

Abordaje terapéutico de la enfermedad de Crohn en embarazo y obesidad

BRICEÑO CASADO MP¹, GIL-SIERRA MD²

1 Servicio de Farmacia. Hospital General Nuestra Señora del Prado. Talavera de la Reina. Toledo (España)

2 Servicio de Farmacia. Hospital Doctor José Molina Orosa. Arrecife. Las Palmas (España)

Fecha de recepción: 24/03/2021 - Fecha de aceptación: 21/04/2021

RESUMEN

La enfermedad de Crohn (EC) es una enfermedad inflamatoria intestinal (EII) que afecta a cualquier parte del tracto gastrointestinal, en forma de brotes y recaídas. Ustekinumab es un anticuerpo monoclonal inhibidor de interleukinas IL-12/23 autorizado para el tratamiento de la EC moderada/grave. Existe un número cada vez mayor de pacientes obesos con EII, que se asocia con peor respuesta al tratamiento biológico, mayor riesgo de recaídas y complejidad en el tratamiento quirúrgico. La cirugía bariátrica, tratamiento eficaz de la obesidad grave que mejora las comorbilidades asociadas, se relaciona con un riesgo elevado en pacientes con EII. El tratamiento de la EII en

embarazadas también supone un desafío, que requiere un enfoque multidisciplinar y un control óptimo de la enfermedad tanto antes como durante el embarazo. La ficha técnica de ustekinumab describe datos insuficientes de seguridad durante el embarazo y recomienda evitar su utilización. Este caso clínico aborda el tratamiento de la EC en una paciente obesa y embarazada, dos situaciones especiales en las que el balance beneficio-riesgo resulta fundamental en la toma de decisiones terapéuticas y respecto a las que hace falta un mayor desarrollo de evidencia científica. De los tratamientos biológicos recibidos por la paciente, ustekinumab consiguió mejor respuesta y control de los síntomas de forma segura.

Palabras clave: **Enfermedad de Crohn, embarazo, obesidad, ustekinumab.**

Therapeutic management of Crohn's disease in pregnancy and obesity

SUMMARY

Crohn's disease (CD) is an inflammatory bowel disease (IBD) that affects any part of gastrointestinal tract, in the form of acute events and relapses. Ustekinumab is an interleukin IL-12/23 inhibitor monoclonal antibody authorised for the treatment of moderate-severe CD. There is an increasing number of obese patients with IBD, which is associated with worse res-

ponse to biologic therapy, increased risk of relapse and complexity of surgical treatment. Bariatric surgery –an effective treatment for severe obesity that improves associated comorbidities– is related with high risk in patients with IBD. Treatment of IBD in pregnant women is also a challenge, requiring a multidisciplinary management and optimal disease management both before and

during pregnancy. The label for ustekinumab describes insufficient data of safety during pregnancy and recommends to avoid its use. This case describes the treatment of CD in an obese and pregnant patient, two special situations in which the benefit-risk balance is essential in therapeutic decision-making and for which further development of scientific evidence is needed. About biologic treatments received by the patient, ustekinumab safely achieved better response and symptom control.

Key words: **Crohn's disease, pregnancy, obesity, ustekinumab.**

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Crohn (EC) es una enfermedad inflamatoria intestinal (EII) que afecta a cualquier parte del tracto gastrointestinal en forma de brotes y recaídas, teniendo el sistema inmunitario un papel clave¹. Los síntomas más comunes son: diarrea sanguinolenta, dolor abdominal y urgencia defecatoria. Para su tratamiento se utilizan 5-aminosalicilatos, corticoides e inmunomoduladores. Recientemente se han desarrollado anticuerpos monoclonales para pacientes refractarios o intolerantes al tratamiento convencional. Recientemente, ustekinumab –inhibidor de interleukinas IL-12/23– ha recibido aprobación por la Agencia Europea del Medicamento para tratar la EC mode-

rada-grave². La cirugía puede ser necesaria en pacientes refractarios al tratamiento farmacológico o con complicaciones, como estenosis fibróticas y fistulas¹.

Existe un número cada vez mayor de pacientes obesos con EII³. La obesidad se asocia a mayor dificultad para alcanzar remisión, mayor riesgo de recaída y complejidad en el tratamiento quirúrgico. También se asocia con respuesta inferior a tratamientos biológicos, debido a las alteraciones farmacocinéticas e inflamación crónica mediada por la obesidad⁴. La cirugía bariátrica, tratamiento eficaz de la obesidad grave que mejora las comorbilidades asociadas, se relaciona con riesgo elevado en pacientes con EII⁵.

El tratamiento de la EI en embarazadas también supone un desafío, ya que requiere un enfoque multidisciplinar y un control óptimo de la enfermedad tanto antes como durante el embarazo. Muchos tratamientos para la EI, excepto algunos como metotrexato, se consideran seguros durante la concepción, embarazo y lactancia^{4,6}. La ficha técnica de ustekinumab describe datos insuficientes de seguridad durante el embarazo y recomienda evitar su utilización⁷. No obstante, existen casos que describen su uso seguro en embarazadas con mantenimiento de la remisión de la EC⁸.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Mujer de 41 años diagnosticada en 2003 de EC. Principales antecedentes personales: obesidad, asma y síndrome de apnea-hipopnea del sueño (SAHS) severo. Inicialmente tratada con mesalazina y corticoides, presentando intolerancia e ineficacia. Posteriormente se asoció azatioprina sin resultados óptimos, por lo que en 2008 se inició infliximab con buena respuesta inicial.

En 2010 la paciente quedó embarazada, y suspendió todo el tratamiento. Tras el parto se reanudó de nuevo, presentando reacción alérgica a infliximab que obligó a su suspensión, iniciando adalimumab y manteniendo azatioprina. La respuesta inicial fue modesta, presentando numerosas deposiciones líquidas sanguinolentas y dolor abdominal, por lo que 6 meses después se intensificó a administración semanal. Esta intensificación se mantuvo durante 23 meses, con desescalada de dosis posterior, consiguiéndose una respuesta moderada. Progresivamente, se observó aumento de calprotectina y empeoramiento de la sintomatología intestinal, con 4 visitas a Urgencias e ingreso hospitalario. Se decide nuevamente intensificar adalimumab a pauta semanal, observándose mejoría parcial, pero con posterior pérdida de respuesta.

Se cambió entonces el tratamiento biológico a ustekinumab, manteniéndose la azatioprina. Se observó mejoría significativa de la sintomatología en cuanto al número de deposiciones, continencia, dolor abdominal, y reducción de valores de calprotectina. Transcurridos 8 meses del inicio de ustekinumab, la paciente notificó encontrarse en gestación de 6 semanas. Tanto por la EC como por la obesidad, su embarazo se consideró de alto riesgo. Tras valoración conjunta por los Servicios de Digestivo, Ginecología y Farmacia de los riesgos y beneficios, consensuándolo con la paciente, se decidió suspender temporalmente ustekinumab, manteniéndose azatioprina y añadiendo prednisona. El parto se produjo sin complicaciones, dando a luz a un niño sano. Debido al empeoramiento progresivo de la sintomatología intestinal durante el embarazo se decidió reiniciar ustekinumab tras el parto, lo que conllevó una clara mejoría clínica.

Paralelamente la paciente también estaba en seguimiento por Servicio de Neumología debido al asma y SAHS severo diagnosticados. Se le indicó la necesidad de pérdida de peso y recomendación de realización de cirugía bariátrica, que en principio fue desestimada por la paciente.

DISCUSIÓN

Este caso clínico presenta el abordaje terapéutico de la EC en una paciente obesa, embarazada en dos ocasiones. En el primer embarazo, se suspendió tanto el tratamiento biológico como el inmunosupresor, mientras que en el segundo solo se interrumpió ustekinumab en la sexta semana de gestación. En ambos casos el resultado fue un embarazo a término sin complicaciones. El tratamiento de la EC en embarazadas requiere un abordaje multidisciplinar para conseguir un control óptimo de la enfermedad durante todo el proceso. También deben con-

siderarse el alto riesgo de recaída de la EI y consecuencias para el feto, como bajo peso o parto prematuro, así como el mayor riesgo de hemorragia pre-parto, desprendimiento de placenta y cesárea⁴. La mayoría de tratamientos biológicos, incluido ustekinumab, se clasifican en la categoría B de la FDA, y la ficha técnica recomienda evitar su utilización⁷. Sin embargo existen pocos estudios sobre su seguridad en el embarazo. No obstante, algunos casos clínicos reflejan un uso seguro de ustekinumab perinatal, sin aparentes consecuencias negativas para el neonato⁸. Serían necesarios nuevos estudios que aporten más información al respecto.

Asimismo, la obesidad de nuestra paciente supone mayor riesgo para el embarazo y una complicación para su EC, ya que se asocia a mayor dificultad para alcanzar la remisión clínica y mayor riesgo de recaída. La obesidad se relaciona con respuesta inferior a tratamientos biológicos, especialmente anti-TNF-alfa⁹. Esto pudo observarse en nuestro caso, ya que la paciente presentó numerosas recaídas a pesar del tratamiento con adalimumab, siendo necesaria la intensificación y posterior cambio a ustekinumab. Aunque la cirugía bariátrica se considera un tratamiento eficaz para la obesidad grave, puede suponer mayor riesgo en pacientes con EI⁵. Otros estudios afirman que es relativamente segura, y debe realizarse para reducir las comorbilidades¹⁰. Por ello, serían necesarios más estudios confirmatorios. De nuevo el balance beneficio-riesgo resulta fundamental en la toma de decisiones. En este caso, a la paciente se le propuso dicha cirugía para mejorar las comorbilidades respiratorias, si bien no llegó a realizarse hasta el momento de elaboración de este artículo.

De los tratamientos recibidos por la paciente, ustekinumab consiguió mejor respuesta y control de los síntomas. A pesar de ser interrumpido durante el periodo de gestación, pudo reintroducirse posteriormente sin complicaciones, manteniéndose la mejoría clínica conseguida inicialmente.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Baumgart DC, Sandborn WJ. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies. *Lancet*. 2007;369(9573):1641-57.
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de Ustekinumab (Stelara®) en enfermedad de Crohn. 2017 [consultado 18/09/2020] Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamento-s/usoHumano/informesPublicos/docs/IPT-ustekinumab-Stelara-E-Crohn.pdf?x18703>.
- Sicilia B, Vicente R, Gomollón F. Enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa: discusión de la epidemiología clásica. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2009;39:135-45.
- Singh S, Picardo S, Seow CH. Management of inflammatory bowel diseases in special populations: obese, old, or obstetric. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(6):1367-80.
- Garg R, Mohan BP, Ponnada S, Singh A, Aminian A, Regueiro M, et al. Safety and efficacy of bariatric surgery in inflammatory bowel disease patients: a systematic review and meta-analysis. *Obes Surg*. 2020;30(10):3872-3883.
- Nielsen OH, Gubatan JM, Juhl CB, Streett SE, Maxwell C. Biologics for inflammatory bowel disease and their safety in pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020; S1542-3565(20)31281-7.
- Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Ficha técnica Stelara 130 mg concentrado para solución para perfusión. 2020 [consultado 18/09/2020]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/108494004/FT_108494004.pdf.
- Cortes X, Borrás-Blasco J, Antequera B, Fernandez-Martinez S, Casterá E, Martín S, et al. Ustekinumab therapy for Crohn's disease during pregnancy: a case report and review of the literature. *J Clin Pharm Ther*. 2017;42(2):234-6.
- Shan J, Zhang J. Impact of obesity on the efficacy of different biologic agents in inflammatory diseases: A systematic review and meta-analysis. *Joint Bone Spine*. 2019;86(2):173-183.
- Aziz M, Haghbin H, Sharma S, Fatima R, Ishtiaq R, Chandan S, et al. Safety of bariatric surgery in patients with inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis. *Clin Obes*. 2020. 10(6):e12405.

