
Manejo de situaciones especiales en la enfermedad inflamatoria intestinal

Paciente pediátrico, embarazo, lactancia y cáncer

PID_00262569

Dra. Míriam Mañosa

Tiempo mínimo de dedicación recomendado: 2 horas



Dra. Míriam Mañosa

Médico adjunto de la Unidad de enfermedad inflamatoria intestinal del hospital Universitario Germans Trias i Pujol desde el 2008. Miembro del comité científico de la Sociedad catalana de Digestología. Investigadora principal y coinvestigadora de proyectos financiados relacionados con el ámbito de la Enfermedad inflamatoria intestinal. He participado como autora en 82 artículos indexados.

Índice

Introducción.....	5
Objetivos.....	6
1. Enfermedad inflamatoria intestinal pediátrica.....	7
1.1. Epidemiología y genética de la EIIP	7
1.2. Características clínicas de la EIIP pediátrica	7
1.3. Diagnóstico diferencial de la EIIP	9
1.4. Evaluación del paciente con EIIP pediátrica	10
1.5. Valoración de la actividad de la EIIP	10
1.6. Aspectos particulares de la EIIP en pediatría	10
1.7. Estrategia de tratamiento para la CU y la EC pediátrica	11
2. Embarazo y lactancia.....	12
2.1. Herencia y EIIP	12
2.2. Fertilidad	12
2.3. Planificación del embarazo	13
2.4. Aspectos importantes durante el embarazo	14
2.4.1. Efecto del embarazo en el curso de la EIIP	14
2.4.2. Influencia de la EIIP en el embarazo y en el feto	14
2.4.3. Manejo del brote de actividad de EIIP durante el embarazo	15
2.4.4. Pruebas diagnósticas durante el embarazo	15
2.4.5. Tratamiento farmacológico durante el embarazo	15
2.4.6. Tratamiento quirúrgico	15
2.4.7. Parto	16
2.5. Lactancia	16
2.6. Influencia del tratamiento recibido durante el embarazo en los bebés	17
3. Enfermedad inflamatoria intestinal y cáncer.....	19
3.1. Inflamación y cáncer	19
3.2. Tratamiento para la EIIP y cáncer	19
3.3. Medidas preventivas	20
3.3.1. Linfomas	20
3.3.2. Cáncer cutáneo	20
3.3.3. Cáncer de cuello uterino	20
3.4. Antecedente de neoplasia y tratamiento inmunomodulador	20
4. Abreviaturas.....	22

Bibliografía..... 23

Introducción

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) se diagnostica de manera predominante en adultos jóvenes, pero hay una proporción creciente de pacientes diagnosticados en edad pediátrica. El diagnóstico de una EII en edad pediátrica tiene connotaciones en el crecimiento, en el estado nutricional y en el aspecto psicológico, por lo cual es importante el control de la enfermedad, para evitar efectos a largo plazo. Por lo tanto, el diagnóstico diferencial y el manejo del paciente pediátrico es diferente del paciente adulto.

Por otro lado, la mayoría de los pacientes con EII se diagnostican en edad de procreación, y esto genera muchas dudas relacionadas con el riesgo potencial de los hijos de sufrir la EII, la fecundidad y el impacto que pueden ejercer la EII y los fármacos tanto en la gestación como en la lactancia.

Por último, dado que la esperanza de vida de los pacientes con EII es similar a la de la población general, estos pacientes tienen una probabilidad parecida de desarrollar cánceres cuando llegan a edades avanzadas. La compleja relación entre cáncer e inmunosupresión obliga a conocer la seguridad de los tratamientos de la EII en pacientes con antecedente reciente de cáncer.

Objetivos

Los objetivos que el estudiante debe alcanzar con el estudio de este material son los siguientes:

- 1.** Conocer las características particulares de los pacientes con enfermedad inflamatoria en edad pediátrica y los objetivos principales del tratamiento.
- 2.** Conocer cuál es la interacción entre gestación y EII, y la seguridad de los fármacos en la gestación y la lactancia.
- 3.** Conocer los riesgos de presentar un cáncer de los pacientes con EII y qué vigilancia específica y medidas preventivas deben seguir estos pacientes.

1. Enfermedad inflamatoria intestinal pediátrica

El paciente pediátrico con EII presenta unas características únicas en comparación con el adulto, sobre todo por el potencial efecto negativo sobre el crecimiento, la maduración puberal y el metabolismo óseo. También es importante el impacto psicológico, tanto para el paciente como para la familia, por lo que significa el diagnóstico de una enfermedad crónica en la niñez. Además, estos pacientes convivirán con la enfermedad el resto de su vida, y la posibilidad de complicaciones es más elevada en niños que en pacientes adultos. El aumento observado en la incidencia de EII pediátrica (EIIP) y las características específicas hacen recomendable que estos pacientes se controlen en unidades multidisciplinarias especializadas. La clave en el manejo es el control de la inflamación intestinal, optimizar la nutrición y el crecimiento, y la monitorización de posibles complicaciones de la enfermedad y de los efectos adversos de los tratamientos. En general, la evidencia científica disponible en el manejo de la EIIP es más escasa que en adultos, pero se dispone de estudios multicéntricos y de varias guías y consenso de sociedades científicas de buena calidad que facilitan su manejo.

1.1. Epidemiología y genética de la EIIP

En torno a un tercio de los pacientes con EII se diagnostican por debajo de los 18 años. La EIIP presenta agregación familiar en un 19-41 % de los casos en comparación con un 5-10 % de los adultos. En general, se cree que en las formas pediátricas, el factor genético tiene más peso que los factores ambientales. De hecho, hay casos de EIIP de aparición muy precoz (antes de los 2 años) que se consideran enfermedades monogénicas. Como rasgo diferencial con los adultos, en la EIIP es mucho más frecuente la enfermedad de Crohn (EC) que la colitis ulcerosa (CU).

1.2. Características clínicas de la EII pediátrica

La EIIP presenta una amplia variedad de síntomas tanto gastrointestinales como extraintestinales. Los síntomas de presentación de la colitis ulcerosa (CU) pediátrica son similares a los del adulto. Por el contrario, en la enfermedad de Crohn (EC) pediátrica solo un 25 % se presenta en el debut con la tríada clásica de diarrea, dolor abdominal y pérdida de peso. Uno de los síntomas más frecuentes es el retraso de crecimiento y de desarrollo puberal de los pacientes, sobre todo en la EC. En un 80 % de los pacientes, se observa un retraso de crecimiento en el momento del diagnóstico y en un 20-40 % se aprecia disminución de la ganancia ponderal. Otra peculiaridad es la frecuente presentación de la enfermedad con alguna manifestación extraintestinal, sobre

todo en la EC (eritema nodoso, granuloma piogénico, uveítis, episcleritis, artritis o colangitis esclerosante primaria), e incluso antes de la aparición de los síntomas digestivos.

En el año 2005, se establecieron unas recomendaciones para el diagnóstico y unos criterios diagnósticos de EIIP que son los denominados «criterios de Oporto», y que se revisaron de nuevo en el 2014 (figura 1). Estos recomiendan la realización sistemática de colonoscopia completa con ileoscopia y endoscopia alta, con toma de biopsias múltiples en todos los trayectos explorados, y el estudio del intestino delgado o bien con resonancia intestinal o con cápsula endoscópica (ref. 2).

Se dispone de una clasificación fenotípica específica para la EIIP, derivada de la clasificación de Montreal utilizada en los adultos, que es la denominada clasificación de París (tabla 1).

Figura 1. Criterios de Oporto

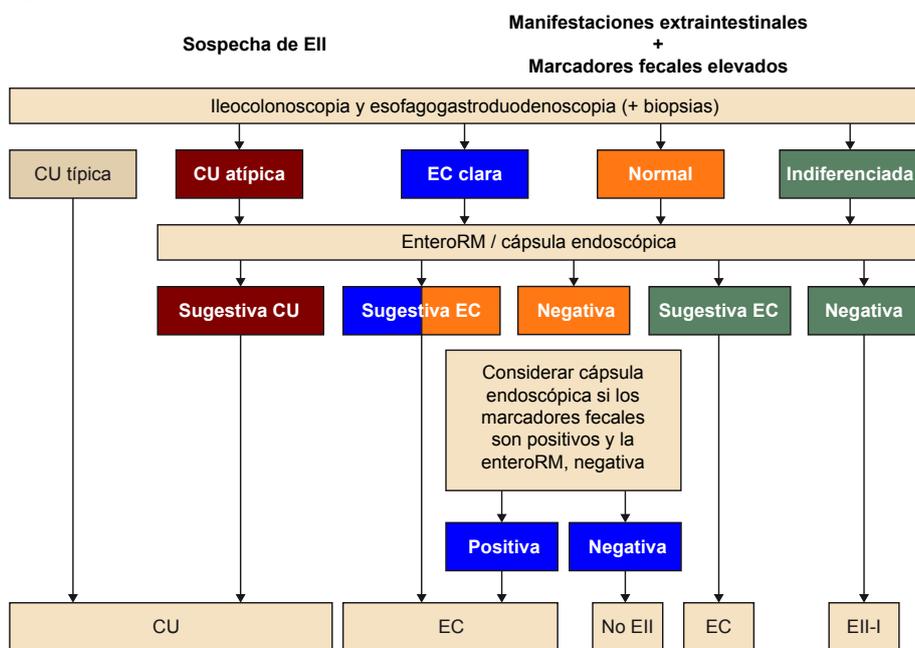


Tabla 1. Comparación de la clasificación de París de la EIIP pediátrica y de la clasificación de Montreal

Enfermedad de Crohn	París	Montreal
Edad en el diagnóstico	A1a: 0 a ≤10 años A1b: 10 a ≤17 años A2: 17-40 años A3: > 40 años	A1: 0-17 años A2: 17-40 años A3: > 40 años
Localización	L1: tercio distal íleon +/- ciego L2: colon L3: íleon-cólica L4a: afectación alta proximal a Treitz L4b: afectación alta distal a Treitz y proximal al tercio distal de íleon	L1: íleon terminal +/- ciego L2: colon L3: íleon-cólica L4: afectación alta de cualquier localización proximal a íleon terminal

Enfermedad de Crohn	París	Montreal
Patrón	B1: inflamatorio B2: estenosante B3: penetrante B2B3: coexistencia de dos patrones simultáneamente o en diferentes momentos evolutivos p: afectación perianal	B1: inflamatorio B2: estenosante B3: penetrante p: afectación perianal
Crecimiento	G0: no afectación G1: retraso en el crecimiento	

Colitis ulcerosa	París	Montreal
Extensión	E1: proctitis ulcerosa E2: colitis izquierda (distal al ángulo esplénico) E3: colitis extensa (distal al ángulo hepático) E4: pancolitis (proximal al ángulo hepático)	E1: proctitis ulcerosa E2: colitis izquierda (distal al ángulo esplénico) E3: colitis extensa (proximal al ángulo esplénico)
Gravedad	S0: no brote grave S1: brote grave (<i>Pediatric Ulcerative Colitis Index</i> ≥ 65)	S0: remisión clínica S1: actividad leve S2: actividad moderada S3: actividad grave

1.3. Diagnóstico diferencial de la EIIP

Tabla 2. Diagnóstico diferencial de la EIIP

Infecciones intestinales	<i>Campylobacter</i> Salmonela <i>Shigella</i> <i>Yersinia</i> Amebiasis Tuberculosis <i>Clostridium difficile</i> <i>Giardia lamblia</i>
Inmunodeficiencias primarias	Déficit selectivo de IgA agammaglobulinemia ligada al cromosoma X Inmunodeficiencia variable común Inmunodeficiencia combinada grave Glucogenosis Ib Enfermedad granulomatosa crónica
Vasculitis	Púrpura de Schönlein-Henoch Síndrome de Behçet Panarteritis nodosa Granulomatosis de Wegener Enfermedad de Churg-Strauss
Miscelánea	Alergia alimentaria Colitis alérgica Trastornos eosinofílicos primarios Enfermedad celíaca Linfoma intestinal Úlcera solitaria de recto Trastornos funcionales digestivos Hiperplasia linfoide benigna

1.4. Evaluación del paciente con EII pediátrica

En la valoración inicial, y durante el seguimiento del paciente con EIIP, hay que incluir:

- Evolución del peso y de la talla del paciente en los meses previos al diagnóstico y durante el seguimiento (cada 3 meses).
- Cálculo de la velocidad de crecimiento.
- Seguimiento del valor estándar de peso y de talla.
- Valoración semestral del desarrollo puberal (estadio de Tanner).
- Edad ósea y densitometría ósea.
- Calendario vacunal: revisión y actualización, si hace falta.

1.5. Valoración de la actividad de la EIIP

Los índices clínicos que se utilizan para evaluar la gravedad clínica de la EIIP son el PCDAI, para la EC, y el PUCAI, para la colitis ulcerosa, que son adaptaciones de los índices utilizados en la EII en adultos.

1.6. Aspectos particulares de la EII en pediatría

Aparte de los aspectos clínicos diferenciales, los pacientes con EIIP presentan unas características peculiares respecto a los adultos que hay que tener en cuenta en el manejo global del paciente:

- Predomina la EC respecto a la CU en edad pediátrica.
- Hay un predominio de formas extensas en la CU (pancolitis).
- La prevalencia de manifestaciones extraintestinales y la afectación del tracto gastrointestinal alto son más altas.
- Hay una mayor tasa de fracaso de los tratamientos farmacológicos y más necesidad de colectomía precoz.
- La enfermedad repercute negativamente en el crecimiento, desarrollo puberal, imagen corporal y autoconfianza.
- La nutrición enteral constituye el tratamiento de primera línea para inducir la remisión en la EC ileal de debut.
- Se hace un uso precoz de fármacos inmunosupresores o anti-TNF, evitando uso de corticoides (para evitar el efecto negativo en el crecimiento y en la densidad mineral ósea de estos últimos).
- La adherencia al tratamiento es un problema importante (especialmente en la adolescencia).
- Hay que recuperar y mantener un crecimiento adecuado y preservar el desarrollo puberal.
- Es necesario favorecer un correcto desarrollo psicosocial y madurativo.

Índices clínicos

Podéis encontrar los índices clínicos en: <http://gastro.cchmc.org/calculators/pcdai/> y <https://www.nature.com/articles/ajg2010481/tables/1>

1.7. Estrategia de tratamiento para la CU y la EC pediátrica

Los objetivos del tratamiento en la EIIP son los siguientes:

- 1) Conseguir la inducción y el mantenimiento de la remisión.
- 2) Recuperar y mantener un crecimiento adecuado.
- 3) Preservar el desarrollo puberal.
- 4) Minimizar los efectos secundarios de los fármacos a largo plazo.
- 5) Favorecer un correcto desarrollo psicosocial y madurativo.

El control de la enfermedad en las fases iniciales pretende disminuir al mínimo el riesgo de complicaciones y el impacto negativo de la enfermedad en el paciente. Esto lo conseguiremos instaurando tratamientos eficaces con pocos efectos adversos. El arsenal terapéutico que se tiene para el tratamiento de la EIIP es muy similar al de los adultos, debido, en parte, al hecho de que las pruebas aportadas por los ensayos clínicos en niños con EI son escasas. Por lo tanto, las decisiones terapéuticas se basan habitualmente en una extrapolación del manejo del paciente adulto, con la excepción de la nutrición enteral exclusiva, que se utiliza mucho y de manera casi exclusiva en la EIIP.

Los factores predictivos de peor pronóstico en la EIIP son los siguientes:

- Úlceras profundas en la endoscopia.
- Enfermedad extensa (panentérica).
- Marcado retraso en el crecimiento (z score $> -2,5$).
- Osteoporosis grave.
- Enfermedad penetrante o estenosante en el debut.
- Enfermedad perianal grave.

Estas son las estrategias terapéuticas dirigidas a controlar la enfermedad en la EIIP:

- Optimización de la nutrición enteral en brotes de EC ileal o ileocólica.
- Inicio de la inmunomodulación precoz, normalmente con azatioprina.
- Introducción también precoz del tratamiento biológico (infliximab, adalimumab) en la EC.
- Utilización de esteroides únicamente en casos excepcionales, como por ejemplo la CU grave.
- Uso de la cirugía **localizada** precoz en pacientes con EC crónicamente activa, pese al tratamiento médico optimizado.

2. Embarazo y lactancia

La EII se diagnostica fundamentalmente a adultos jóvenes en edad reproductiva. El resultado del embarazo y la posible toxicidad del tratamiento son motivos habituales de preocupación de los pacientes. La misma enfermedad, los fármacos y la cirugía utilizados pueden afectar a la fecundidad o el curso de un embarazo, y por este motivo hay que informar y aconsejar a los pacientes.

2.1. Herencia y EII

La etiopatogenia de la EII es multifactorial, pero de base poligénica; menos del 40 % de pacientes presentan alguno de los polimorfismos de riesgo descritos hasta ahora.

Se puede decir que se hereda cierta predisposición a sufrir la enfermedad, pero el componente genético no es el único determinante de riesgo para desarrollar la EII, y hay muchos factores ambientales (como por ejemplo, el tabaco), la mayoría todavía por determinar. Es importante que transmitamos que el riesgo de que un descendiente de un paciente con EII sufra la enfermedad es bajo. Ni la práctica de exploraciones digestivas ni los estudios genéticos permiten predecir este riesgo. Sí debemos tener un umbral de sospecha clínica más bajo en familiares de pacientes afectados de EII, caso en el que pediremos las exploraciones para descartar la enfermedad de manera precoz.

2.2. Fertilidad

Los pacientes con EII han demostrado tener las mismas tasas de fertilidad que la población general. Aun así, hay algunos factores que podrían influir negativamente en la fertilidad de estos pacientes, como por ejemplo:

- Voluntad de no tener hijos, influenciados por diferentes factores:
 - Los síntomas de la misma enfermedad.
 - La preocupación por transmitir la enfermedad a los hijos.
 - El miedo a efectos de la medicación en el embarazo o en el feto.
 - El efecto del embarazo en la EII (esta decisión se basa muchas veces en falsas creencias, y podemos disminuir su impacto proporcionando información actualizada, clara y detallada).
- Disfunción sexual. Habitualmente no es secundaria ni de complicaciones físicas de la enfermedad ni de efectos colaterales de los tratamientos empleados. Las causas más frecuentes son la depresión y la ansiedad, generalmente asociadas a distorsión de la imagen corporal (dificultad para mantener o ganar peso, ostomías, enfermedad perianal, manifestaciones cutá-

neas, efectos colaterales de los corticoides), reducción de la autoestima o la existencia de síntomas de la EII por una falta de control.

Estos son factores menos frecuentes:

- Que el proceso inflamatorio en el plano ileal o ileocólico en mujeres con EC activa, por proximidad al aparato reproductor, provoque adherencias tubáricas.
- La cirugía pelviana, tanto en hombres como en mujeres, se asocia a un mayor riesgo de infertilidad. En el hombre, la proctectomía puede producir disfunción eréctil por lesión de los nervios púnicos, por lo cual hay que informar al paciente antes de la cirugía. En la mujer, el riesgo es menor y proviene de la formación de adherencias que causan disfunción tubárica. La proctocolectomía total con creación de un reservorio se asocia a un mayor riesgo de infertilidad.
- El tratamiento con sulfasalazina en hombres puede provocar alteraciones en el semen (astenospermia y oligospermia) en el 60-80 % de los casos. Este efecto es reversible y desaparece después de unos dos meses de la suspensión del fármaco. Actualmente, es una causa extraña porque la sulfasalazina se usa poco, puesto que las mesalazinas tienen una eficacia similar y un mejor perfil de seguridad.
- El metotrexato está contraindicado por su teratogenicidad, y se tiene que suspender al menos 6 meses antes de la gestación en mujeres con deseo genésico. El riesgo de malformaciones graves si se produce un embarazo en una mujer tratada con metotrexato es prácticamente del 100 %, y se recomienda la interrupción electiva del embarazo. En hombres, el efecto negativo es más discutible, a pesar de que puede afectar a la gametogénesis y, raramente, producir impotencia.
- De manera independiente de los fármacos, en los hombres con EII también se han detectado alteraciones en la calidad del semen durante los periodos de actividad de la enfermedad, asociadas a un pobre estado nutricional y a déficits de zinc.

2.3. Planificación del embarazo

Estos son los puntos clave del embarazo en la EII:

- 1) Recomendaremos que el embarazo se planifique, eligiendo el momento en que la enfermedad esté en remisión, como mínimo unos 3-6 meses antes de la concepción.
- 2) Tenemos que intentar que la paciente entienda la importancia de mantener la enfermedad inactiva. Debemos poner énfasis en dos puntos: que la medicación es segura y que dejarla tiene un riesgo alto de brote asociado a complicaciones del embarazo.

Es imprescindible que la paciente no haya tomado, como mínimo los seis meses previos a la concepción, talidomida ni metotrexato por su teratogenicidad demostrada, ya que se trata de fármacos contraindicados. A pesar de que presentan un riesgo menor, el metronidazol y el ciprofloxacino también deberían evitarse de tres a seis meses antes. El resto de los fármacos utilizados en la EII (mesalazina, tiopurinas y agentes biológicos) son completamente seguros y se tendrían que mantener durante el embarazo. De los agentes biológicos, algunos grupos recomiendan su retirada en el tercer trimestre porque atraviesan la barrera placentaria, a pesar de que no se ha demostrado ningún efecto adverso. En todo caso, se aconseja diferir las vacunas con virus o bacterias vivas como mínimo seis meses en bebés que se expusieron a fármacos anti-TNF durante el tercer trimestre del embarazo.

Los esteroides se consideran seguros, pero su administración durante el primer trimestre se ha asociado a un discreto aumento del riesgo de malformaciones orofaciales (labio leporino, hendidura palatina). El uso de esteroides durante el embarazo aumenta el riesgo de complicaciones maternas, como por ejemplo la hipertensión arterial, la diabetes y la preeclampsia.

2.4. Aspectos importantes durante el embarazo

2.4.1. Efecto del embarazo en el curso de la EII

La evolución de la EII durante la gestación parece similar a la que presentaría fuera de la misma.

2.4.2. Influencia de la EII en el embarazo y en el feto

La actividad de la EII puede afectar negativamente al curso del embarazo; por este motivo, el mejor consejo es que el embarazo se planifique cuando la enfermedad está en remisión.

Se considera que si la mujer está en remisión de la EII en el momento de la concepción, es muy probable que la gestación se desarrolle sin complicaciones. Por el contrario, las pacientes con la enfermedad activa en el momento de la concepción, o durante el embarazo, tienen un mayor riesgo de presentar aborto espontáneo, parto prematuro y bajo peso del bebé. La influencia negativa en el desarrollo del feto que tiene la actividad de la EII mal controlada es muy superior a la que podrían tener los fármacos utilizados para su control.

2.4.3. Manejo del brote de actividad de EII durante el embarazo

La actividad de la EII durante el embarazo se tiene que tratar lo mejor posible, para inducir la remisión y evitar cualquier complicación del embarazo. Los fármacos habituales para tratar un brote, como por ejemplo la mesalazina, los esteroides, los agentes biológicos anti-TNF o incluso, los derivados calcineurínicos (la ciclosporina), son seguros durante el embarazo.

2.4.4. Pruebas diagnósticas durante el embarazo

- La ecografía y la resonancia magnética son seguras y se pueden hacer en cualquier momento de la gestación. La resonancia magnética es la técnica de imagen elegida en los tres trimestres. Sin embargo, el gadolinio es teratogénico en estudios con animales y, por lo tanto, habría que evitarlo durante el primer trimestre.
- Los estudios radiológicos con radiaciones ionizantes (radiografía simple, baritada y tomografía computada) están inicialmente contraindicados, a excepción de alguna situación de riesgo materno-fetal en la que sean necesarios para una decisión terapéutica (sospecha de complicación, como el megacolon tóxico o perforación). El riesgo de irradiación fetal, en general, es bajo, menos en el primer trimestre, y depende mucho de la técnica radiológica utilizada. El periodo de mayor riesgo es entre las semanas 10 y 17, momento en el que se está desarrollando el sistema nervioso central. A partir de la semana 25 de gestación, el riesgo de irradiación con una tomografía computarizada es mínimo para el feto.
- La colonoscopia es razonablemente segura y podría practicarse si hace falta para evaluar la actividad de la enfermedad. Si es posible, se diferirá al segundo trimestre de embarazo, a pesar de que en situaciones de placenta previa, ruptura de membranas, parto en curso y eclampsia estaría contraindicada.

2.4.5. Tratamiento farmacológico durante el embarazo

Las mujeres con EII inactiva tienen que continuar con el tratamiento habitual durante el embarazo, a excepción del metotrexato, que se tiene que retirar seis meses antes de la concepción, y durante el embarazo (tabla 3). En el caso de los fármacos anti-TNF, se recomienda la retirada al final del segundo trimestre, siempre que la enfermedad esté inactiva, porque atraviesan la barrera placentaria y pasan a la sangre del bebé. No queda claro que los niveles de TNF en sangre del bebé tengan relevancia clínica más allá de un dudoso riesgo de infección oportunista durante los primeros meses.

2.4.6. Tratamiento quirúrgico

Cualquier intervención quirúrgica durante el embarazo es un riesgo para el feto y un riesgo de aborto, y este riesgo es mayor cuanto menos avanzada esté la gestación. Sin embargo, ante determinadas complicaciones (perforación,

hemorragia masiva, obstrucción o absceso), la cirugía es inevitable y habrá que llevarla a cabo asumiendo los riesgos, independientemente del tiempo de gestación. En el resto de las situaciones, debemos ser todo lo conservadores que se pueda y atrasar la cirugía hasta después del parto, siempre que sea posible. Para evitar complicaciones postoperatorias como la dehiscencia de sutura, en especial en casos de afectación grave o peritonitis purulentas, se recomienda practicar una ostomía de protección siempre que se dude de la viabilidad de las suturas intraabdominales. Si la afectación intestinal es extensa y el feto es viable, se aconseja practicar primero una cesárea y después la cirugía. Cualquier decisión en este aspecto requiere un consenso entre el gastroenterólogo, el cirujano, el obstetra y, sobre todo, la paciente.

2.4.7. Parto

El parto puede producir complicaciones del suelo pélvico en cualquier mujer. Por este motivo, este aspecto se ha de tener especialmente en cuenta en mujeres con EC y enfermedad perianal, y en mujeres con CU portadoras de un reservorio.

En la EC, si hay enfermedad perianal activa, o historia previa de enfermedad perianal compleja, se recomienda cesárea preventiva para evitar una episiotomía que podría provocar fístulas posteriores en el plano de la incisión. Si la enfermedad perianal está inactiva, se puede intentar el parto vía vaginal, a criterio del ginecólogo.

En el caso de la CU, en la mayoría de las pacientes el parto podrá practicarse por vía vaginal normal. Sin embargo, en las pacientes portadoras de un reservorio ileoanal, la presión en el suelo pélvico puede suponer incontinencia nocturna. Por eso se suele optar por una cesárea programada, sobre todo en los casos en los que hay un periné cicatricial y rígido. En el caso de pacientes con ileostomía definitiva, y en el caso de anastomosis ileorrectal, el parto puede ser habitualmente por vía vaginal.

2.5. Lactancia

La lactancia materna no solo no afecta al curso de la EII, sino que es la nutrición ideal para el bebé, puesto que más allá de los beneficios conocidos, estudios recientes han demostrado el efecto protector de la lactancia sobre el riesgo de desarrollar EII. Aun así, antes de aconsejar lactancia materna, tenemos que valorar qué fármacos toma la madre. La mayoría de los fármacos utilizados en el tratamiento de la EII se detectan en la leche materna en menor o mayor cantidad. Los fármacos que no se recomiendan durante la lactancia son anti-diarreicos, antibióticos (como el metronidazol, rifaximina y las quinolonas), y están contraindicados la ciclosporina, el tacrolimús y el metotrexato. En la tabla 3 se muestra la seguridad de los diferentes fármacos utilizados en la EII durante la concepción, el embarazo y la lactancia.

Tabla 3. Seguridad de los fármacos utilizados en la EI en relación con la fertilidad, el embarazo y la lactancia

Fármaco	Categoría de la FDA	Fertilidad	Embarazo	Lactancia
Mesalazina	B	+	+	+
Sulfasalazina	B	-	+ (+ ac. fólico)	+ (+ ac. fólico)
Corticoides	C	+	+	+
Tiopurinas	D	+	+	+
Ciclosporina	C	(+)	(+)	(+)
Infliximab	B	+	+ (¿stop 3T?)	(+)
Adalimumab	B	+	+ (¿stop 3T?)	(+)
Certolizumab	B	+	+	+
Ciprofloxacino	C	+	! (evitar 1T)	-
Metronidazol	B	+	! (evitar 1T)	-
Metotrexato	X	-	-	-
Vedolizumab	B	+	+ (¿stop 3T?)	(+)
Ustekinumab	B	+	(+)	(+)

+ :seguro ; - :contraindicado; (+): probablemente seguro, pero hay pocas pruebas en pacientes con EI; (+)*, infliximab y adalimumab atraviesan la barrera placentaria en el tercer trimestre, y esto puede interferir en el sistema inmunitario durante como mínimo el primer año de vida (posible mayor riesgo de infecciones); T1, primer trimestre; T3 tercer trimestre.

2.6. Influencia del tratamiento recibido durante el embarazo en los bebés

Un aspecto que hay que tener en cuenta es el posible efecto de cualquier fármaco inmunosupresor tomado durante el embarazo en la salud del bebé, sobre todo en el desarrollo normal de su sistema inmunológico. Por este motivo, se recomienda evitar la administración de vacunas de virus vivos, como el rotavirus, BCG o la triple vírica, que tendrían que evitarse durante el primer año, a los hijos de madres expuestas a anti-TNF durante el embarazo.

La recomendación de no administrar anti-TNF en el tercer trimestre del embarazo aparece a raíz de un caso de infección diseminada después de la vacunación con BCG a un bebé expuesto *in utero* a anti-TNF. Si tenéis curiosidad, podéis acceder al caso en: <https://academic.oup.com/ecco-jcc/article/4/5/603/2366649>

Para resumir:

- La mayoría de las mujeres con EII tendrán un embarazo y un parto normales. Los riesgos potenciales son un parto pretérmino y bajo peso del bebé al nacer, sobre todo si la concepción se produce cuando la enfermedad está activa. Por eso se recomienda planificar el embarazo, intentando que la concepción tenga lugar en un periodo de remisión como mínimo de 3-6 meses.
- Se tiene que comunicar el embarazo al médico que controla la EII de la paciente y al ginecólogo. Las pacientes con EII moderada-grave bajo tratamiento inmunosupresor con esteroides o agentes biológicos, con enfermedad perianal activa o portadoras de un reservorio, deberían ser controladas en un centro terciario con obstetras con experiencia.
- La mayoría de los fármacos son seguros durante el embarazo y la lactancia. Algunos fármacos los tendremos que suspender 3-6 meses antes de la concepción, siempre bajo control médico. El metotrexato y la talidomida están contraindicados. Es importante mantener la EII inactiva durante el embarazo; por eso hay que actuar con rapidez y decisión.
- Es importante que aclaremos todas las dudas de la futura madre para decidir y planificar el embarazo con la mayor seguridad posible.

3. Enfermedad inflamatoria intestinal y cáncer

Los pacientes con EII tienen un mayor riesgo de desarrollar neoplasias, por dos motivos:

- Por la inflamación de la enfermedad en el plano intestinal.
- Por la inmunosupresión farmacológica que se utiliza en el control de la EII.

En este apartado, solo se tratan los aspectos relacionados con las neoplasias extraintestinales, puesto que la prevención, la vigilancia y el tratamiento de la displasia y el cáncer de colon se comentan en otro apartado de la asignatura.

3.1. Inflamación y cáncer

Los pacientes con CU y EC de colon tienen mayor riesgo de presentar cáncer colorrectal (CCR). La inflamación crónica de la mucosa del colon tiene un efecto carcinogénico. Este hecho, junto con una susceptibilidad genética y algún factor ambiental, incrementa el riesgo de cáncer de colon. Además, parece que la mortalidad por CCR en la EII es más elevada que en la población general. Sin embargo, el mejor control de la enfermedad, la monitorización de los pacientes y el uso generalizado de salicilatos y de inmunosupresores parece que han disminuido el riesgo en los últimos años, según los datos de algunos estudios recientes. Por lo tanto, si la actividad inflamatoria se controla de manera adecuada, se está previniendo el cáncer de colon asociado a la EII.

3.2. Tratamiento para la EII y cáncer

Los inmunomoduladores utilizados para el tratamiento de la EII (tiopurinas, metotrexato y agentes biológicos anti-TNF alfa) presentan un riesgo potencial de facilitar el desarrollo del cáncer por diferentes mecanismos: disminución de la inmunovigilancia, facilitar la acción de virus oncogénicos, y por alteración directa del ADN.

Los cánceres extraintestinales relacionados con el uso de los inmunosupresores descritos son los siguientes:

- Las enfermedades linfoproliferativas.
- El cáncer cutáneo (cáncer cutáneo no-melanoma y melanoma).
- El cáncer de cuello uterino.

De los fármacos inmunomoduladores utilizados en la EII, las tiopurinas son las que se han asociado a un mayor riesgo de neoplasia. Los agentes biológicos anti-TNF alfa se utilizan con frecuencia asociados a las tiopurinas, por lo cual es difícil conocer con exactitud el riesgo asociado de neoplasias únicamente por

los fármacos anti-TNF. Por último, el metotrexato es un inmunosupresor de segunda línea y se tienen pocos datos sobre el riesgo de neoplasia que genera en pacientes con EII.

3.3. Medidas preventivas

3.3.1. Linfomas

No hay ninguna manera de prevenir los linfomas. Los linfomas son más frecuentes en hombres y el riesgo aumenta con la edad. Por otro lado, la primoinfección por el virus de Epstein-Barr (VEB) en pacientes tratados con tiopurinas puede asociarse a procesos linfoproliferativos. Por eso se ha sugerido evitar el uso de tiopurinas en adultos jóvenes con serología del VEB negativa, y valorar retirar las tiopurinas en pacientes de edad avanzada.

3.3.2. Cáncer cutáneo

Como prevención del cáncer cutáneo, junto con la exploración cutánea anual, es importante recomendar protección solar durante toda la vida a los pacientes que sigan o hayan seguido durante más de seis meses tratamiento con tiopurinas.

3.3.3. Cáncer de cuello uterino

Para disminuir el riesgo de presentar un cáncer de cuello uterino, se recomienda que las pacientes que presenten displasia cervical abandonen el hábito tabáquico y eviten anticonceptivos orales durante un periodo prolongado. Los gastroenterólogos tendríamos que recomendar a las pacientes con EII hacerse los controles citológicos periódicos, y a las pacientes bajo tratamiento inmunomodulador (tanto si son tiopurinas, metotrexato o agentes biológicos) hacerse dos citologías el primer año y posteriormente de manera anual, así como la vacunación para el virus del papiloma.

3.4. Antecedente de neoplasia y tratamiento inmunomodulador

Pese a la falta de prueba firme, se aconseja evitar el uso de inmunomoduladores (tiopurinas y agentes biológicos) en pacientes con EII y antecedente de cáncer hasta pasados dos años (mínimo) o cinco años (siempre que sea posible) desde la finalización del tratamiento oncológico. Sin embargo, teniendo en cuenta datos de estudios retrospectivos y la experiencia en pacientes trasplantados, se pueden dar algunas recomendaciones adicionales:

- Mujeres con EII y cáncer de cuello uterino debidamente tratadas podrían iniciar tratamiento inmunomodulador.
- En pacientes con EII y cánceres invasivos, se recomienda esperar dos años para iniciar la inmunosupresión.

- Para los cánceres más agresivos y con más riesgo de recidiva (como por ejemplo los melanomas, cáncer de mama, sarcomas, cáncer del tracto urinario y mielomas), se recomienda iniciar la inmunosupresión después de cinco años del diagnóstico de la neoplasia.

En general, hay que individualizar el caso y comentarlo con los oncólogos.

4. Abreviaturas

CCR: cáncer colorrectal

CEP: colangitis esclerosante primaria

CU: colitis ulcerosa

EC: enfermedad de Crohn

EII: enfermedad inflamatoria intestinal

EIIp: enfermedad inflamatoria intestinal pediátrica

TNF: factor de necrosis tumoral

VEB: virus de Epstein-Barr

Bibliografía

Annese, V., Beaugerie, L., Egan, L., Biancone, L., Bolling, C., Brandts, C., et. al. (2015). European evidence-based consensus: Inflammatory bowel disease and malignancies. *Journal of Crohns and Colitis* , 9, 945-965.

Annese, V., Daperno, M., Rutter, M. D., Amiot, A., Bossuyt, P., East, J., et. al. (2013). On behalf of ECCO European evidence based consensus for endoscopy in inflammatory bowel disease. *Journal of Crohns and Colitis* , 7 (8), 982-1018.

Casanova, M. J., Chaparro, M., Domènech, E., et. al. (2013). Safety of thiopurines and anti-TNF- α drugs during pregnancy in patients with inflammatory bowel disease. *The American Journal of Gastroenterology* , 108 (6), 433-440.

Levine, A., Koletzko, S., Turner, D., et. al. (2014). ESPGHAN Revised Oporto Criteria diagnosis of Inflammatory Bowel Disease in children and adolescents. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* , 58 (2), 795-806.

Magro F., Gionchetti, P., Eliakim, R., Ardizzone, S., Armuzzi, A., Barreiro-de-Acosta, M., et. al. (2017). European Crohn's and Colitis Organisation. Third european evidence-based consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis part 3: special situations. *Journal of Crohns and Colitis* , 11 (7), 649-670.

Mahadevan, U., Martin, C., Dubinsky, M., et. al. (2014). Exposure to anti-TNF α therapy in the third trimester of pregnancy is not associated with increased adverse outcomes: results from the PIANO Registry. *Gastroenterology* , 146, 5, S-170, (5).

Ruemmele, F., Veres, G., Kolho, K. L., Griffiths, A., Levine, A., Escher, J. C., et. al. (2014). Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the Medical management of pediatric Crohn's disease. *Journal of Crohns and Colitis* , 8 (1), 1179-1207.

Turner, D., Levine, A., Escher, J. C., et. al. (2012). Management of pediatric ulcerative colitis: joint ECCO and ESPGHAN evidence-based consensus guidelines. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* , 55 (3), 340-61.

Van der Woude, C. J., Ardizzone, S., Bengtson, M. B., Fiorino, G., Fraser, G., Katsanos, K., et. al. (2015). The second european evidence-based consensus on reproduction and pregnancy in Inflammatory bowel disease. *Journal of Crohns and Colitis* , 4, 107-124.

