

Terapia biológica en pacientes embarazadas con enfermedad inflamatoria intestinal: una visión ampliada sobre su uso

Biological therapy in inflammatory bowel disease pregnant patients: An expanded view on its use

Señor Editor,

Las enfermedades inflamatorias intestinales (EII) se diagnostican principalmente en adolescentes y adultos jóvenes, afectando la etapa reproductiva de las personas. La educación durante el período preconcepcional, el lograr la remisión clínica y con biomarcadores (proteína C reactiva y calprotectina fecal) al momento de la gestación y durante ésta, sumado a una información clara y precisa sobre los diferentes fármacos utilizados para el tratamiento de la EII durante el embarazo y la lactancia son pilares fundamentales para un adecuado desarrollo de la gestación, término del embarazo y posterior estado de salud del recién nacido¹. Recientemente un estudio retrospectivo nacional de un único centro que incluyó 60 mujeres ≥ 18 años con EII que hayan quedado embarazadas o tenido un parto entre los años 2017-2020, confirma que el consejo preconcepcional, el control de la actividad y el mantenimiento de la remisión antes y durante el embarazo tienen un impacto en el desarrollo de este y del recién nacido².

En las últimas décadas el número de opciones terapéuticas, ya sea biológicos o moléculas pequeñas disponibles para el tratamiento de la EII ha aumentado, y los médicos deben tomar decisiones con respecto a qué fármaco indicar en función de las características de cada paciente, acercándose de esta manera a un tratamiento cada vez más personalizado. En este escenario, es lógico plantear que cada vez será mayor el número de pacientes que se encuentren en tratamiento con alguno de estos fármacos al momento de planificar la gestación o que requieran su uso durante el embarazo en caso de un brote de la enfermedad refractaria a terapias convencionales³. En este contexto, nuestro objetivo es entregar una visión actualizada sobre el uso de estas terapias durante el embarazo.

En relación a la terapia anti-TNF, la literatura respalda la seguridad de continuar su uso durante el embarazo. En el estudio nacional, 11 de las 60 pacientes recibieron terapia biológica anti-TNF (infliximab o adalimumab) en algún momento de su gestación; una de ellas incluso inició infliximab en la semana 10 de embarazo. Ninguna paciente desarrolló una complicación durante la gestación². Aunque una reciente revisión, en la cual nosotros participamos, señala que infliximab, adalimumab y golimumab, deberían ser suspendidos durante el 3er trimestre del embarazo según las semanas de gestación¹, un estudio de Mahadevan y cols. que incluyó 846 pacientes embarazadas en tratamiento

con anti-TNF (421 pacientes con infliximab, 279 con adalimumab, 135 con certolizumab pegol y 11 con golimumab) monoterapia o asociado a un inmunomodulador (tiopurínicos), demostró que estos biológicos no se asociaron a un aumento de los resultados adversos en el feto o en el recién nacido durante su primer año de vida⁴. Por lo tanto, parece prudente continuar la terapia anti-TNF durante todo el embarazo con el fin de mantener la remisión de la EII y con ello reducir los eventos adversos de la actividad inflamatoria durante el embarazo.

En muchos países, incluyendo Chile, los fármacos anti-TNF son los biológicos de primera elección en el manejo de la EII. Sin embargo, aproximadamente 30% de los pacientes no responden a esta estrategia (falta de respuesta primaria) y 25 a 40% de los que responden inicialmente pierden respuesta con el tiempo (pérdida de respuesta secundaria) o interrumpen el tratamiento debido a la presencia de eventos secundarios. Ustekinumab, un anticuerpo monoclonal contra la subunidad p40 de la interleukina-12 y 23, y vedolizumab, una anti-intergrina $\alpha 4\beta 7$, han demostrado ser efectivos en el manejo de la enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa moderada a grave, especialmente en pacientes refractarios a terapias convencionales incluyendo a los fármacos anti-TNF. Aunque en la revisión en esta *Revista* se menciona que no es posible dar una recomendación sobre el uso de estos dos fármacos durante el embarazo dado que los estudios son aún limitados¹, un estudio retrospectivo de Wils y cols. que incluyó 73 embarazos en 68 mujeres con EII en tratamiento con ustekinumab y vedolizumab, demostró que el riesgo de presentar algún evento adverso durante el embarazo o en el recién nacido, era similar al del grupo de mujeres con EII expuestas a algún biológico anti-TNF durante la gestación⁵. En espera de estudios prospectivos que confirmen estos resultados, parece prudente sugerir el uso de alguno de estos dos biológicos en el escenario de una mujer embarazada que presente un brote de su EII y tenga el antecedente de falta de respuesta primaria, pérdida de respuesta secundaria a algún anti-TNF o interrupción de este biológico por la presencia de un evento adverso.

Finalmente, tofacitinib es una molécula pequeña, administrada vía oral y de rápido inicio de acción que ha sido aprobada en el manejo de pacientes con colitis ulcerosa moderada a severa refractaria a los anti-TNF. Este fármaco actúa inhibiendo las Janus kinasas del tipo 3 y 1 y, en menor medida, del tipo 2 y la tirosin kinasa. Debido al riesgo de malformaciones a dosis supratrapéuticas en estudios con animales, tofacitinib debe ser suspendido una semana previo al deseo de embarazo¹ y su uso no debe ser recomendado durante el primer trimestre de la gestación⁶.

En conclusión, siendo la actividad inflamatoria intestinal el factor más importante para el éxito del em-

barazo, en el escenario de un brote de la enfermedad refractario a las terapias convencionales parece razonable sugerir el inicio y mantenimiento de la terapia biológica anti-TNF, vedolizumab y ustekinumab durante toda la gestación. Estudios prospectivos a futuro, definirán si esta estrategia deba ser modificada.

Rodrigo Quera¹, Paulina Núñez F.^{1,2}, Lilian Flores^{1,a}
*Programa Enfermedad Inflamatoria Intestinal,
 Sección de Gastroenterología, Departamento de
 Medicina Interna, Clínica Universidad de los Andes.
 Santiago, Chile.*

²*Servicio de Gastroenterología, Departamento de
 Gastroenterología, Hospital San Juan de Dios.*

Santiago, Chile.

^a*Enfermera.*

Referencias

1. Núñez P, Ibáñez P, Pizarro G, Sepúlveda E, Quera R. Embarazo en enfermedad inflamatoria intestinal: no solo 9 meses de cuidado. *Rev Med Chile* 2020; 148: 1806-12.
2. Núñez P, Quera R, Sepúlveda E, Simian D, Pizarro G, Lubascher J, et al. Embarazo en enfermedad inflamatoria

intestinal: experiencia en una cohorte chilena. *Gastroenterol Hepatol* 2021; 44: 277-85.

3. Bröms G, Friedman S, Kim SC, Wood ME, Hernández-Díaz S, Brill G, et al. The patterns of use of medications for Inflammatory Bowel Disease during pregnancy in the US and Sweden are changing. *Inflamm Bowel Dis* 2020; Nov 18.
4. Mahadevan U, Long MD, Kane SV, Roy A, Dubinsky MC, Sands B, et al. Pregnancy and neonatal outcomes after fetal Exposure to biologics and thiopurines among women with Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology* 2021; 160: 1131-9.
5. Wils P, Seksik P, Stefanescu C, Nancey S, Alez M, Pineton de Chambrun G, et al. Safety of ustekinumab or vedolizumab in pregnant inflammatory bowel disease patients: a multicentre cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2021; 53: 460-70.
6. Agrawal M, Kim ES, Colombel JF. JAK inhibitors safety in ulcerative colitis. Practical implications. *J Crohns Colitis* 2020; 14 (suppl 2): S755-60.

Correspondencia a:

Dra. Paulina Núñez

Clínica Universidad de los Andes. Avenida Plaza 2501, Las Condes.

Santiago, Chile.

pnunez@clinicauandes.cl