



Embarazo y EI

“El cuidado de Dos”

Prof. Agda.Dra. Beatriz Iade
UEIIHM
ACCU
beatriz.iade@gmail.com
15 de junio 2019



La enfermedad Inflamatoria intestinal ocurre en la edad fértil

Incidence of inflammatory bowel disease in two medical centers in Uruguay, during the period 2007-2011

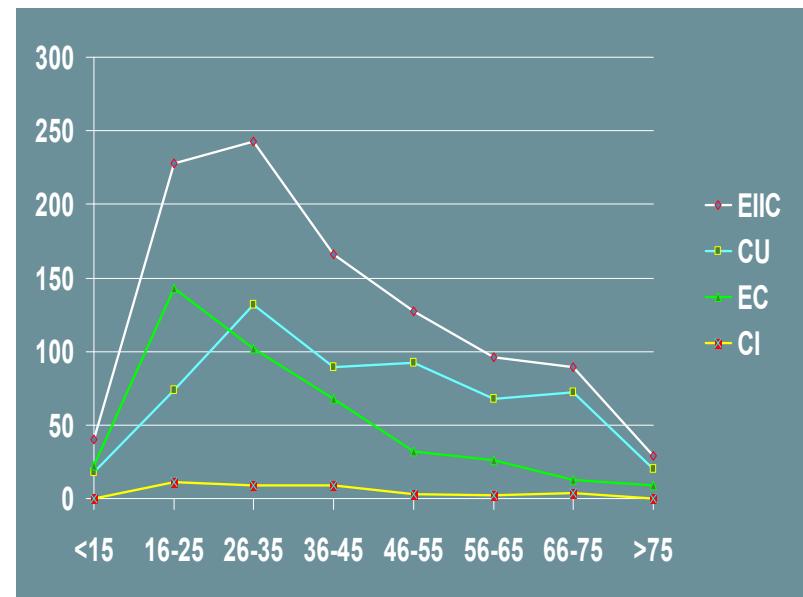
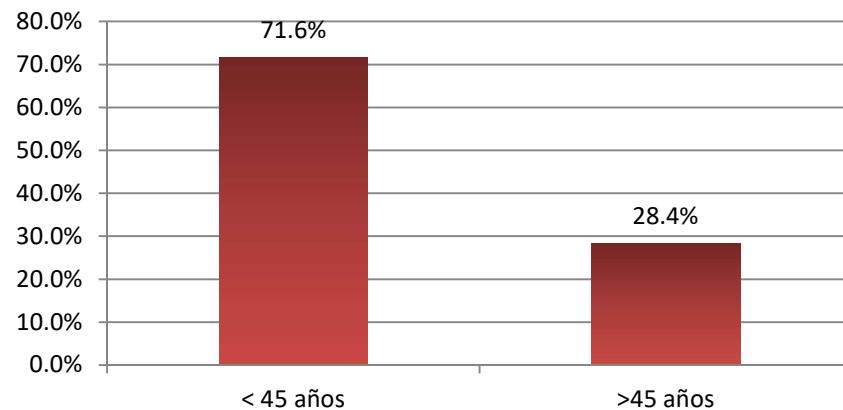
Beatriz Iade,¹ Gaby Beatriz Buenavida,² Andrea Casañas³

¹ Gastroenterology Clinic, Hospital de Clínicas – Faculty of Medicine UDELAR.

² Centro de Asistencia del Sindicato Médico del Uruguay (CASMU).

³ Sociedad Médica Quirúrgica de Salto/Centro de Asistencia Médica (CAM).

Acta Gastroenterol Latinoam 2018;48(4):263-270



Saro C et al. Gastroenterol Hepatol; 2000, 23:322-327



Preocupaciones frecuentes

1. Fertilidad masculina y femenina
2. Heredabilidad
3. Efecto del embarazo en la EII
4. Efecto de la EII en la gestación
5. Efectos adversos de las drogas
6. Cirugía
7. Como terminar el embarazo
8. lactancia



Preocupaciones frecuentes

1. Fertilidad masculina y femenina
2. Heredabilidad
3. Efecto de la EI en la gestación
4. Efecto del embarazo en la EI
5. Efectos adversos de las drogas
6. Cirugía
7. Como terminar el embarazo
8. lactancia

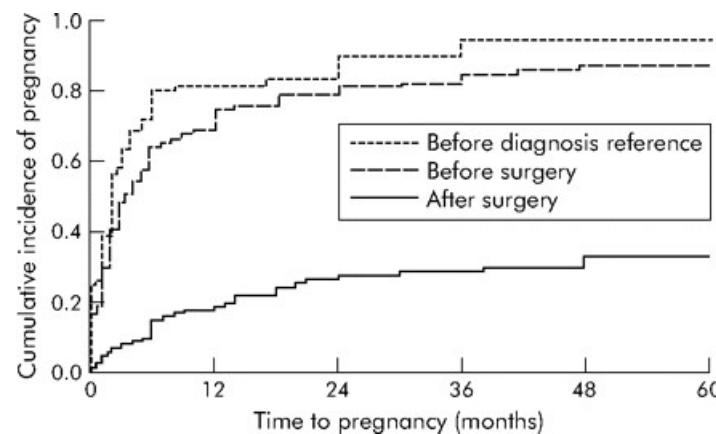
Fertilidad y EII

- La tasa de fertilidad en la EII inactiva sin cirugía es similar a la de la población general.
- La fecundidad puede disminuir en la EII por:
 - inflamación activa
 - Enfermedad pélvica
 - Dispareunia
 - Malnutrición energético-proteica
 - Cirugía
 - En varones cambio de la calidad del semen
 - *Asociado a actividad de la enfermedad, desnutrición y déficit de zinc*
 - *Tratamiento con SZP reversible.*

Van Der Woude CJ. JCC 2015 ;
Huang VW, Habal FM. World J Gastroenterol 2014 ;;
Mahadevan U et al . Gastroenterology 2019;156:1508-24

Cirugía y fertilidad

- Cirugía (proctectomia o pouch) reduce la fertilidad hasta en 43%



- **Contemplar la preservación de fertilidad**
- Cirugía laparoscópica menos adherencias y menor tasas de infertilidad.
- Las resultados de fertilización in vitro son similares a las mujeres sin EII .

Fertilidad y EII

En mujeres sin cirugía previa el Nº de hijos es menor que la población general.

Puede estar relacionada con :

- Pérdida de la autoestima y dificultad en relacionarse (ileostomía, excesivas flatulencias, incontinencia fecal).
- **Temor** a las consecuencias del embarazo sobre la EII, las consecuencias de la EII en el embarazo (fármacos, parto, herencia)

Systematic review: fertility in non-surgically treated inflammatory bowel disease

N. Tavernier*, M. Fumery†, L. Peyrin-Biroulet‡, J.-F. Colombel§ & C. Gower-Rousseau¶

Fuentes de información en relación a las consecuencias del embarazo.

- Gastroenterólogo 57%
- Internet 26%
- Médico atención primaria 19%
- Revistas médicas 11%

Algunos pacientes han evitado embarazo por consejo médico.

Systematic review: fertility in non-surgically treated inflammatory bowel disease

N. Tavernier*, M. Fumery†, L. Peyrin-Biroulet‡, J.-F. Colombel§ & C. Gower-Rousseau¶

Conclusions

The infertility observed in both women and men with CD is due to voluntary childlessness as opposed to involuntary infertility. This voluntary childlessness is often based on incorrect beliefs about the impact of the disease on fertility and pregnancy outcomes. Our results reinforce the need to increase awareness among male and female patients that IBD does not itself lead to reduced fertility.

En suma fertilidad y EII

Situación	Consecuencia
Enfermedad inactiva	Fertilidad normal
Enfermedad activa (Sobre todo Crohn)	Disminuye fertilidad
Esteroides/tiroides/ biológicos/ 5 ASA	No afectan fertilidad
Pouch (laparoscopica)	Puede disminuir o no
No embarazo voluntario	Mas común que en la población general 17 vs 6%



Preocupaciones frecuentes

1. Fertilidad masculina y femenina
2. Heredabilidad
3. Efecto de la EI en la gestación
4. Efecto del embarazo en la EI
5. Efectos adversos de las drogas
6. Cirugía
7. Como terminar el embarazo
8. lactancia

¿Cual es la chance de que mi hijo desarrolle EII?

- Tener AF de EII es un predictor fuerte de desarrollar EII
- Un progenitor afectado: riesgo 4-8 veces mayor
- En forma absoluta el **riesgo es bajo**
 - Si un padre/madre tiene CU el riesgo es de 0,5-2 %
 - Si un padre/ madre tiene EC el riesgo es de 2-5%
 - La trasmisión es mas común desde la madre al hijo en la EC
- **Si ambos padres tienen EII** el riesgo a lo largo de la vida **hasta 30%.**
- No se plantea realizar consejo genético dado que se trata de una enfermedad poligénica.



Preocupaciones frecuentes

1. Fertilidad masculina y femenina
2. Heredabilidad
3. **Efecto del embarazo en la EII**
4. Efecto de la EII en la gestación
5. Efectos adversos de las drogas
6. Cirugía
7. Como terminar el embarazo
8. lactancia

Efecto del embarazo sobre la EII

The course of inflammatory bowel disease during pregnancy and postpartum: a prospective European ECCO-EpiCom Study of 209 pregnant women

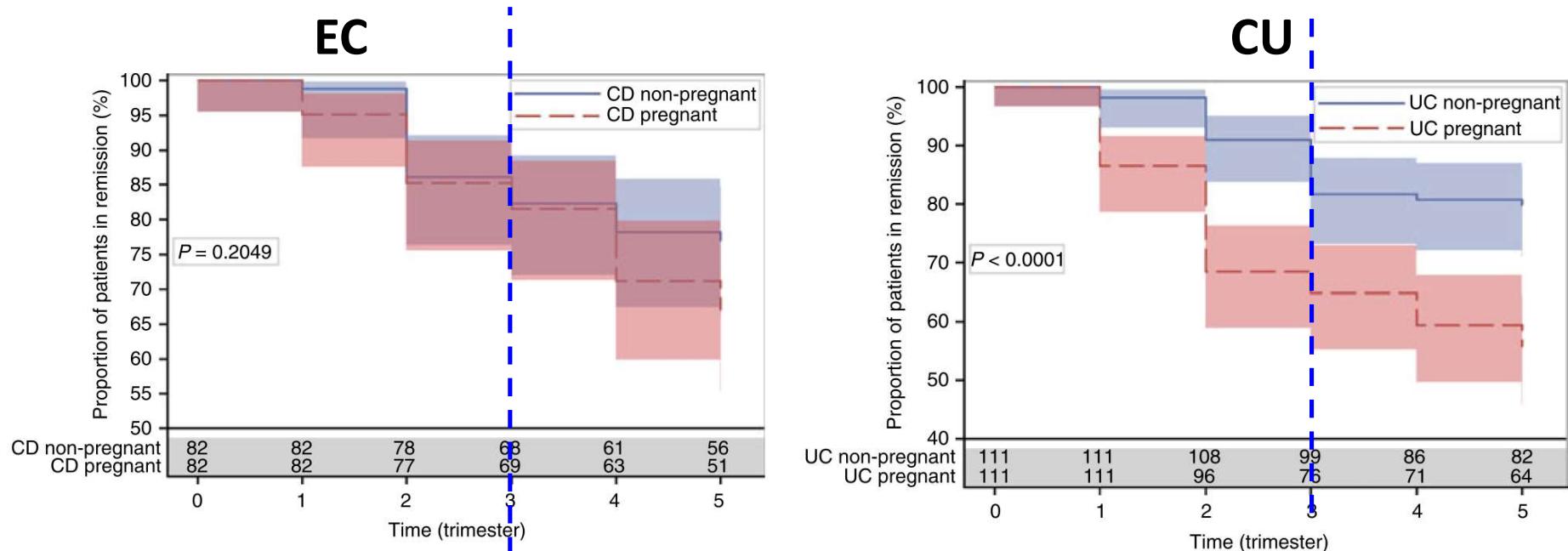
N. Pedersen*, A. Bortoli[†], D. Duricova[‡], R. D'Inca[§], M. R. Panelli[¶], J. P. Gisbert^{**}, G. Zoli^{††}, A. López-Sanromán^{‡‡}, F. Castiglione^{§§}, G. Riegler^{¶¶}, V. Annese^{***}, P. Gionchetti^{†††}, A. Prada[†], E. D. Pont[§], A. Timmer^{†††}, C. Felley^{§§§}, M. Shuhaibar^{¶¶¶}, E. V. Tsianos^{****}, C. Dejaco^{††††}, F. J. Baert^{††††}, T. Jess^{§§§§}, M. Lebech^{¶¶¶¶}, D. W. Hommes^{*****} & P. Munkholm* on behalf of the European Crohn-Colitis Organisation (ECCO) study group of Epidemiology Committee (EpiCom)

Primer estudio de cohortes prospectivo sobre el curso de la EII en mujeres gestantes

Resultados

244 EC: 89% remisión al inicio del embarazo

264 CU: 95% remisión al inicio del embarazo

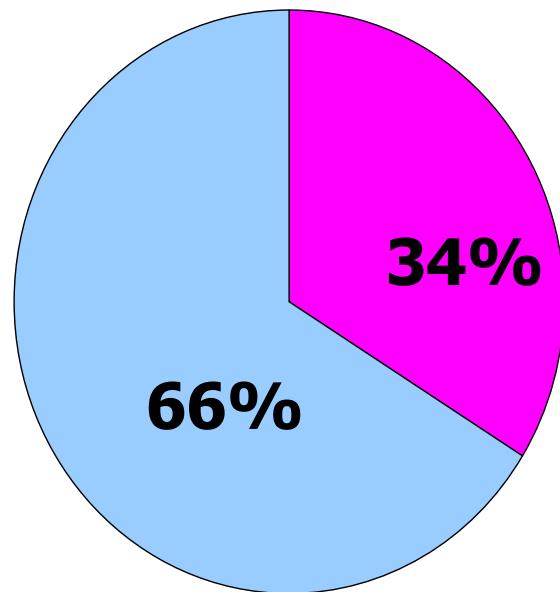


Conclusions

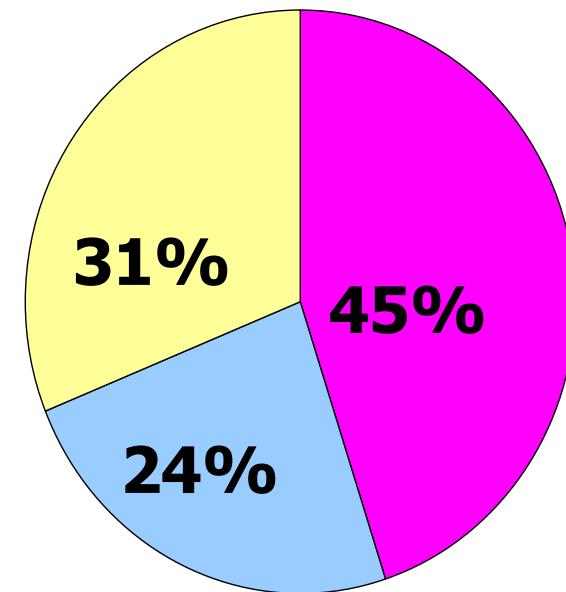
Pregnant women with Crohn's disease had a similar disease course both during pregnancy and after delivery as the nonpregnant women. In contrast, pregnant women with ulcerative colitis were at higher risk of relapse during pregnancy and in the postpartum than nonpregnant ulcerative colitis women.

Efecto del embarazo sobre la EII

CU INACTIVA en el
momento de concepción



CU ACTIVA en el
momento de concepción

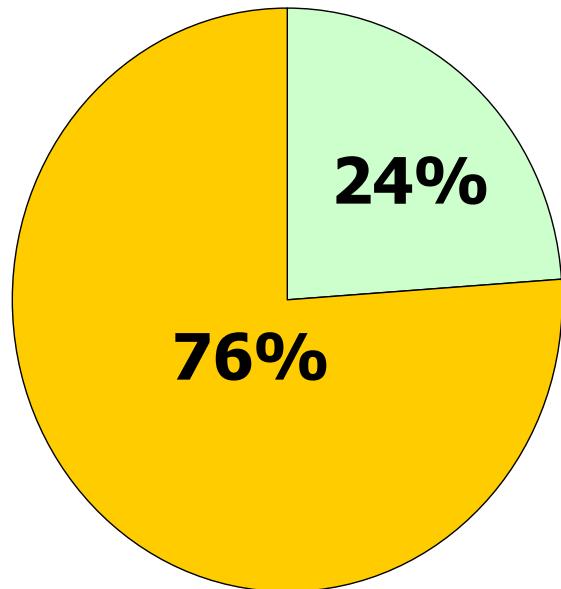


■ Empeora ■ Sin cambios

■ Empeora ■ Sin cambios ■ Mejora

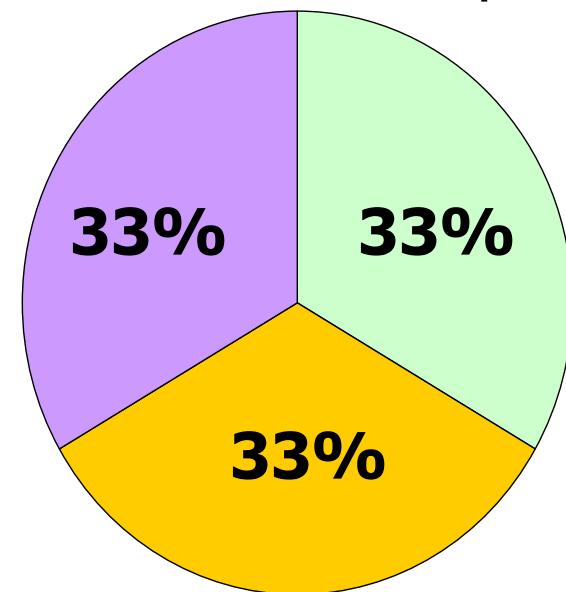
Efecto del embarazo sobre la EII

EC INACTIVA en el
momento de concepción



■ Empeora ■ Sin cambios

EC ACTIVA en el
momento de concepción



■ Empeora ■ Sin cambios ■ Mejora

Actividad de la EII en el embarazo

- Brotes de actividad de la EII complican 30-35% de los embarazos
- Persistencia de la actividad durante el embarazo es > si se inicia en actividad, tanto en CU como en EC

Influencia del embarazo en la EI

ECCO Statement 3A

If conception occurs at a time of quiescent disease, the risk of relapse is the same as in nonpregnant women [EL3]. Conception occurring at a time of active disease increases the risk of persistent activity during pregnancy [EL3]. Pregnancy may influence the course of inflammatory bowel disease [EL3]

CONSENSUS STATEMENT

The Toronto Consensus Statements for the Management of Inflammatory Bowel Disease in Pregnancy



Geoffrey C. Nguyen,^{1,*} Cynthia H. Seow,^{2,*} Cynthia Maxwell,³ Vivian Huang,⁴ Yvette Leung,⁵ Jennifer Jones,⁶ Grigorios I. Leontiadis,⁷ Frances Tse,⁷ Uma Mahadevan,⁸ and C. Janneke van der Woude,⁹ on behalf of the IBD in Pregnancy Consensus Group

Statement 2. In women with IBD who are contemplating pregnancy, we recommend objective disease evaluation before conception to optimize disease management. *GRADE: Strong recommendation, very low-quality evidence. Vote: strongly agree, 42%; agree, 50%; disagree, 8%.*



Preocupaciones frecuentes

1. Fertilidad masculina y femenina
2. Heredabilidad
3. Efecto del embarazo en la EI
- 4. Efecto de la EI en la gestación**
5. Efectos adversos de las drogas
6. Cirugía
7. Como terminar el embarazo
8. lactancia

Riesgos de resultado adverso del embarazo en población normal

- La población normal tiene un porcentaje de 12-20% de Abortos Espontáneos.
- Dos pérdidas ocurren en 5% de embarazos
- Tres pérdidas en 0,4-1%
- La mayoría de pérdidas aisladas son debidas defectos congénitos espontáneos
- Las pérdidas recurrentes son debidas a causas variadas genéticas, autoinmunes, endócrinas, anatómicas maternas, infecciosas y trombofilia.
- La etiología es desconocida en 50%
- 3% de defectos congénitos

Cual es el efecto de la enfermedad sobre el embarazo

Inflammatory Bowel Disease Increases Risk of Adverse Pregnancy Outcomes: A Meta-Analysis.

- parto prematuro OR 1.85 (1.67–2.05),
- BPN OR 1.36 (1.16–1.60)
- Muerte fetal OR 1.57(1.03–2.38)
- Anomalías congénitas OR 1.29 (1.05–1.58). sin embargo, puede ser poco confiable secundario al sesgo de publicación.
- Conclusión
- La enfermedad intestinal inflamatoria puede aumentar las probabilidades de resultados adversos del embarazo.

Las mujeres con EII durante el embarazo, deben ser tratado como un grupo potencialmente de alto riesgo.

Resultado del embarazo

ECCO Statement 4B

Cesarean delivery is more frequent in women with IBD; and there is an increased risk of low birthweight and preterm birth [EL2]. Disease activity at conception or during the pregnancy is associated with preterm birth and low birthweight [EL 3]

ECCO Statement 4C

Adverse fetal outcomes such as low APGAR scores, seizures or admission to an intensive care unit and death, are not increased in babies born at term [EL2]. The risk of congenital abnormalities in offspring from women with inflammatory bowel disease does not seem to be increased [EL2]

Cual es el efecto de la enfermedad sobre el embarazo

- **Curso evolutivo** del embarazo es **normal** si enfermedad está **en remisión**
- La **actividad** es un fuerte predictor de un resultado adverso del embarazo
 - aumenta x 2 el riesgo de pretermino; x 2- 3 veces el riesgo de bajo peso; y x 4-5 el riesgo de nacido muerto(EC)
- La **remisión disminuye el riesgo a valores igual a controles.**
- No mayor riesgo de malformaciones

Concepción en periodo de remisión (3-6 meses)

Crucial mantener la medicación habitual

Efecto del tratamiento

ECCO Statement 5A

Appropriate treatment of IBD should be maintained in those patients who wish to conceive, in order to reduce the risk of flares during pregnancy [EL5]. Acute flares during pregnancy carry a high risk of adverse maternal and fetal outcome, and are best treated appropriately and without delay to prevent these complications [EL3]

Tratamiento durante el embarazo

- El tratamiento médico es muy parecido al de la mujer no gestante.
- El tratamiento médico debe ser agresivo y si no se consigue remisión la cirugía no debe retrasarse.

Tratamiento durante el embarazo

ECCO Statement 8B

If steroids and biological therapy are required in the third trimester, women should receive multidisciplinary care by a team with experience in treating active IBD in pregnancy [EL5]



Preocupaciones frecuentes

1. Fertilidad masculina y femenina
2. Heredabilidad
3. Efecto del embarazo en la EI
4. Efecto de la EI en la gestación
- 5. Efectos adversos de las drogas**
6. Cirugía
7. Como terminar el embarazo
8. lactancia

Adherencia al tratamiento durante embarazo

- La adherencia a la terapia de mantenimiento es de:
- 59% en Cu
- 72% en EC
- La principal razón de NO adherencia:
 - El temor a los efectos sobre el feto

Influencia de la medicación en la fertilidad y concepción en el hombre

ECCO 2 B

No hay evidencia que la medicación disminuya la fertilidad

En el hombre

- La SSFS disminuye la motilidad y numero de espermatozoides en forma reversible. Este efecto es dosis dependiente y no se afecta por el agregado de ac folico
- La AZA no modifica la calidad de esperma y no afecta feto
- MTX Contraindicado
- Anti TNFs no afectan el semen aunque se ha visto que la concentración aumenta luego de la infusión. No se han reportado malformaciones

Mesalazina / SSFS durante embarazo

- Mantener la dosis previa a embarazo
- Tópico se puede continuar
- Con SSFS suplementar con ac folico 2 mg/ d
- En el Hombre la SSFS puede dar infertilidad reversible: recomendación cambiar a mesalazina > 4 meses previo a concepción.

Corticoides durante embarazo

- Se asocian a aumento de complicaciones (pre término, bajo peso, diabetes gestacional HA y insuficiencia suprarrenal en el RN)
- Estos riesgos no se dan con budesonida
- No se ha reportado riesgo de labio leporino en estudios posteriores a 2003.
- Limitar la dosis y la duración

Tiopurinas durante embarazo

- Si esta en monoterapia continuar como mantenimiento
- Considerar suspender tiopurinas in los pacientes con tratamientos combinados; aumenta de 1.5 a 3 veces la infección en infantes (Registro PIANO)
- Evitar iniciar en embarazo por los riesgos de efectos adversos.

Anti TNFs durante embarazo

- IgG1 AC se trasportan activamente por la placenta en el 2º y 3º trimestre
- Mantener las dosis pre embarazo y continuar como mantenimiento
- Mantener el tratamiento puede ser mas beneficioso que suspender
- La mayoría de los datos de IFX o ADA no aumenta anomalías congénitas
- Si hay una remisión durable (12 m pre embarazo con evidencia endoscópica y radiológica) se puede suspender entre las 22- 24 sem IFX entre las 32 /34 ADA
- Reinstalar 1- 2 días post parto si no hay infección

Ciclosporina durante embarazo

Puede ser una alternativa en CU severa

Sin embargo

la poca disponibilidad de datos

el estrecho índice terapéutico

Perfil de EA (HA, parestesias, convulsión,

Cefalea, Hipomagnesemia, IR)

Limitan su uso

MTX y embarazo

- Contraindicación durante concepción y embarazo por ser teratógeno
- Suspender 3- 6 meses previo a concepción
- Si esta en tratamiento con MTX recomendar medidas contracepción y ac fólico
- Si queda embarazada accidentalmente recomendar suspender MTX dar alta dosis de fólico y referir al obstetra

Vedo / uske / tofacitinib

- No hay datos
- NO se puede extrapolar los datos de Anti TNFs

Drogas en embarazo

Medicación	Embarazo dosis
Mesalazina	Mantener dosis pre embarazo
SSFS	Mantener Agregar 2 mg de folato
cyclosporina	Datos limitados. Se puede asociar a HA, diabetes gestacional, pretermino, bajo peso, Usar como terapia de rescate
Tiopurinas	Mantener como monoterapia
Anti TNF	Mantener dosis pre embarazo Si es posible planificar dosis final de acuerdo a Vida Media reinstalar 24-48 hs post parto o 72 hs si cesárea si no hay infección
IFX	6-10 sem o 4-5 sem si esta cada 4 sem
ADA	2-3 sem o 1-2 sem si esta cada 1 sem
goli	4-6 sem o 4-5 sem si esta cada 4 sem
corticoides	Solo en brotes
ATB	Solo en perianal y Pouchitis (Amoxicilina y metronidazol preferido a ciprofloxacina)
MTX	Contraindicado
Talidomida	Contraindicado



Preocupaciones frecuentes

1. Fertilidad masculina y femenina
2. Heredabilidad
3. Efecto de la EI en la gestación
4. Efecto del embarazo en la EI
5. Efectos adversos de las drogas
- 6. Cirugía**
7. Como terminar el embarazo
8. lactancia

Cirugía y embarazo

ECCO Statement 5E

Indications for surgery in pregnant women with IBD are the same as for non-pregnant patients. In the severely ill patient, continued illness is a greater risk to the fetus than surgical intervention [EL4]

Indicación y procedimiento durante el embarazo

EC

- Complicaciones
 - Obstrucción
 - Perforación
 - Hemorragia
 - Abscesos
- Refractaria

CU

- Severa que no responde al tratamiento
- Malignidad

Indicación y procedimiento durante el embarazo

- La colectomía y resección del intestino delgado son seguras durante el segundo y tercer trimestre
 - > abortos en 1º trimestre o pretermeno en 3º trimestre
- La ileostomía temporal se prefiere a la anastomosis primaria por mayor riesgo de complicaciones
- Necesidad de consenso entre paciente, gastroenterólogo, obstetra y cirujano



Preocupaciones frecuentes

1. Fertilidad masculina y femenina
2. Heredabilidad
3. Efecto de la EI en la gestación
4. Efecto del embarazo en la EI
5. Efectos adversos de las drogas
6. Cirugía
7. Como terminar el embarazo
8. lactancia

Recomendaciones

- La decisión de PV o C es determinada por las condiciones obstétricas
- Enfermedad perianal activa : cesárea electiva
- Enfermedad perianal inactiva : considerar la cesárea
- Reservorio ileo-anal: se aconseja cesárea
- Portadoras de ileostomia / Colostomia :puede ser vaginal
- Evitar episiotomía porque en un 18 % de pacientes con EC pueden desarrollar enfermedad perianal de novo, pero siempre mejor que un desgarro no controlado

Riesgo de empuje luego del embarazo

ECCO Statement 3D

There is no increased risk of a flare in the postpartum period for women with CD remaining on their maintenance therapy [EL 2]. In women with UC the risk of a postpartum flare may be increased [EL4]



Preocupaciones frecuentes

1. Fertilidad masculina y femenina
2. Heredabilidad
3. Efecto de la EI en la gestación
4. Efecto del embarazo en la EI
5. Efectos adversos de las drogas
6. Cirugía
7. Como terminar el embarazo
8. lactancia

Drogas y lactancia

Droga	Efecto durante la lactancia
Mesalazina	Bajo
SSFS	Bajo
Corticoides	Bajo
Tiopurinas	bajo
MTX	Contraindicado
Talidomida	Contraindicado
Anti TNFs	Bajo
Vedoluzimab	Limitados datos bajo riesgo
Usketinumab	Limitados datos bajo riesgo
Tofacitinib	Contraindicado

Lactancia

- Estimular la lactancia
- Mantener nutrición
- Riesgo potencial de diarrea en el infante con 5 ASA
- Menores niveles de la medicación en la leche ; NO afectan al BB
- Para los biológicos < 1% de la droga se encuentra en la leche materna y no están disponibles por la actividad protésica de las enzimas del intestino del infante
- En el registro PIANO el crecimiento es similar y no incremento de infecciones

Long-Term Safety of *In Utero* Exposure to Anti-TNF α Drugs for the Treatment of Inflammatory Bowel Disease: Results from the Multicenter European TEDDY Study

AUTHORS: M. Chaparro, MD, PhD¹, A. Vennath², T. Lebastard³, E. Gavito-Socías⁴, M. Juragardon⁵, S. Sacanella⁶, F. Magro⁷, I. Ami Etzioni⁸, P. Lopez-Soriano⁹, M. Cesarini¹⁰, M. Comparte¹¹, S. Vilca¹¹, M. Amayo¹², D. Puglisi¹³, F. Zabena¹⁴, R. Vicente¹⁵, M. Aguirre¹⁶, A. Bar-Cab Shavit¹⁷, A. Gutierrez¹⁸, C. Doherty¹⁹, L. Fernandez-Salazar²⁰, J. Martinez-Cecilia²¹, J. Huguet²², A. O'Toole²³, E. Stasi²⁴, N. Moncada Marcos²⁵, A. Wilcock²⁶, K. Kamminga²⁷, J. Reijmer²⁸, C. Rodriguez²⁹, M. Diaz-Luis Palomares³⁰, G. Flumend³¹, J.M. Benítez³², M. Principi³³, T. Natale³⁴, C. Taxonera³⁵, G. Manizales³⁶, L. Solokoski³⁷, B. Gade³⁸, O. Lissner³⁹, J. Fermer Bracken⁴⁰, A. Lopez-San Román⁴¹, I. Martín-Jiménez⁴², C. Martínez⁴³, M. Simón⁴⁴, M. Van Den Berg⁴⁵, F. Caprioli⁴⁶, L. Guerrier⁴⁷, P. Peeters⁴⁸, M. Piqueras⁴⁹, I. Rodriguez-Lago⁵⁰, Y. Bar⁵¹, K. Van Hoeve⁵², P. Tomas⁵³, M. Gavito-Socías⁵⁴, D. Rutbeck-Thomsen⁵⁵, D. Bertolo⁵⁶, A. Rebato⁵⁷, C. Marin⁵⁸, A. Armisola⁵⁹, A. Gómez⁶⁰, M.G. Donday⁶¹, F.J. Martín de Cárpi⁶² and J.P. Gibert⁶³

Estudio multicéntrico retrospectivo . Comparando la incidencia de infecciones severas luego del nacimiento en niños expuestos in utero a Anti TNF vs no expuestos.

841 niños 388 (46%) expuestos (57,4% IFX ; 42,3% ADA;0,3% certolizumab

Resultados:

Complicaciones del embarazo similar 14,9 vs 17,7 (Prematuros RPM eclampsia retardo del crecimiento)

Mayor proporción de infecciones maternas 4,1 vs 0,9 % y en los niños mayor ingreso CTI 7% vs 3,1 % y BPN 9,8 % vs 5%

No diferencias en bajo APGAR o malformaciones

Infección severa con seguimiento medio de 68 meses

12% en el expuesto vs 9,7 no expuesto P=0,3

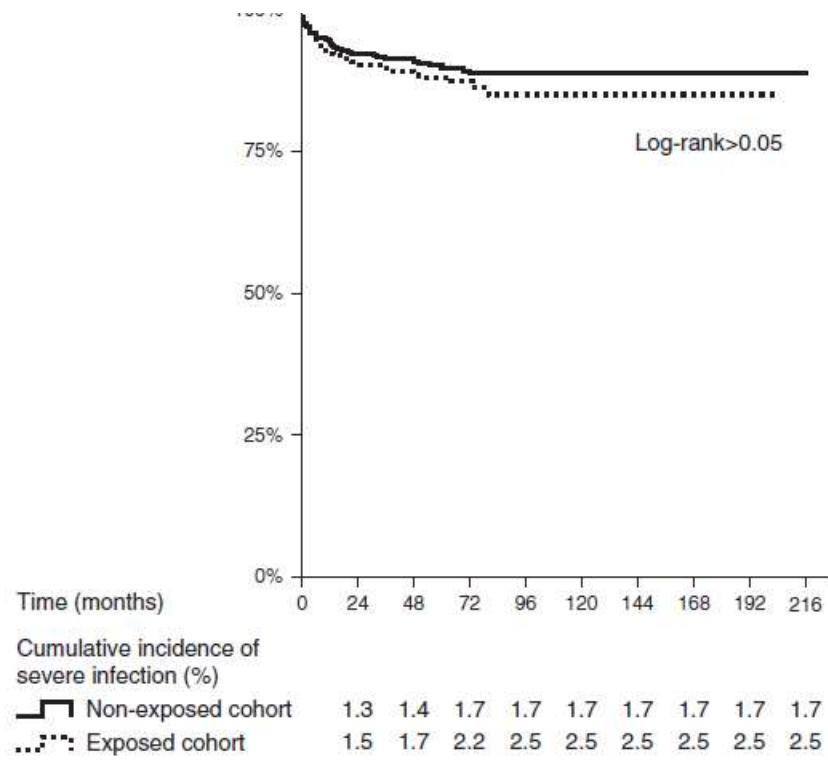


Figure 1. Survival curves for the cumulative incidence of severe infection by exposure to anti-tumor necrosis factor α during pregnancy.

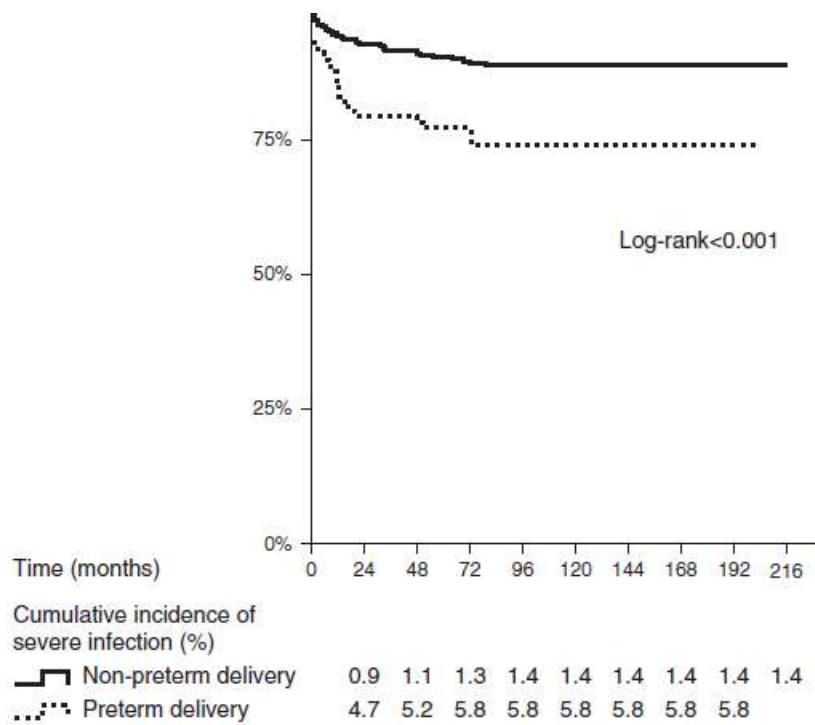


Figure 2. Survival curves for the cumulative incidence of severe infections by preterm delivery.

Importancia de la planificación preconcepción

- Influencia positiva en el resultado
 - < Recaídas
 - < Bajo peso al nacer
 - > Adherencia al tratamiento
 - > Cesación del tabaquismo
 - > Ingesta de Ac fólico

Recomendaciones del grupo de consenso ECCO

ECCO Statement 8A

Appropriate referral for pre-pregnancy and pre-conception counseling should be available for all patients with IBD, to advise and optimize management before conception [EL5]

Resumen

- La historia familiar es un factor de riesgo para desarrollar EII
- La tasa de fertilidad en la EII inactiva (CU y EC) es similar a la de la población general
- El embarazo posiblemente no afecte la evolución de la EII
- La enfermedad activa y sus complicaciones incrementan la morbilidad perinatal (partos prematuros, BPN y abortos espontáneos)
- Mayor actividad – Peor pronóstico
- Tratar la actividad durante el embarazo de forma agresiva

Resumen

- Pacientes con EII moderada-grave, IMM, esteroides, biológicos, enfermedad perianal activa o portadoras de reservorio ileoanal deben de controlarse con equipo multidisciplinario con experiencia
- La mayoría de fármacos son seguros durante el embarazo y la lactancia
- La planificación preconcepción mejora los resultados

gracias

