

TEMA 11. FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL (EII)

Eva Iglesias Flores, Luis Vida Pérez

Unidad de Aparato Digestivo. Unidad Clínica de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba.

Genética y herencia

En la génesis de la EII existe un componente genético individual sobre el que actuarán factores ambientales no bien conocidos, necesarios para la aparición de la enfermedad. Un complejo patrón de herencia poligénica no mendeliana es probablemente responsable, en gran medida, del desarrollo de la EII. Estudios epidemiológicos ponen de manifiesto que el factor de riesgo más importante para padecer una EII, especialmente en el caso de la enfermedad de Crohn (EC) es la historia familiar. Los estudios en gemelos también lo confirman; en el caso de la EC, la tasa de concordancia en gemelos monocigotos es casi del 50%¹. Los futuros padres deben conocer que, aunque no es una enfermedad "hereditaria" en sentido estricto, cuando uno de ellos tiene una EII es más probable que su hijo la padezca: en el caso de que el progenitor tenga una EC, el riesgo de tener un hijo con EII es del 5%, cifra que desciende al 1.6% en el caso de la CU y, si ambos padres tienen una EII, el riesgo es del 15-30%².

Fertilidad

La infertilidad se define como una capacidad disminuida o una incapacidad de concebir y tener descendencia. También como el fracaso de concebir tras un año de relaciones sexuales regulares sin anticonceptivos. Se considera que, tanto los varones como las mujeres con una EII, tienen la misma fertilidad que la población general³, aunque en algunas situaciones puede estar disminuida. Como resulta lógico, durante los periodos de actividad de la enfermedad, la fertilidad "se reduce", en gran medida por disminución de la libido y por decisión del paciente.

La calidad del semen es un indicador sustitutivo de la fertilidad. En una serie de casos se ha constatado una tasa de oligospermia del 46 % y una disminución de la motilidad espermatozoidea en varones con EC⁴. Las anomalías en la calidad del semen en la EC se han asociado con la actividad

de la enfermedad, un estado nutricional deficitario y las deficiencias de Zinc⁴⁻⁶, lo que sugiere que, para la salud del espermatozoide y, por ende, de la concepción, el paciente debe encontrarse en remisión, y con buen estado nutricional. Por ello, resulta beneficioso continuar con la medicación durante la concepción, siempre que la propia medicación no influya en la fertilidad o el embarazo. Las situaciones concretas en las que puede aparecer disminución de la fertilidad son:

1. Mujeres con EC, especialmente ileal o ileocólica, en las que el proceso inflamatorio afecte al aparato reproductor (habitualmente ovario o trompa del lado derecho, por proximidad del íleon terminal), o con enfermedad perianal suficientemente grave como para interferir con las relaciones sexuales.

2. Varones en tratamiento con sulfasalazina. Este fármaco produce alteración en el semen (oligo-astenospermia, además de cambios morfológicos de los espermatozoides) en el 60-80% de los pacientes. Su efecto es reversible y desaparece tras unos 2 meses de la retirada del fármaco. La utilización de los nuevos salicilatos (mesalazina en sus diferentes formulaciones) carece de este efecto adverso. Recientemente se ha observado que el infliximab produce ciertas alteraciones en la calidad del semen de los varones tras la infusión, pero desconocemos si tiene implicaciones en su fertilidad⁷. Ninguno de los fármacos empleados en el tratamiento de la EII tiene efectos negativos sobre la fertilidad femenina, incluidos los salicilatos.

3. Infertilidad tras cirugía. En el caso de la mujer, es especialmente relevante la disminución de la fertilidad observada tras la colectomía total con formación de reservorio. Datos recientes muestran que, tras esta cirugía, la tasa de fertilidad en la mujer puede descender hasta en un 80%^{8,9}. Teóricamente, es posible que cualquier intervención comporte la formación de adherencias que puedan interferir en la función tubárica y provocar por tanto infertilidad. En el caso del varón, tras la cirugía pélvica pueden aparecer alteraciones tanto en

la erección como en la eyaculación, debido a lesión de los nervios pudendos.

Embarazo

Previo al embarazo: consideraciones del tratamiento

Con la paciente en remisión, una vez que la pareja decide tener hijos, es imprescindible retirar aquellos fármacos con potencial teratogénico. Se retirará 6 meses antes el metotrexato y, aunque con menor riesgo, el metronidazol y el ciprofloxacino también se suspenderán desde 3-6 meses antes. Si es el varón el afecto de la EII también es necesario suspender entre 3 y 6 meses antes el tratamiento con metotrexato. En el caso de la azatioprina los datos son escasos y en cierta medida contradictorios. Si bien algunas series cortas sugieren que su toma por el varón en el momento de la concepción podría tener cierto potencial teratogénico, no se confirma en la serie más larga publicada¹⁰. En cuanto al infliximab, un estudio reciente, con muy pocos pacientes, sugiere que su administración podría afectar la calidad del semen (movilidad y forma de los espermatozoides) pero los datos son todavía limitados y parece que es seguro y no sería necesario suspenderlo en aquellas situaciones en las que su indicación ha sido firme, no habiéndose demostrado su potencial teratogénico¹¹.

Influencia del embarazo sobre la EII

El curso de la EII, tanto en el caso de la CU como en la EC, se correlaciona directa y estrechamente con la actividad de aquella en el momento de la concepción. En general, la probabilidad de que se agudice una EII en mujeres durante el embarazo es la misma que en las no embarazadas. Nielsen y cols. encontraron una tasa de exacerbación de la CU del 34% al año durante el embarazo en embarazadas, frente al 32% en no embarazadas¹². Algo similar se ha observado en mujeres con EC¹³.

Influencia de la EII sobre el embarazo

Aunque la impresión general, basada en varios estudios poblacionales, ha sido que la EII no suponía un incremento significativo del riesgo de problemas materno-fetales durante la gestación (aborto espontáneo, feto nacido muerto o malformaciones) algunos datos recientes lo ponen en entredicho¹⁴. Así, un amplio estudio sueco demostró un aumento en la tasa de partos pretérmino y recién nacidos de bajo peso en gestantes con EII, si bien no evidenció incremento en la tasa de malformaciones ni de recién nacidos muertos¹⁵. Un reciente metanálisis de los trabajos más importantes publicados viene a confirmar estos datos, evidenciando un aumento en las tasas de partos pretérmino y recién nacidos de bajo peso e incluso sugiere cierto incremento en el riesgo de malformaciones¹⁵. Es muy probable que sólo sea así en pacientes con enfermedad activa y mal controlada durante la gestación, lo

que recalca la importancia de planificar el embarazo en estas mujeres y tratar de forma rápida y adecuada los brotes, ya que es mucho más peligroso para el feto la enfermedad mal controlada que los posibles efectos secundarios de los tratamientos.

Tratamiento farmacológico

La actividad de la enfermedad es más peligrosa para el feto que los tratamientos utilizados, muchos de los cuales pasan la barrera placentaria y acceden al embrión/feto (**tablas 1 y 2**). La vía tópica implica menor absorción de los fármacos, lo que minimizará los riesgos y puede ser empleada con seguridad, estando contraindicada en caso de amenaza de aborto o parto prematuro. Los fármacos a considerar son:

Salicilatos: existen dos tipos esenciales:

Salazopirina: la gran experiencia acumulada de más de 50 años establece su seguridad durante la gestación. Es importante insistir en que las embarazadas en tratamiento con salazopirina deben tomar 2 mg/día de ácido fólico para evitar su déficit, consecuencia de la inhibición competitiva de la folato-conjugasa, lo que puede impedir el adecuado desarrollo del tubo neural fetal.

Mesalazina: es también segura durante el embarazo¹⁶. En todos los estudios presentados sólo se ha comunicado un único caso de nefritis intersticial en el recién nacido de una madre tratada con mesalazina¹⁷.

Corticoides: los riesgos del uso de corticoides durante el embarazo son pequeños. La experiencia acumulada, tanto en mujeres con EII como en otras muchas enfermedades en las que se necesita el uso de esteroides, demuestra que son seguros durante la gestación¹⁸. Atravesan la barrera placentaria, pero la concentración que alcanzan en sangre fetal varía mucho según el corticoide empleado¹⁹. Con la prednisona, la concentración fetal sólo será un 10% de la alcanzada en la madre, lo que impide el desarrollo de insuficiencia suprarrenal en el recién nacido. Otro aspecto diferente, pero muy importante, son los efectos secundarios generales de los esteroides y especialmente algunos más frecuentes durante el embarazo. Así, la madre que siga tratamiento con estos fármacos, deberá ser controlada de forma más estrecha de lo habitual para detectar la aparición de hipertensión arterial y diabetes gestacional.

Antibióticos los más empleados son el Metronidazol y el Ciprofloxacino: Metronidazol: aunque se han publicado casos aislados de malformaciones fetales con este fármaco utilizado el primer trimestre del embarazo, 2 amplios metanálisis en embarazadas, e incluso un estudio prospectivo, no han encontrado relación entre su uso y la aparición de defectos en el feto²⁰⁻²². Estos datos provienen básicamente de trabajos en los que el fármaco se emplea para tratar candidiasis vaginales en la gestación y por tanto se refieren a su uso durante cortos periodos de tiempo. Los datos sobre su utilización más prolongada, si bien no demuestran efectos adversos relevantes en el feto, son muy limitados, Por lo tanto, se considera

Tabla I. Categorías de la Food and Drug Administration (FDA) para el uso de fármacos durante el embarazo

Categoría FDA	Definición
A	Estudios controlados en hombres y mujeres no han demostrado riesgos durante el primer trimestre y la posibilidad de efectos nocivos para el feto es remota.
B	Ninguno de los estudios animales ha demostrado un riesgo para el feto, pero no se dispone de estudios controlados en mujeres embarazadas, o los estudios animales han demostrado un efecto adverso que no se ha podido confirmar en los estudios controlados en mujeres durante el primer trimestre del embarazo.
C	No se han efectuado estudios controlados en humanos y los estudios animales han demostrado acontecimientos adversos, o no se dispone de estudios en humanos o animales; administración en caso de que los posibles beneficios superen los posibles riesgos.
D	Se dispone de indicios positivos de riesgo fetal, pero los beneficios pueden superar el riesgo, en caso de enfermedad grave o con riesgo de muerte.
X	Los estudios animales o en humanos han demostrado anomalías fetales; contraindicación del fármaco.

seguro su empleo en tandas cortas durante el embarazo.

Ciprofloxacino: basado en la evidencia disponible, se considera que su uso durante períodos cortos y fuera del primer trimestre no implica un incremento del riesgo de malformaciones fetales. No obstante, teóricamente, tiene capacidad potencial de interferir con la formación del esqueleto fetal y se ha observado un aumento en la tasa de abortos terapéuticos²³.

Inmunomoduladores: debemos considerar los siguientes:

Azatioprina y mercaptopurina: su utilización ha sido controvertida en la gestación durante mucho tiempo. Este “miedo” procede de estudios en animales que demuestran efectos teratogénicos. Esto, junto con la conocida variación interindividual de su metabolismo, eficacia y efectos secundarios, sugiere que los datos no son extrapolables al ser humano. Además, aunque la azatioprina atraviesa la placenta, el hígado fetal carece de las enzimas necesarias para la formación de los metabolitos activos. Hay amplia experiencia con el uso de estos fármacos en gestantes, en caso del trasplante, enfermedades reumáticas y también en la EII, que nos muestra su seguridad utilizados antes y durante el embarazo¹⁰. Con todas estas premisas, si una paciente en tratamiento con azatioprina o mercaptopurina se queda embarazada, no debemos aconsejar su retirada.

Metotrexato: su utilización está absolutamente contraindicada durante y antes del embarazo. Tanto los datos proce-

denes de estudios animales, como los casos publicados en humanos, demuestran su poder altamente teratogénico (especialmente alteraciones en el desarrollo del tubo neural por su inhibición de la dihidrofolato reductasa) y abortivo²⁴. Las pacientes que lo toman deben adoptar medidas de anticoncepción eficaz.

Ciclosporina: si bien disponemos de escasa información sobre su empleo en el embarazo, parece un fármaco relativamente seguro y de hecho no está formalmente contraindicado. Dado su mecanismo de acción, teóricamente, su potencial lesivo sobre el feto debería ser menor que el de otros inmunomoduladores y, de hecho, en pacientes con otras patologías y en los casos con EII en los que se ha utilizado parece bastante segura^{25,26}.

Terapias Biológicas:

Infliximab: Recientemente se han publicado dos trabajos de especial relevancia; el primero de ellos incluye 146 gestantes de las que 131 tuvieron exposición directa a infliximab durante o inmediatamente antes y no se observó ningún incremento en los problemas maternofetales en estas pacientes²⁷. El segundo trabajo analiza el tratamiento con infliximab en 10 mujeres que lo reciben durante la gestación y no se produjo ninguna malformación fetal, aunque sí 1 caso de bajo peso al nacer y 3 partos prematuros, quizá explicables por actividad de la EC²⁸. Además de estos dos trabajos, hay también otros datos relevantes. Así, la base TREAT (registro de efectos secundarios de IFX) incluye 66 embarazos, 36 de los cuales tuvieron exposición previa a infliximab, sin encontrar

Tabla II. Fármacos utilizados en el tratamiento de la EII

Fármaco	Categoría FDA	Recomendaciones para el embarazo	Lactancia
Adalimumab	B	Datos humanos limitados escaso riesgo	Ausencia de datos en humanos: probablemente compatible
Alendronato	C	Datos humanos limitados: datos animales sugieren riesgo.	Ausencia de datos en humanos: probablemente compatible
Azatioprina/ 6-mercaptopurina	D	Datos en EII, bibliografía de trasplante sugiere escaso riesgo	Ausencia de datos en humanos: posible toxicidad
Balsalazida	B	Escaso riesgo	Ausencia de datos en humanos: posible diarrea
Budesonida	C	Datos con fármaco inhalado dieron escaso riesgo. Ausencia de datos en humanos para fármaco oral	Ausencia de datos en humanos
Ciprofloxacino	C	Evitar: posible toxicidad para cartílago	Datos humanos limitados: probablemente compatible
Corticosteroides	C	Escaso riesgo: posible riesgo reducido de hendidura palatal, Insuficiencia suprarrenal, rotura prematura de membranas	Compatible
Ciclosporina	C	Escaso riesgo	Datos humanos limitados: posible toxicidad
Infliximab	B	Escaso riesgo: datos humanos limitados	Datos humanos limitados: probablemente compatible
Mesalazina	E	Escaso riesgo	Datos humanos limitados: posible diarrea
Metotrexato	X	Contraindicado: teratogénico	Contraindicado
Metronidazol	B	Eficacia limitada en EII; debe evitarse en el primer trimestre	Datos humanos limitados: posible toxicidad
Rifaximina	C	teratógeno animal. Ausencia de datos en humanos	Seguridad desconocida
Sulfasalazina	B	Escaso riesgo. Dar folatos 2 mg al día	Datos humanos limitados: posible diarrea
Tacrolimus	C	Escaso riesgo	Datos humanos limitados: posible toxicidad
Talidomida	X	Contraindicado: teratogénico	Ausencia de datos en humanos: posible toxicidad

diferencias en las pacientes tratadas y no tratadas con dicho fármaco²⁹. Con todos estos datos debemos concluir que en aquellas pacientes en las que es necesario su uso, bien para inducir la remisión, bien para mantenerla, puede utilizarse. No obstante, una vez más debemos informar adecuadamente a la paciente sobre las alternativas, si las hay, y sobre sus ries-

gos.

Adalimumab: Disponemos de escasa información sobre el uso de otras terapias biológicas en gestantes. En los dos casos publicados de mujeres con EII embarazadas con EII tratadas con adalimumab, no se produjeron problemas ma-

terno-fetales^{30,31}.

Antidiarreicos y Espasmolíticos: La utilización de fibra es segura durante el embarazo. Sin embargo, los datos disponibles sobre otros fármacos empleados muy habitualmente son más limitados. Mientras la loperamida y la codeína parecen seguros, el difenoxilato, los anticolinérgicos y los antiespasmódicos se han relacionado con malformaciones fetales en embarazadas que los tomaban durante el primer trimestre, por lo que deben ser evitados. Por tanto, se aconseja restringir el uso de antidiarreicos a aquellos casos de diarrea incontrolable mediante dieta y administración de suplementos de fibra. Utilizaremos preferentemente loperamida evitando el resto, especialmente en el primer trimestre³².

Lactancia y EII

La lactancia materna es, en general, muy recomendable para la madre y su hijo. No obstante, en cada caso concreto, en función de los fármacos que tome la paciente y de la posibilidad de retirarlos o no, se permitirá la lactancia materna o se recomendará la lactancia artificial. La mayoría de los fármacos que se utilizan en la EII pasan a la leche materna en mayor o menor medida, por lo que debemos conocer cuáles son seguros para el niño. En algunos está claramente establecido su potencial dañino para el lactante pero, en otros no. Las recomendaciones que expresamos a continuación se basan más en opiniones de expertos y en las recomendaciones de la FDA que en evidencias científicas firmes. Podemos emplear con seguridad durante la lactancia los salicilatos y los corticoides. En este último caso es recomendable distanciar al menos 4 horas la toma del medicamento por parte de la madre de la toma del bebé para minimizar sus riesgos. Es aconsejable además el empleo de prednisona. El resto de medicamentos, tanto antidiarreicos, antibióticos, (metronidazol y ciprofloxacino), ciclosporina, tacrolimus y, por supuesto, el metrotexato están contraindicados.

En algunos casos está demostrado que son dañinos para el niño (es el caso del metotrexato y del ciprofloxacino) y en otros no disponemos de evidencia sobre su seguridad. Mención especial merece la azatioprina. Probablemente es segura pero no está totalmente demostrado y sabemos que algunos de los metabolitos activos se excretan en la leche materna³³. Por ello, en las pacientes en tratamiento con azatioprina, parece más razonable recomendar la lactancia artificial que suspender el fármaco para evitar riesgos innecesarios para la madre y el niño. No disponemos de datos sobre la seguridad de infliximab en la lactancia. Aunque es probable que no ocasione problemas al niño (su absorción oral será limitada), quizá debamos recomendar la lactancia artificial.

BIBLIOGRAFÍA

1. Orholm M, Binder V, Sorensen TI, Rasmussen LP, kyvik KO. Concordance of inflammatory bowel disease among Danish twins. Results of a nation wide studv. *Scand J Gastroenterol* 2000; 35:

1075-1081

2. Orholm M, Fonager K, Sorensen TI. Risk of ulcerative colitis and Crohn's disease among offspring of patients with chronic inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 3236-3238
3. Hudson M, Flett G, Sinclair TS, Brunt PW, Templeton A, Mowat NA: Fertility and pregnancy in inflammatory bowel disease. *Int J Gynaecol Obstet* 1997; 58: 229-327
4. Farthing MJ, Dawson AM. Impaired semen quality in Crohn's disease drugs, ill health, or undernutrition? *Scand J Gastroenterol* 1983; 18: 57-60
5. Karbach U, Ewe K, Schramm P. Quality of semen in patients with Crohn's disease. *Z gastroenterol* 1982; 20: 314-320
6. El-Tawail AM. Zinc deficiency in men with Crohn's disease may contribute to poor sperm function and male infertility. *Andrologia* 2003; 35: 337-341
7. Mahadevan U, Terdiman JP, Aron J, Jacobsohn S, Turek P. Infliximab and semen quality in men with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2005; 11: 395-399
8. Ording Olsen K, Juul S, Berndtsson I, Oresland T, Laurberg S. Ulcerative Colitis: Female Fecundity Before Diagnosis, During Disease, and After Surgery Compared with a Population. *Gastroenterology* 2002; 122: 15-19
9. Mortier PE, Gambiez L, Karoui M, Cortot A, Paris JC, Quandalle P, Colombel JF. Colectomy with ileorectal anastomosis preserves female fertility in ulcerative colitis. *Gastroenterol Clin Biol* 2006; 30: 594-597
10. Francella A, Dyan A, Bodian C, Rubin P, Chapman M, POresent DH: The safety of 6-mercaptopurine for childbearing patients with inflammatory bowel disease: A retrospective cohort study. *Gastroenterology* 2003; 124 :9-17
11. Treacy G. Using an analogous monoclonal antibody to evaluate the reproductive and chronic toxicity potential for a humanized anti-TNF- α monoclonal antibody. *Hum Exp Toxicol.* 2000; 19: 226-228
12. Nielsen OH, Andreasson B, Bondesen S, Jarnum S. Pregnancy in ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 1983; 18: 735-742
13. Nielsen OH, Andreasson B, Bondensen S, et al. Pregnancy in Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol.* 1984; 19: 724-732
14. Cornish JA, Tan EK, Teare J, Teoh TG, Rai R, Clark SK, Tekkis PP: A meta-analysis on the influence of inflammatory bowel disease on pregnancy. *Gut* 2007; 56: 830-837
15. Norgard B, Fonager K, Sorensen HT, Olsen J. Birth outcomes of women with ulcerative colitis: a nationwide Danish cohort study. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 3165-3170
16. Marteau P, Tennenbaum R, Elefant E, et al. Foetal outcome in women with inflammatory bowel disease treated during pregnancy with oral mesalazine microgranules. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12:1101-1108
17. Diav-Citrin O, Park YH, Veerasantharam G, et al. The safety of mesalamine in human pregnancy: A prospective controlled cohort study. *Gastroenterology.* 1998; 114: 23-28
18. Mogadam M, Korelitz BI, Ahmed SW, et al. The course of inflammatory bowel disease during pregnancy and postpartum. *Am J Gastroenterol* 1981; 75: 265-269
19. Beitins, IZ, Bayard, F, Ances, IG, et al. The transplacental passage of prednisone and prednisolone in pregnancy near term. *J Pediatr* 1972; 81: 936-945
20. Burtin P, Taddio A, Ariburnu O, Einarson TR, Koren G. Safety of metronidazol in pregnancy: a meta-analysis. *Am J Obster Gynecol* 1995; 172: 525-529

21. Caro-Paton T, Carvajal A, Martin de Diego I, Martin-Arias LH, Alvarez Requejo A. Is metronidazole teratogenic? A meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol* 1997; 44: 179-83
22. Diav-Citrin O, Shechtman S, Gotteiner T, Arnon J, Ornoy A. Pregnancy outcome after gestational exposure to metronidazole: a prospective controlled cohort study. *Teratology* 2001; 63: 186-192
23. Berkovitch M, Pastuszak A, Gazarian M, Lewis M, Koren G: Safety of the new quinolones in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1994; 84: 535-538
24. Goldenberg M, Bider D, Admon D, et al. Methotrexate therapy for tubal pregnancy. *Hum Reprod* 1993; 8: 660-666
25. Armenti VT, Ahlswede KM, Ahlswede BA, et al. National Transplantation Pregnancy Registry- Outcomes of 154 pregnancies in cyclosporine-treated female kidney transplant recipients. *Transplantation* 1994; 57: 502-506
26. Katz JA, Pore G. Inflammatory bowel disease and pregnancy. *Inflamm Bowel Dis* 2001; 7: 146-157
27. Marion JF, Rubin PH, Lichtiger S, et al. Cyclosporine is safe for severe colitis complicating pregnancy [abstract]. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 1975
28. Katz JA, Antoni C, Keenan GF et al.: Outcome of pregnancy in women receiving infliximab for the treatment of Crohn's disease and rheumatoid arthritis. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 2385-2392
29. Mahadevan U, Kane S, Sandborn WJ, Cohen RD, Hanson K, Terdiman JP, Binion DG. Intentional infliximab use during pregnancy for induction or maintenance of remission in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005 Mar 15; 21: 733-738
30. Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD, Salzberg BA, Diamond RH, Chen DM, Pritchard ML, Sandborn WJ. Serious infections and mortality in association with infliximab and other therapies for Crohn's Disease: TREAT™ registry. *J Clin Gastroenterol*. 2006; 4: 621-630
31. Coburn LA, Wise PE, Schwartz DA. The Successful Use of Adalimumab to Treat Active Crohn's Disease of an Ileoanal Pouch During Pregnancy. *Dig Dis Sci*; 2006; 51: 2045-2047
32. Mishkin DS, Van Deirse W, Becker JM, et al. Successful use of adalimumab (humira) for Crohn's disease in pregnancy. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12: 827-828
33. Einarson A, Mastroiacovo P, et al. Prospective controlled multicenter study of loperamide in pregnancy. *Can J Gastroenterol*. 2000;14: 185-187.
34. Mahadevan U. Fertility and pregnancy in the patient with inflammatory bowel disease. *Gut*. 2006; 55: 1198-2006.