

CUERPO EDITORIAL

DIRECTOR

- Dr. Esteban Sanchez Gaitan, Dirección regional Huetar Atlántica, Limón, Costa Rica.

CONSEJO EDITORIAL

- Dr. Cesar Vallejos Pasache, Hospital III Iquitos, Loreto, Perú.
- Dra. Anais López, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Lima, Perú.
- Dra. Ingrid Ballesteros Ordoñez, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.
- Dra. Mariela Burga, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Lima, Perú.
- Dra. Patricia Santos Carlin, Ministerio de Salud (MINSA), Lima, Perú.
- Dr. Raydel Pérez Castillo, Centro Provincial de Medicina Deportiva Las Tunas, Cuba.

COMITÉ CIENTÍFICO

- Dr. Zulema Berrios Fuentes, Ministerio de Salud (MINSA), Lima, Perú.
- Dr. Gerardo Francisco Javier Rivera Silva, Universidad de Monterrey, Nuevo León, México.
- Dr. Gilberto Malpartida Toribio, Hospital de la Solidaridad, Lima, Perú.
- Dra. Marcela Fernández Brenes, Caja costarricense del Seguro Social, Limón, Costa Rica
- Dr. Hans Reyes Garay, Eastern Maine Medical Center, Maine, United States.
- Dr. Steven Acevedo Naranjo, Saint- Luc Hospital, Quebec, Canadá.
- Dr. Luis Osvaldo Farington Reyes, Hospital regional universitario Jose Maria Cabral y Baez, Republica Dominicana.
- Dra. Caridad María Tamayo Reus, Hospital Pediátrico Sur Antonio María Béguez César de Santiago de Cuba, Cuba.
- Dr. Luis Malpartida Toribio, Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión, Callao, Perú.
- Dra. Allison Viviana Segura Cotrino, Médico Jurídico en Prestadora de Salud, Colombia.
- Mg. Luis Eduardo Traviezo Valles, Universidad Centroccidental "Lisandro Alvarado" (UCLA), Barquisimeto, Venezuela.
- Dr. Pablo Paúl Ulloa Ochoa, Instituto Oncológico Nacional "Dr. Juan Tanca Marengo", Guayaquil, Ecuador.

EQUÍPO TÉCNICO

- Msc. Meylin Yamile Fernández Reyes, Universidad de Valencia, España.
- Lic. Margarita Ampudia Matos, Hospital de Emergencias Grau, Lima, Perú.
- Ing. Jorge Malpartida Toribio, Telefónica del Perú, Lima, Perú.
- Srta. Maricielo Ampudia Gutiérrez, George Mason University, Virginia, Estados Unidos.

EDITORIAL ESCULAPIO

50 metros norte de UCIMED,
Sabana Sur, San José-Costa Rica
Teléfono: 8668002
E-mail: revistamedicasinergia@gmail.com



ENTIDAD EDITORA

SOMEA

SOCIEDAD DE MEDICOS DE AMERICA

Frente de la parada de buses Guácimo, Limón. Costa Rica
Teléfono: 8668002
Sociedadmedicosdeamerica@hotmail.com
<https://somea.businesscatalyst.com/informacion.html>



Enfermedad inflamatoria intestinal durante el embarazo: consideraciones terapéuticas

Inflammatory bowel disease during pregnancy: therapeutic considerations



¹**Dra. Mariana Chaves De Simone**

Investigador independiente, San José, Costa Rica

<https://orcid.org/0000-0002-7870-664X>

²**Dr. Juan Carlos Garnier Fernández**

Área de salud Aguas Zarcas, Alajuela, Costa Rica

<https://orcid.org/0000-0002-5716-4562>

³**Dr. José Daniel Pérez Muñoz**

Investigador independiente, Heredia, Costa Rica

<https://orcid.org/0000-0002-5284-7145>

RECIBIDO

06/07/2020

CORREGIDO

18/08/2020

ACEPTADO

30/10/2020

RESUMEN

La enfermedad inflamatoria intestinal es una condición crónica inflamatoria, compleja y multifactorial, que ha venido siendo más incidente y prevalente en las últimas décadas. Con los años, se han creado diversos medicamentos para el manejo de la enfermedad, tanto en periodos de exacerbación como de mantenimiento, con el objetivo primordial de mantenerla en remisión. Debido a que las mujeres en edad reproductiva no son excluidas del diagnóstico, en caso de un embarazo, es necesario definir la terapia más adecuada, considerando los beneficios maternos del tratamiento y el riesgo fetal que podría tener la terapia a utilizar.

PALABRAS CLAVE: enfermedades inflamatorias del intestino; enfermedad de Crohn; colitis ulcerosa; embarazo; terapia biológica.

ABSTRACT

Inflammatory bowel disease is a complex, multifactorial, chronic inflammatory condition that has become more incident and prevalent in recent decades. Over the years, various drugs have been created to manage the disease, both during exacerbation and maintenance periods, with the primary objective of keeping it in remission. Since women of

¹Médica general, graduada de la Universidad de Costa Rica (UCR), cod.[MED16820](#) marichds@gmail.com

²Médico general, graduado de la Universidad de Iberoamérica (UNIBE), juankgarnier@gmail.com

³Médico general, graduado de la Universidad de Costa Rica (UCR), cod.[MED16511](#), josedan_pm@hotmail.com



reproductive age are not excluded from the diagnosis, in case of pregnancy, it is necessary to define the most appropriate therapy, considering the maternal benefits of the treatment and the fetal risk that the therapy could have.

KEYWORDS: inflammatory bowel disease; Crohn disease; ulcerative colitis; pregnancy; biological therapy.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es una condición crónica caracterizada por un estado proinflamatorio a nivel del tracto gastrointestinal que puede tener efectos a nivel sistémico. Dentro de ella se engloba la enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerativa (CU), dos espectros de la enfermedad que pueden tener presentaciones clínicas en común pero difieren en fisiopatología, localización, complicaciones y manejo. La EII puede presentarse en hombres y mujeres, con una mayor incidencia en personas en edad reproductiva, lo que condiciona a una posible presentación de la enfermedad durante el embarazo (1,2). La relación entre el embarazo y la enfermedad inflamatoria intestinal es compleja y aún se encuentra en estudio, ya que se sugiere que los cambios fisiológicos propios del embarazo, principalmente en el sistema inmunológico y la microbiota intestinal, podrían modificar el curso de la EII durante este periodo. Por otro lado, cada vez hay más evidencia que indica que la enfermedad intestinal inflamatoria activa durante la gestación puede aumentar el riesgo de múltiples complicaciones en el embarazo y el parto (1). En esta revisión se hace hincapié en la evidencia que existe hasta el momento sobre la seguridad de los medicamentos más

frecuentemente utilizados en la EII y de los fármacos que han surgido más recientemente como opción terapéutica para la enfermedad, como lo es la terapia biológica, específicamente durante el periodo gestacional, con el objetivo de brindar información actualizada de utilidad para los clínicos que se enfrenten al manejo de las EII en pacientes embarazadas que permita un tratamiento efectivo materno y represente, asimismo, el menor riesgo fetal posible.

MÉTODO

Se procedió a realizar una revisión bibliográfica utilizando las bases de datos Science Direct, PubMed, Clinical Key y UptoDate, con los términos de búsqueda "inflammatory bowel disease", "IBD", "pregnancy", "biological therapy", y "safety". Se tomaron en cuenta artículos publicados desde el 2015 hasta la actualidad, entre ellos, artículos de revisión bibliográfica, ensayos clínicos, metaanálisis y guías de referencia.

Se eligieron los artículos con mayor enfoque en la relación entre la enfermedad inflamatoria intestinal y el embarazo, en la seguridad de los medicamentos utilizados en esta enfermedad y algunos artículos sobre generalidades de la enfermedad inflamatoria intestinal, para un total de 28 fuentes bibliográficas.

EPIDEMIOLOGÍA

A pesar de que existen pocos estudios específicos sobre la epidemiología de EII en embarazo, se ha descrito un pico en la incidencia de las EII en mujeres entre los 18 y 35 años, lo que coincide con el periodo de edad reproductiva, y existe la posibilidad de presentar la enfermedad por primera vez durante el embarazo, aunque este grupo representa la minoría de las pacientes embarazadas con EII (3-6). Es conocido que las EII activas tienen un efecto negativo sobre la fertilidad de las mujeres, especialmente cuando asocian cirugías pélvicas previas, debido a inflamación en la región pélvica, mala nutrición, y factores neuropsicológicos asociados a la enfermedad, sin embargo, se ha demostrado que las mujeres con enfermedad quiescente presentan una fertilidad similar a la de la población general (7).

FISIOPATOLOGÍA

Es importante resaltar que la etiología de la EII, tanto en EC y CU, aún no está claramente establecida, sin embargo, se sabe que es compleja y multifactorial y, tiene como blanco final la afectación de las células epiteliales intestinales (8,9). Dentro de los factores más importantes que se han propuesto como contribuyentes a la enfermedad, se encuentran los factores ambientales, tales como el tabaquismo, ausencia de lactancia materna, estrés, dietas ricas en grasas y actividad física. También se mencionan factores inmunológicos, hormonales, genéticos, cambios en la microbiota intestinal y medicamentos como los anticonceptivos orales y los antiinflamatorios no esteroideos (8,10,11).

En los últimos años múltiples estudios se han centrado en la posible interacción que existe entre la normalización de la microbiota intestinal durante el embarazo, los factores hormonales que se asocian a estos cambios, y la repercusión que pueden tener sobre la respuesta inmunológica e inflamatoria, ya que parecen tener un efecto positivo sobre la actividad de las EII durante la gestación (3,12,13).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de EC y CU se basa inicialmente por hallazgos clínicos compatibles. Si lo amerita, se realizarán estudios endoscópicos e histológicos para confirmar el diagnóstico ya que no existen características patognomónicas, ni pruebas actuales con sensibilidad o especificidad suficiente para realizar el diagnóstico (9,14,15).

Durante los estudios endoscópicos, en el contexto de embarazo, surge la preocupación sobre los riesgos de realizar cualquier procedimiento. Está clara la importancia de tomar en cuenta la seguridad de los medicamentos utilizados para la sedación, donde se debe evitar el uso de benzodiacepinas y se debe buscar la dosis efectiva más baja de sedante. También se debe considerar la posición de la paciente, que idealmente sería el decúbito lateral izquierdo para evitar compresión de la arteria aorta o la vena cava. Como repercusiones inherentes del procedimiento se ha planteado el riesgo de hipoxia fetal y materna, aborto, cesárea de emergencia por sospecha de perforación, y parto prematuro.

Sin embargo, existe consenso que la endoscopia no debe retrasarse en

paciente embarazadas si existe una indicación concreta, ya que es importante conocer la severidad de la enfermedad para la toma de decisiones terapéuticas y en algunos casos se requiere establecer por primera vez diagnóstico de EII durante el embarazo (16,17).

ACTIVIDAD DE LAS ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL DURANTE EL EMBARAZO

El embarazo es un estado de constantes cambios fisiológicos en la mujer y se ha planteado que estos pueden interactuar con la fisiopatología de la EII, alterando su curso.

Algunos autores han descrito una mejora en la actividad de la EC y la CU durante el embarazo, mientras que otros han observado un empeoramiento, principalmente en la frecuencia de exacerbaciones de CU.

A pesar de que no hay consenso respecto a si el embarazo tiene un efecto directo en exacerbar o mejorar la actividad de la EII, la mayoría de los estudios coinciden en que la actividad de la enfermedad al momento de la concepción es un factor esencial para predecir el riesgo de padecer una mayor activación de esta durante el embarazo y el postparto, en comparación con las mujeres que se encontraban en remisión en el periodo preconcepcional (2,3,12).

Diversos mecanismos han sido propuestos para explicar la posible relación fisiopatológica entre el embarazo y la variación en la actividad de la EII, entre ellos, el predominio de la respuesta linfocitaria Th2 durante la mayor parte del embarazo, una mejora en la integridad de la barrera epitelial del tejido intestinal durante este periodo y la normalización

de la microbiota intestinal para el tercer trimestre (3,12).

COMPLICACIONES DURANTE EL EMBARAZO

La importancia de la actividad de las EII durante el embarazo radica en las posibles complicaciones que pueden desencadenar. Las exacerbaciones de EII complican el 30-35% de embarazos en Estados Unidos, ya que conllevan un incremento en el riesgo de aborto, óbito, parto prematuro, pobre ganancia de peso materno, recién nacido pequeño para la edad gestacional, preeclampsia, desprendimiento prematuro de placenta normoinsera y cesárea, sumado al riesgo que presentará el producto de padecer la enfermedad en periodos más avanzados de la vida (2,4).

En lo referente al momento del parto, es importante tomar en cuenta que la EII con presencia de enfermedad perianal puede aumentar el riesgo de laceración vaginal grado IV hasta 10 veces más respecto a la población sana, e incluso puede considerarse una indicación de parto por cesárea. Por otro lado, las mujeres con ostomía pueden sufrir retracción, estenosis o prolapso de esta, por lo que se recomienda seguimiento con un cirujano colorrectal y personal de enfermería capacitado en el cuidado de ostomías posterior al parto (4).

TRATAMIENTO MÉDICO

Las metas terapéuticas de las EII han sido establecidas en inducir o mantener un estado de remisión de la enfermedad. Algunos de los medicamentos más utilizados para el manejo de la EII incluyen los agentes 5-ASA, los cuales

son utilizados en el tratamiento de CU y en casos leve-moderado de EC, cuando esta última afecta al colon. Además, son utilizados los glucocorticoides (de forma oral, tópica o IV), azatioprina y 6-mercaptopurina, metotrexato, ciclosporina, tacrolimus, antibióticos (por ejemplo, metronidazol y ciprofloxacina) y, finalmente, el uso de diversos agentes biológicos, los cuales cada vez son más utilizados incluso como terapia inicial para el manejo de CU y EC (8,9,14,15). Un aspecto relevante dentro de las decisiones terapéuticas que se deben tomar en una mujer embarazada con EII, es la seguridad de los fármacos disponibles, lo cual se detalla a continuación y se resume en la **TABLA 1** según la clasificación de la Food and Drug Administration de Estados Unidos.

FÁRMACOS EN EMBARAZO

Terapia convencional

- **Aminosalicilatos:** la sulfasalazina ha sido utilizada clásicamente como terapia de primera línea para inducción de remisión y mantenimiento de CU y casos seleccionados de EC, y más recientemente se han desarrollado medicamentos con su componente 5-ASA (mesalazina, olsalazina, balsalazida), que han presentado menos efectos adversos. No se ha dilucidado de forma clara su mecanismo de acción, sin embargo, se ha propuesto que interviene en múltiples vías inflamatorias, como la inhibición de síntesis de citoquinas, inhibición de prostaglandinas y leucotrienos, disminución de radicales libres, disminución en

TABLA 1. Categorías según la FDA de los diferentes medicamentos utilizados como terapia de la EII durante el embarazo

MEDICAMENTO	CATEGORÍA
Aminosalicilatos	B
Metotrexato	X
Ciclosporina	C
Metronidazol	B
Ciprofloxacina	C
Tiopurinas (azatioprina, 6-mercaptopurina)	D
Prednisona y Prednisolona	D
Metilprednisolona	C
Terapia anti-TNF (infliximab, adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab)	B
Natalizumab	C
Vedolizumab	B
Inhibidores de IL-12/IL-23 (ustekinumab)	B
Inhibidores de JAK (tofacitinib)	C
FUENTE: U.S. Food and Drug Administration (FDA). Medication Guides. [Internet] [Consultado 10 abril 2020]. https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=medguide.page	

adhesión leucocitaria, entre otros (18-20). Algunos estudios han asociado el uso de los 5-ASA con una mayor tasa de cesáreas, malformaciones cardiovasculares, aborto y parto pretérmino, sin embargo, no se ha logrado establecer una relación causal y es posible que exista un sesgo por la propia actividad de la enfermedad y el uso concomitante de otros medicamentos. Debido a que el beneficio de disminuir la actividad de la enfermedad durante el embarazo

es mayor que el riesgo demostrado, se recomienda continuar el uso de estos medicamentos en el embarazo. La principal consideración que debe tener es recomendar una suplementación mayor con folatos (2 mg al día) para disminuir riesgo de malformaciones del tubo neural, debido a que la sulfasalazina tiende a disminuir la absorción y niveles plasmáticos de ácido fólico. Por otro lado, pese a que los aminosalicilatos pueden pasar hacia la leche materna, no se ha demostrado que esto provoque algún efecto deletéreo sobre el recién nacido, por lo que no se justifica suspender su uso durante la lactancia materna (7,16).

- **Metotrexato:** el metotrexato es un inhibidor de la síntesis del ADN con efecto antiinflamatorio, utilizado principalmente para inducción de remisión y mantenimiento en la EC (7,19). Existe evidencia suficiente para contraindicar de manera absoluta el uso de este medicamento durante el embarazo, ya que tiene potencial de inducir un aborto o malformaciones severas, entre ellas, anencefalia, hidrocefalia, mielomeningocele, malformaciones en extremidades, malformaciones craneofaciales y malformaciones cardiovasculares (16,18). Las mujeres tratadas con metotrexato deben recibir consejería sobre anticoncepción, y en caso de desear un embarazo, deben discontinuar el medicamento al menos 3 meses previo a la concepción, además de reforzar la suplementación con ácido fólico a partir de este periodo (4,7,18). Sumado a lo anterior, se

recomienda evitar el uso de metotrexato durante el periodo de lactancia, debido a su paso hacia la leche materna y su larga vida media, que predispone a una acumulación del fármaco en los tejidos del recién nacido, aunque con un menor nivel de evidencia que las recomendaciones mencionadas previamente (7,16).

- **Ciclosporina:** la ciclosporina es un inmunomodulador utilizado en exacerbaciones de CU refractarias a corticoides, cuyo mecanismo de acción se basa en la inhibición de la calcineurina, lo que limita la actividad de los linfocitos T por disminución de citoquinas, tales como la interleucina-2 (IL-2) (4,21). Se ha asociado a un riesgo bajo de parto prematuro y restricción del crecimiento intrauterino sin riesgo de teratogenicidad, no obstante, la evidencia es escasa. En embarazo, se propone utilizarlo como terapia de rescate para pacientes con CU que presentan una recaída aguda severa, evitando su uso de rutina (16,18,21). Se ha documentado la excreción de ciclosporina en leche materna en bajas cantidades, sin embargo, no se ha vinculado a efectos adversos sobre el neonato y no se recomienda su restricción durante este periodo (18).
- **Antibióticos:** la ciprofloxacina y el metronidazol son los antibióticos más frecuentemente utilizados en la EII, específicamente como terapia adjunta en el manejo de enfermedad perianal, reservoritis o complicaciones bacterianas, lo cual

se observa mayormente en la EC (4,18,19).

El metronidazol es un bactericida clasificado como un nitroimidazol. Su mecanismo de acción se basa en la reducción de un grupo nitro por parte de enzimas bacterianas, lo que provoca su activación y desencadena un proceso de citotoxicidad por acepción de electrones, esto le confiere actividad contra protozoarios, bacterias anaerobias y microaerófilos (22). El uso del metronidazol durante el embarazo es controversial, ya que un estudio de control de casos mostró una posible asociación de su uso en el primer trimestre de embarazo con paladar hendido en animales. No se ha logrado demostrar en otros estudios que exista una relación entre este medicamento y otras malformaciones congénitas o complicaciones en el embarazo, por lo que puede considerarse su uso en ciclos cortos posterior al primer trimestre, en caso necesario. Se ha comprobado que el medicamento es excretado en leche materna, y existe poca evidencia sobre su seguridad, con algunos estudios que sugieren potencial toxicidad para el neonato ante exposiciones prolongadas, por lo que se recomienda evitar su uso durante la lactancia materna (4,7,16,18,23).

La ciprofloxacina es un antibiótico perteneciente a la familia de las fluoroquinolonas, las cuales alteran la replicación del ADN al inhibir las topoisomerasas bacterianas. Este grupo de medicamentos actúa contra bacterias gram negativas y gram positivas (24). Escasos estudios han asociado el uso de fluoroquinolonas

durante el primer trimestre de embarazo con anomalías musculoesqueléticas, malformaciones cardiovasculares y digestivas en animales, sin embargo, estos estudios se consideran cuestionables, y la evidencia es escasa para afirmar una relación directa. Aunado a lo anterior, un metaanálisis realizado en 2019, específicamente con ciprofloxacina, no demostró asociaciones con malformaciones congénitas ni complicaciones durante el embarazo. Algunos autores recomiendan evitar su uso durante el primer trimestre de embarazo, y en caso de utilizarlo, realizarlo en ciclos cortos (7,16,24). Se ha demostrado que ocurre la excreción de este fármaco en leche materna, no obstante, los únicos efectos adversos observados han sido diarrea y candidiasis, por lo que podría utilizarse durante lactancia materna, idealmente esperando 3-4 horas posterior a cada dosis (7,16,23).

Como recomendación general, se reserva el uso de antibióticos en embarazo para enfermedad perianal y reservoritis, pero no como terapia de mantenimiento. Ante la escasa evidencia, se prefiere utilizar amoxicilina con ácido clavulánico, la cual ha demostrado ser una opción segura, y en caso de utilizar metronidazol o ciprofloxacina se recomienda hacerlo en ciclos cortos. El uso de amoxicilina con ácido clavulánico como alternativa también aplica para la lactancia materna, y en su defecto es aceptable utilizar ciprofloxacina (4,23).

- **Tiopurinas:** tanto la 6-mercaptopurina como su prodroga la azatioprina, son medicamentos inmunomoduladores que actúan interfiriendo en la síntesis de ácidos nucleicos y causan daño cromosomal (19,25). Se ha demostrado que este fármaco es efectivo en promover la remisión clínica de la EII e incluso para método de ahorro de terapia con esteroides (16,17).

Durante el embarazo, su uso conlleva un riesgo bajo cuando es utilizado en monoterapia. Incluso se describe que no posee efectos teratógenos y, además, es compatible con la lactancia materna (7,21,25). Por el contrario, cuando es utilizado en combinación con algún fármaco anti-TNF se ha reportado que tiene riesgo incrementado de parto prematuro o infecciones infantiles tardías (7,25).

Debido a los riesgos que implica una enfermedad activa durante el embarazo, algunos estudios recomiendan la continuación de la terapia ya que la discontinuación de este se ha asociado a riesgo de recaída tanto de EC como en CU (4,16). Sin embargo, otros autores sugieren que en caso de que exista una remisión profunda de la enfermedad, se podría hacer un cambio a terapia biológica (25). De lo anterior se puede inferir que, a lo mejor dicha decisión probablemente deba ser individualizada en cada paciente. Por otro lado, en pacientes que previamente eran manejadas sin tiopurinas y presentan una exacerbación durante el embarazo, no es recomendable el inicio de estas ya que su inicio de acción es retardado y podrían presentar

reacciones adversas raras distintivas, tales como pancreatitis, leucopenia (4).

- **Corticosteroides:** los corticosteroides actúan inhibiendo la respuesta del sistema inmune al suprimir la expresión de moléculas de adhesión y el tráfico de células inflamatorias de los tejidos diana, incluyendo las células intestinales (19). Como ya se sabe, su uso prolongado está asociado a múltiples efectos adversos tales como: riesgo de hemorragia, trastornos metabólicos, osteopenia u osteoporosis, infecciones oportunistas, cataratas, glaucoma, entre otros. A pesar de esto, siguen siendo considerados tratamiento altamente efectivo reservado para episodios de exacerbación de la EII incluso durante el embarazo, pero no así como terapia de mantenimiento para evitar su uso prolongado. (16,18,21).

Durante el embarazo se ha descrito también que estos podrían aumentar el riesgo de preeclampsia, ruptura prematura de membranas y restricción del crecimiento intrauterino. No obstante, la evidencia es escasa, por lo que la magnitud del riesgo, si es que existe, no está establecida (21). Asimismo, aunque algunos estudios antiguos sugerían que ante una exposición con corticosteroides en el primer trimestre se asociaba riesgo de labio leporino y paladar hendido, estudios más recientes han dejado en evidencia que no hay aumento del riesgo (7,21,25).

Es recomendable la utilización de corticosteroides orales tales como prednisona, prednisolona o metilprednisolona en lugar de otros más potentes como betametasona o dexametasona, los cuales al cruzar la placenta son más eficientemente convertidos a metabolitos menos activos, resultando en menor exposición fetal (16,21). Durante la lactancia materna su uso es compatible, donde se encuentran dosis subterapéuticas en el infante, incluso bajo dosis de exacerbación en enfermedad materna (4).

Terapia emergente

- **Antagonistas del Factor de Necrosis Tumoral (anti-TNF):** constituyen anticuerpos monoclonales con actividad antagonista del TNF. Estos disminuyen la inflamación, incluso en la mucosa intestinal, mediante el aumento de las células T reguladoras circulantes, lo que implica una capacidad restaurada para inhibir la producción de citokinas proinflamatorias (19,21). Actualmente, existen diversos medicamentos dentro de esta clase, incluyendo infliximab, etanercept, adalimumab, certolizumab y golimumab, y son considerados eficaces como terapia de mantenimiento en pacientes con EII (19). De los anteriores, se cuenta con más información para uso seguro durante el embarazo con infliximab y adalimumab, lo que sugiere un bajo riesgo con su utilización durante este periodo (16,21,25). A pesar de que es ideal contar con información

individual de cada medicamento, algunos estudios indicaron que el uso de certolizumab tampoco provocó riesgos en el embarazo. Asimismo, se ha considerado que golimumab posee un perfil de seguridad muy similar y, en general, ensayos observacionales sugieren que, durante el embarazo, la terapia anti-TNF no aumenta el riesgo de anomalías congénitas y es compatible con la lactancia materna (4,21).

Estudios de cohorte multicéntricos retrospectivos indican que no existe relación entre el uso de terapia anti-TNF y parto pretérmino cuando es utilizada como monoterapia. No obstante, como se mencionó previamente, cuando este se usa en combinación con tiopurinas, se ha asociado a riesgo de parto pretérmino y de infecciones infantiles tardías (18,25).

Se recomienda la continuación de la terapia biológica a la misma dosis durante los 3 trimestres del embarazo y si es posible, se debe ajustar la inyección final durante el embarazo según cada medicamento para minimizar el riesgo de transferencia fetal. Así, en el caso de adalimumab, debe ser 2-3 semanas antes de la fecha probable de parto (FPP), 6-10 semanas antes de FPP con infliximab, y 4-6 semanas antes de FPP en el caso de golimumab. Con respecto a certolizumab, se puede continuar las dosis durante el embarazo de forma regular (4).

- **Bloqueadores de integrina:** dentro de esta categoría, se mencionan dos agentes principales: natalizumab y

vedolizumab, ambos son anticuerpos monoclonales IgG. Natalizumab está dirigido contra la $\alpha 4$ -integrina, una molécula de adhesión celular, con efectos finales antiinflamatorios, el cual ha sido aprobado como terapia de mantenimiento en la EC. Por otro lado, vedolizumab está dirigido contra la $\alpha 4\beta 7$ -integrina con los mismos efectos finales que natalizumab y está aprobado como terapia de mantenimiento de CU y EC (25).

No obstante, aún la información sobre el uso de esta terapia durante el embarazo es limitada, incluso extremadamente limitada en el caso de vedolizumab. Algunos registros de mujeres embarazadas expuestas a terapia con natalizumab no contabilizaron anomalías congénitas y otros estudios prospectivos con exposición a natalizumab en el primer trimestre del embarazo no demostraron diferencia significativa en las tasas de parto pretérmino o bajo peso al nacer con respecto a pacientes que no utilizaban la terapia. Por el contrario, con respecto al uso de vedolizumab, el registro PIANO que incluyó 6 pacientes embarazadas con uso de vedolizumab, no contabilizó ningún defecto congénito (25). Otro registro de 20 mujeres embarazadas tratadas con esta terapia incluyó 10 nacimientos vivos (2 pretérmino), 1 anomalía congénita, 4 abortos espontáneos y 5 abortos electivos. Por todo esto, debido a la escasa información, se llegó al consenso que, dar una recomendación del uso de vedolizumab durante el embarazo, puede ser prematuro (16).

En caso de que sea necesariamente utilizado en el embarazo, se ha propuesto suspender la última dosis de natalizumab 4-6 semanas antes de la FPP y 6-10 semanas antes de la FPP en el caso de vedolizumab. Ambas, como terapias biológicas, son compatibles con la lactancia materna, aunque bajo la consideración de los datos limitados sobre su uso por lo que se debe considerar el riesgo de su exposición en el lactante, los beneficios de la lactancia materna en este, y los beneficios de la terapia en la madre (4).

- **Inhibidores de IL-12/IL-23:**

Ustekinumab es un anticuerpo monoclonal tipo IgG1 que inhibe la IL-12 y la IL-23 a través de su unión en la subunidad p40, de forma que bloquea su papel proinflamatorio, el cual se ha visto aumentado en las EII. Se ha mostrado su efectividad en inducir la remisión y mantenimiento en pacientes con EC moderada a severa (7,25). Al ser un fármaco de desarrollo reciente, los estudios sobre su seguridad en embarazo no han sido concluyentes y la mayoría de los autores recomiendan evitar su uso por falta de evidencia, ya que estudios pequeños lo han asociado a abortos espontáneos, sin embargo, no se ha establecido una relación causal y se requieren estudios controlados con poblaciones más grandes. Algunas guías recomiendan que se puede mantener su uso hasta 6-10 semanas antes de la fecha estimada de parto, lo cual ha sido objeto de debate entre especialistas. Se prefiere un manejo conservador

hasta que exista mayor respaldo con evidencia para su uso en embarazo (4,16,25). Respecto al periodo de lactancia, un estudio multicéntrico prospectivo detectó el paso de ustekinumab a la leche materna en cantidades clínicamente insignificantes, pese a lo cual no se han establecido recomendaciones claras sobre su seguridad durante la lactancia materna (7,26).

- **Inhibidores de JAK:** el término JAK o Janus quinasa, se refiere a tirosina quinasas asociadas a receptores, que tienen un papel fundamental en la cascada de señalización de citoquinas tipo I y II, y participan en procesos inmunológicos, hematopoyéticos y de diferenciación celular. A dosis adecuadas, los inhibidores de JAK inducen una inhibición parcial y reversible de citoquinas, y un balance entre la respuesta inflamatoria e inmunomoduladora mediada por estas.

El tofacitinib es un inhibidor de JAK, con predominio por JAK-1 y JAK-3 dosis dependiente, que recientemente fue aprobado para el tratamiento de CU moderada a severa en pacientes con pérdida de respuesta a la terapia convencional o tratamientos biológicos (27).

Sobre el uso de tofacitinib en embarazo, estudios en animales asociaron el uso de este medicamento a teratogenicidad, sin embargo, utilizaron dosis más de 10 veces mayores a las dosis recomendadas en humanos. En estos últimos existen muy pocos estudios, en donde se ha notificado la

presencia de abortos espontáneos durante el uso de tofacitinib. No obstante, estos estudios han arrojado datos poco concluyentes, con posibilidad de sesgos por el uso concomitante con metotrexato (7,23,27). Sumado a lo anterior, hay datos de aumento de riesgo de tromboembolismo pulmonar en población no embarazada (28), lo que se infiere que podría representar un riesgo aún mayor en pacientes embarazadas o en el puerperio por su estado procoagulante basal. Ante la escasa evidencia en humanos sobre la seguridad de tofacitinib en embarazo, se recomienda evitar su uso durante este periodo y durante la lactancia materna (4,27).

CONCLUSIÓN

Con base en la evidencia que existe sobre la terapia utilizada en la EII en un contexto de embarazo, se podrían resaltar fármacos que cuentan con perfiles de seguridad más claros para ser utilizados durante este periodo tales como aminosalicilatos, tiopurinas, terapia anti-TNF (en monoterapia), vedolizumab e inhibidores de la IL-12/IL-23 (ustekinumab). Por el contrario, el metotrexato es un fármaco contraindicado durante este periodo por lo que no debe ser utilizado y se debe evitar también el uso de inhibidores JAK (tofacitinib) debido a la escasa evidencia sobre su seguridad en embarazo.

Idealmente, se debe mantener a la paciente dentro del esquema de tratamiento previo al embarazo (a excepción de una terapia previa con metotrexato) y optimizar las dosis, intentando lograr la remisión de la

enfermedad con un medicamento en monoterapia.

Es recomendable que se adapte la terapia de la EII de manera individualizada, considerando los diferentes escenarios clínicos de cada paciente. Por tanto, la terapia a escoger durante el embarazo no es un esquema

definitivo sino que debe tomar en cuenta periodos de exacerbación, presencia de remisión o no de la enfermedad, respuesta previa a los medicamentos utilizados, y riesgo beneficio de acuerdo con el panorama clínico que se esté tratando en que cada paciente.

REFERENCIAS

1. Parvez H, Usman N, Ahmed M, Hashmi M. The impact of inflammatory bowel disease on pregnancy and the fetus: a literatura review. *Cureus*. 2019;11(9): e5648. <https://doi.org/10.7759/cureus.5648>
2. Lima-Karagannis A, Zelinkova-Detkova Z, Janneke van der Woude C. The effects of active IBD during pregnancy in the era of novel IBD therapies. *Am J Gastroenterol*. 2016;111(9):1305-1312. <https://doi.org/10.1038/ajg.2016.254>
3. Van der Giessen J, Huang V, van der Woude J, Fuhler G. Modulatory effects of pregnancy on inflammatory bowel disease. *Clin Transl Gastro*. 2019;10:e-00009. <https://doi.org/10.14309/ctg.0000000000000009>
4. 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;156:1508-1524. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.12.022>
5. Koslowsky B, Grisaru-Granovsky S, Livovsky DM, Milgrom Y, Goldin E. Pregnanacy-Onset inflammatory bowel disease: a subtle diagnosis. *Inflamm Bowel Dis*. 2018; 24(8):1826-1832. <https://doi.org/10.1093/ibd/izy081>
6. Singh S, Picardo S, Seow C. Management of Inflammatory Bowel Diseases in Special Populations: Obese, Old, or Obstetric. *Clinical Gastroenterol and Hepatol*. 2020; 18(6): 1367-1380. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2019.11.009>
7. McConnell R, Mahadevan U. Pregnancy and the patient with inflammatory bowel disease: fertility, treatment, delivery and complications. *Gastroenterol Clin N Am*. 2016;45:285-301. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2016.02.006>
8. Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 20 ed. New York: McGraw-Hill; 2018.
9. Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*. 10 ed. Philadelphia: Elsevier; 2016.
10. Quingdong Guan. A Comprehensive Review and Update on the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease. *J Immunol Res*. 2019 (2019). <https://doi.org/10.1155/2019/7247238>
11. Peppercorn MA, Cheifetz AS. Definitions, epidemiology, and risk factors for inflammatory bowel disease in adults. Uptodate. [Internet] [Consultado 8 de abril del 2020] 2019; 05-01. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/definitions-epidemiology-and-risk-factors-for-inflammatory-bowel-disease-in-adults>

12. Van der Giessen J, Binyamin D, Belogolovski A, Frishman S, Tenenbaum-Gavish K, Hadar E, et al. Modulation of cytokine patterns and microbiome during pregnancy in IBD. *Gut*. 2020;69:473-486. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-318263>
13. Fuhler G. The immune system and microbiome in pregnancy. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 2020;44-45 (2020):101671. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2020.101671>
14. Rubin, DT, Ananthakrishnan AN, Siegel CA, Sauer BG, Long MD. ACG Clinical Guideline: Ulcerative Colitis in Adults. *Am J Gastroenterol*. 2019; 114(3):384-413. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000152>
15. Lichtenstein GR, Loft us Jr EV, Isaacs KL, Regueiro MD, Gerson LB, Sands BE. ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's Disease in Adults. *Am J Gastroenterol*. 2018; 113(4):481-517; <https://doi.org/10.1038/ajg.2018.27>
16. Nguyen G, Seow C, Maxwell C, Huang V, Leung Y, Jones J, Leontiadis, et al. The Toronto consensus statements for the management of inflammatory bowel disease in pregnancy. *Gastroenterology*. 2016;150:734-757. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.12.003>
17. Ludvigsson JF, Lebwohl B, Ekbohm A, Pokala-Kiran R, Green PH, Hoijer J, Stephansson O. Outcomes of pregnancies for women undergoing endoscopy while they were pregnant: a nationwide cohort study. *Gastroenterology*. 2017;152:554-563. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.10.016>
18. Biancone L, Annese V, Ardizzone S, Armuzzi A, Calabrese E, Caprioli F, et al. Safety of treatments for inflammatory bowel disease: clinical practice guidelines of the Italian Group for the Study of Inflammatory Bowel Disease (IG-IBD). *Digest Liver Dis*. 2017;49:338-358. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2017.01.141>
19. Panayiotis G, Thomas A, Lodhia N. Medical therapy for inflammatory bowel disease. *Sur Clin N Am*. 2015;95:1159-1182. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2015.08.004>
20. Cheifetz A, Cullen G. Sulfasalazine and 5-aminosalicylates in the treatment of inflammatory bowel disease. *UptoDate* [Internet] [Consultado 08 abril 2020] 2020. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/sulfasalazine-and-5-aminosalicylates-in-the-treatment-of-inflammatory-bowel-disease>
21. American college of obstetricians and gynecologists. ACOG Committee Opinion No. 776: Immune modulating therapies in pregnancy and lactation. *Obstet Gynecol*. 2019;133(4):e287-e295. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000003176>
22. Dingsdag SA, Hunter N. Metronidazole: an update on metabolism, structure-cytotoxicity and resistance mechanisms. *J Antimicrob Chemother* 2018; 73: 265-279. <https://doi.org/10.1093/jac/dkx351>
23. Mahadevan U, McConnell RA, Chambers CD. Drug safety and risk of adverse outcomes for pregnant patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2017;152:451-462. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.10.013>
24. Acar S, Keskin-Arslan E, Erol-Coskun H, Kaya-Temiz T, Kaplan YC. Pregnancy outcomes following quinolone and fluoroquinolone exposure during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Reproductive Toxicology*. 2019;85:65-74. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2019.02.002>
25. Engel T, Yung DE, Ma C, Pariente B, Wlls P, Eliakim R, et al. Effectiveness and safety of ustekinumab for Crohn's disease; systematic review and pooled análisis of real-world evidence. *Digest Liver Dis*.

2019;51:1232-1240. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2019.05.002>

26. Matro R, Martin CF, Wolf D, Shah S, Mahadevan U. Exposure concentrations of infants breastfed by women receiving biologic therapies for inflammatory bowel diseases and effects of breastfeeding on infections and development. *Gastroenterology*. 2018;155:696-704. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.05.040>
27. Pérez-Jeldres T, Tyler CJ, Boyer JD, Karuppuachamy T, Yarur A, Giles DA. Targeting cytokine signaling and lymphocyte traffic via small molecules in inflammatory bowel disease: JAK inhibitors and S1PR agonists. *Front Pharmacol*. 2019;10(212):1-15. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00212>
28. Singh S, Allegretti JR. AGA technical review on the management of moderate to severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2020;158:1465-1496. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.01.007>