-analysis. *Dig Dis Sci* 2015;60:2750–61.
28. Abdul Sultan A, West J, Ban L, et al. Adverse pregnancy outcomes among women with inflammatory bowel disease: a population-based study from England. *Inflamm Bowel Dis* 2016. Jul;22(7):1621-30.
29. Casanova MJ, Chaparro M, Domenech 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.
30. Norgard B, Fonager K, Pedersen L, et al. Birth outcome in women exposed to 5-aminosalicylic acid during pregnancy: a Danish cohort study. *Gut* 2003;52:243–7.
31. Nielsen OH, Gubatan JM, Juhl CB, Streett SE, Maxwell C. Biologics for Inflammatory Bowel Disease and Their Safety in Pregnancy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022;20:74-87.
32. Odufalu FD, Long M, Lin K, Mahadevan U; PIANO Investigators from the Crohn's and Colitis Foundation (CCF) Clinical Research Alliance. Exposure to corticosteroids in pregnancy is associated with adverse perinatal outcomes among infants of mothers with inflammatory bowel disease: results from the PIANO registry. *Gut*. 2022;71(9):1766-1772.
33. Sheehy O, Santos F, Ferreira E, et al. The use of metronidazole during pregnancy: a review of evidence. *Curr Drug Saf* 2015;10:170–9.
34. Yefet E, Schwartz N, Chazan B, et al. The safety of quinolones and fluoroquinolones in pregnancy: a meta-analysis. *BJOG* 2018;125:1069–76.