

## Embarazo y enfermedad inflamatoria intestinal

Laura Sempere Robles

Unidad de Gastroenterología. Hospital General Universitario de Alicante. Alicante.

### INTRODUCCIÓN

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es una entidad con una alta prevalencia de pacientes en edades reproductivas. La presencia de actividad inflamatoria, y en ocasiones los fármacos utilizados, influye en la fertilidad, el embarazo y el período de puerperio y lactancia de nuestros pacientes. A su vez, existe la posibilidad de que los cambios hormonales y anatómicos del embarazo influyan en la evolución de la EII. La falta de estudios controlados hace que el clínico se enfrente ante tomas de decisiones delicadas rodeadas de una importante sensibilidad del paciente y su familia. La presente revisión intenta crear una visión global de la evidencia actual existente en la interrelación de embarazo y EII.

### EVOLUCIÓN DE LA GESTACIÓN EN PACIENTES CON ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

Aunque la incidencia global de abortos espontáneos en mujeres con EII parece ser similar a la población general, dentro de la EII encontramos una mayor incidencia de abortos tras el diagnóstico de la EII y en la enfermedad de Crohn<sup>1,2</sup>. Esta mayor incidencia podría estar relacionada directamente con factores propios de la EII, pero se requieren estudios prospectivos para validar esta relación.

La relación de la EII con las malformaciones congénitas permanece aún en debate. Un reciente metaanálisis muestra un mayor riesgo de malformaciones congénitas en pacientes con colitis ulcerosa, pero no en aquellos con enfermedad de Crohn<sup>3</sup>. Ante estos resultados, los autores recomiendan prudencia debido a la gran heterogeneidad entre los estudios analizados.

Existe un gran número de estudios que muestran cifras de mortalidad neonatal en los hijos de pacientes con EII, similares a la población general pero con un aumento en la prematuridad (OR 1,87; IC 95%: 1,52-2,31) y en el bajo peso del neonato (OR 2,1; IC 95%: 1,38-3,19)<sup>3-6</sup>. Tanto la prematuridad como el bajo peso al nacer se relacionan de forma directa con la actividad de la EII<sup>7-9</sup>. El riesgo de bajo peso al nacer es mayor en los hijos de pacientes con enfermedad de Crohn que con colitis ulce-

sa, donde el estudio mediante metaanálisis no muestra una relación con significación estadística<sup>3</sup>. Aunque existen estudios que también muestran una asociación entre el uso de fármacos aceptados para el control de la EII y una mala evolución de la gestación, esta relación permanece en debate debido a la ausencia de estudios prospectivos<sup>7,10,11</sup>. Parece razonable pensar que la actividad de la enfermedad y el tipo de EII actúan como factores de confusión en esta relación, debido a que la actividad de la EII y la enfermedad de Crohn se asocian a la prescripción de mayor número de fármacos (fundamentalmente fármacos inmunomoduladores)<sup>7,10</sup>. Pero un estudio retrospectivo reciente en pacientes con enfermedad de Crohn ha vuelto a sembrar dudas<sup>11</sup>. Este estudio describe un aumento del riesgo de parto pretérmino en pacientes bajo tratamiento con azatioprina o 6-mercaptopurina tras eliminar los factores de confusión.

### EFFECTO DEL EMBARAZO EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

El factor fundamental que predice la evolución de la EII durante la gestación es la actividad de ésta en el momento de la concepción. Múltiples estudios han demostrado que las pacientes con EII en remisión en la concepción presentan tasas de recidivas similares a las de las pacientes no gestantes, y que aquellas pacientes con actividad en la concepción tienden a mantener la actividad o a empeorar<sup>12-15</sup>. En las pacientes en remisión que presentan brotes de actividad durante el embarazo, estos tienden a presentarse en el primer trimestre en la colitis ulcerosa y en el primer trimestre y el puerperio en la enfermedad de Crohn. Más que en factores hormonales, esta relación parece estar basada en los abandonos de tratamiento y los cambios en el hábito de fumar<sup>16</sup>. La disminución significativa del hábito de fumar durante la gestación se ha asociado a una disminución de la actividad en la enfermedad de Crohn<sup>17</sup>.

Dos estudios realizados sobre una misma población mostraron una mayor frecuencia de debuts durante gestaciones de colitis ulcerosa que de enfermedad de Crohn (colitis ulcerosa, 7,6%: 16/209; enfermedad de Crohn 1,25%: 1/80)<sup>12,14</sup>. El mayor debut de colitis ulcerosa durante la

gestación podría ser explicado por el abandono del hábito de fumar en las mujeres embarazadas, acción relacionada con el debut de la enfermedad<sup>18</sup>.

Para asegurar una concepción en remisión, la paciente deberá estar en remisión en los meses previos. No existe un consenso sobre el tiempo que la paciente debe permanecer en remisión, previo a la concepción, para asegurar una buena evolución, pero parece razonable que éste no sea inferior a 3 meses.

## **PARTO EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL**

Por las características de la enfermedad y los tratamientos utilizados en la EII, el tipo de parto y la asistencia médica de la madre y el niño deben ser programados en las semanas previas.

En relación al tipo de parto, sólo existen dos indicaciones de cesárea electiva recomendada por los gastroenterólogos: la enfermedad de Crohn perianal activa y un parto complicado en una paciente con reservorio ileoanal<sup>19-21</sup>. Fuera de estas indicaciones el parto vaginal no influye negativamente en la evolución de la EII y por lo tanto la decisión del tipo de parto se hará de acuerdo con la situación obstétrica.

Las madres que hayan recibido tratamiento con prednisona a dosis superiores a 20 mg al día (o equivalentes) durante más de 3 semanas en los 6 meses previos al parto, pueden presentar insuficiencia del eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal, por lo que deberán recibir tratamiento con corticosteroides durante el parto y en el puerperio inmediato<sup>22</sup>. En las pacientes que hayan recibido una dosis inferior de corticosteroides en este período de tiempo, se deberá realizar en el tercer trimestre un test de estimulación con ACTH para valorar la integridad del eje.

Los niños de madres que han recibido tratamiento con corticosteroides deberán ser vigilados en el posparto con el fin de diagnosticar de forma precoz una insuficiencia suprarrenal, aunque la probabilidad de desarrollo de ésta es muy baja<sup>23,24</sup>. La mayor probabilidad de parto pretérmino y bajo peso del neonato en la EII hace aconsejable, sobre todo en las pacientes de riesgo (EII activa o enfermedad de Crohn), dar a luz en un centro con unidad de cuidados intensivos neonatales.

## **EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS DURANTE LA GESTACIÓN**

El embarazo induce cambios fisiológicos en algunos parámetros analíticos en sangre, que son necesarios conocer dado que muchos de ellos son utilizados en la práctica clínica diaria para valorar la actividad de la EII<sup>25</sup>. La velocidad de sedimentación globular aumenta en 2-3 veces su valor normal, por aumento del volumen globular. La hemoglobina desciende hasta valores de 11-12 g/dl. La cifra de leucocitos puede estar ligeramente aumentada, aumentando esta cifra en gran medida durante el parto. Las proteínas totales y la albúmina descienden; esta última puede alcanzar un descenso de hasta 1 g/dl sobre su valor normal.

Las pruebas de imagen con radiación ionizante (radiología simple, estudios baritados y tomografía computerizada), sólo se emplearán en casos imprescindibles donde se sospeche megacolon tóxico, obstrucción o perforación intestinal y no exista una alternativa no ionizante<sup>26</sup>. Siempre habrá que intentar buscar pruebas alternativas no ionizantes, sobre todo en aquellas gestaciones dentro de las primeras 17 semanas donde los efectos de la radiación sobre los órganos en formación son mayores<sup>27</sup>. Entre las pruebas de imagen no ionizantes destacan la ultrasonografía y la resonancia magnética. La ultrasonografía es una prueba segura en el embarazo, que aunque su validez se ve perjudicada por la gestación, en manos expertas nos puede dar información sobre la afectación mural y posibles complicaciones intraabdominales (absceso, líquido libre intraperitoneal)<sup>28,29</sup>. La resonancia magnética es una prueba segura en la que no se han detectado daños fetales, aunque la experiencia en el primer trimestre y con el uso de gadolinio es limitada<sup>30</sup>. Constituye una opción muy interesante tanto en los casos de abdomen agudo como en los casos en los que se necesita valorar la magnitud y la extensión de la EII<sup>31,32</sup>.

La gammagrafía con leucocitos marcados con tecnecio-99m-HMPAO está contraindicada durante el embarazo debido a que la placenta humana capta el radiofármaco y la posibilidad de radiación fetal es directa<sup>33</sup>.

La rectosigmoidoscopia en una prueba segura, que se puede realizar en los 3 trimestres del embarazo sin apenas riesgo materno o fetal<sup>34,35</sup>. La experiencia en la realización de colonoscopias completas a embarazadas es mucho menor, y aunque no se ha objetivado un aumento del riesgo de complicaciones, se debe realizar sólo en aquellos casos donde sea estrictamente necesaria<sup>36</sup>. Se recomienda realizar las preparaciones con enemas de agua, ya que existe muy poca experiencia con las preparaciones orales y existe la posibilidad de hipocalcemia y trastornos en la calcificación de los huesos del neonato con el uso de los enemas de fosfato<sup>37</sup>.

## **TRATAMIENTO MÉDICO DE LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL DURANTE LA GESTACIÓN**

Como hemos visto, el mantenimiento de la paciente en remisión es el factor principal para presentar una gestación sin complicaciones. A su vez, la concepción en remisión predice un curso benigno de la EII durante la gestación. Será pues necesario mantener a la paciente en remisión tanto durante el período previo a la gestación como durante ella. Para mantener esta remisión necesitamos recursos farmacológicos.

A modo general, la mayoría de los fármacos atraviesa la barrera placentaria y por lo tanto existe la posibilidad de presentar efectos deletéreos en el feto. La obligación del gastroenterólogo es conocer la seguridad de los fármacos empleados en la EII para evitar daños irreversibles, tanto en la madre como en el niño. Existen muy pocos estudios controlados en mujeres gestantes que evalúen la seguridad de los fármacos. Por eso, la Food and Drug Adminis-

TABLA I. Clasificación del riesgo fetal de la FDA

Definición	Clase	Indicación
A	Estudios controlados en mujeres han demostrado que no hay riesgo para el feto durante el primer trimestre de embarazo (y tampoco hay evidencia de riesgo en el tercer trimestre). Conclusión: la posibilidad de daño fetal es remota	Uso aceptado durante el embarazo
B	Estudios sobre animales gestantes no han demostrado riesgo fetal, pero no existen estudios controlados en mujeres gestantes, o los estudios sobre animales han mostrado efectos adversos que no se han confirmado en estudios controlados en mujeres en el primer trimestre de embarazo (sin existir evidencia de riesgo en restantes trimestres). Conclusión: no hay descritos riesgos para el feto humano	Uso aceptado durante el embarazo
C	Estudios en animales gestantes han demostrado efectos adversos fetales, no existiendo estudios controlados en mujeres gestantes, o no se dispone de estudios en animales y humanos. Conclusión: no se pueden descartar riesgos para el feto humano	Si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto
D	Existe evidencia positiva de riesgo fetal humano. Conclusión: hay indicios de riesgo fetal	Si la vida de la madre está en peligro o la enfermedad es grave y no existe otra alternativa terapéutica
X	Estudios en animales y humanos han demostrado anomalías fetales. Conclusión: hay claros indicios de riesgo fetal, que superan cualquier beneficio	El fármaco está contraindicado

TABLA II. Riesgo fetal y materno de los fármacos empleados en la EII

Fármaco	Riesgo fetal (clasificación FDA)	Riesgo materno	Comentarios
Salazopirina <sup>38,39</sup>	B	No	Interfiere en el metabolismo de los folatos: administrar conjuntamente con 2 mg de ácido fólico/día
Mesalazina (oral y tópica) <sup>40,41</sup>	B	No	A dosis altas (4 gr/día), se ha descrito nefritis intersticial del feto <sup>42</sup> ; no administrar dosis elevadas por períodos largos
Corticosteroides <sup>24</sup>	C (prednisona B)	HTA, diabetes gestacional, rotura prematura de membranas <sup>43-45</sup>	Labio leporino y paladar hendido <sup>46</sup> ; evitar su uso en el período de concepción y el primer trimestre. Dudoso retraso en el crecimiento intrauterino <sup>47,48</sup> . Bajo riesgo de insuficiencia suprarrenal neonatal <sup>23</sup> : vigilancia del neonato
Budesonida <sup>49</sup>	C	No conocido	Poca experiencia. Recientemente se ha publicado un único estudio con budesonida oral en mujeres, que demuestra seguridad del fármaco durante el embarazo (probable FDA B) <sup>49</sup>
Corticosteroides tópicos	C	No conocido	Poca experiencia
Azatioprina/6-Mercaptopurina <sup>10,11</sup>	D	Similares a la población no gestante	Mayor riesgo de bajo peso del neonato y malformaciones congénitas, pero las dudas sobre la interferencia de la actividad de la EII y la experiencia actual hace que se recomiende continuar su uso por las consecuencias en la EII que puede conllevar su retirada <sup>50</sup>
Ciclosporina <sup>51,52</sup>	C	Similares a la población no gestante, pero se deberá prestar especial atención a HTA, nefrotoxicidad e hipomagnesemia	Mayor riesgo de abortos espontáneos y partos pretérmino
Metotrexato <sup>53</sup>	X	Similares a la población no gestante	Sus potentes efectos teratogénicos, mutagénicos y abortivos requieren un período de lavado previo a la concepción de, al menos, 6 meses
Infliximab <sup>54,55</sup>	B	No	Paso transplacentario de anticuerpos fundamentalmente en el tercer trimestre <sup>56</sup> ; no administrar en el tercer trimestre para poder administrar el calendario vacunal al neonato
Adalimumab <sup>57-60</sup>	B	Escasa experiencia	Escasa experiencia, aunque en animales y en los casos publicados en humanos no se han descrito problemas
Metronidazol <sup>61</sup>	B	No	Pocos estudios en tratamientos prolongados: administrar durante períodos cortos de tiempo
Ciprofloxacino <sup>62</sup>	C	No	Alteraciones articulares animales inmaduros <sup>63</sup> : administrar períodos cortos de tiempo y fuera del primer trimestre
Probióticos	No evaluados	No evaluados	
Colestiramina <sup>50</sup>	B	No	
Loperamida <sup>64</sup>	B	No	Existen casos publicados de malformaciones congénitas: evitar su uso en el primer trimestre

tration de EE.UU. (FDA) clasifica los fármacos en 5 categorías, en función del riesgo fetal que conlleva su uso según las evidencias científicas actuales (tabla I).

En la toma de decisión de las opciones farmacológicas en el período de concepción y de gestación, se le debe explicar a la paciente la necesidad de alcanzar y mantener la remisión, así como los riesgos fetales y maternos que conllevan los tratamientos. La decisión final será siempre de la paciente. La tabla II resume el riesgo fetal y materno de los distintos fármacos empleados en la EII.

### TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DE LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL DURANTE LA GESTACIÓN

La cirugía abdominal en la mujer embarazada conlleva riesgo de aborto y parto pretérmino<sup>65</sup>. Con esta premisa, en la mujer embarazada las cirugías electivas se deberán realizar tras el parto, mientras que las cirugías de urgencia se deben realizar siempre por el riesgo materno que implicaría un tratamiento conservador. En la EII se aplicará la misma estrategia. Se consideran indicación de cirugía de urgencia en la mujer embarazada con EII no gestante (brote grave resistente a tratamiento inmunosupresor, megacolon tóxico resistente a tratamiento médico, hemorragia masiva, perforación intestinal, obstrucción intestinal sin respuesta a tratamiento médico y absceso intraabdominal con afectación del estado general y sin respuesta al drenaje percutáneo). El riesgo de aborto y parto prematuro en mujeres con EII sometidas a cirugía varía mucho en función de la indicación quirúrgica<sup>66,67</sup>. A pesar de los riesgos fetales, el gastroenterólogo debe intentar no posponer la cirugía más allá de lo necesario, ya que la vida de la madre en estas circunstancias de urgencia también corre peligro y su deterioro clínico empeora la situación fetal<sup>68</sup>.

### MANEJO NUTRICIONAL DE LA GESTANTE CON ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

Durante el embarazo se incrementa el metabolismo basal en un 20%<sup>25</sup>. Este incremento en las necesidades energéticas se asocia a un incremento en las necesidades de aminoácidos, calcio, hierro y ácido fólico. En condiciones normales, a excepción del ácido fólico necesario para prevenir defectos en el tubo neural, las madres no van a requerir suplementos nutricionales ni vitamínicos. La EII, sobre todo aquella con actividad, y la enfermedad de Crohn, pueden causar desnutrición, déficit de hierro, calcio, vitamina B<sub>12</sub> y ácido fólico<sup>69</sup>. Estos déficits también se pueden desencadenar o agravar con el aumento de los requerimientos durante el embarazo. Debemos pues identificar a las pacientes de riesgo, seguirlas de cerca y pautar suplementos de hierro, calcio, vitamina B<sub>12</sub> y dosis altas de ácido fólico (5 mg/día)<sup>70</sup>. En caso de detectarse desnutrición, tanto calórica como proteica, se solicitará valoración por el servicio de nutrición. El uso de nutrición enteral y parenteral se ha mostrado seguro en el embarazo<sup>71,72</sup>.

### CONCLUSIONES

- Las pacientes con EII presentan un riesgo elevado de tener partos pretérmino y neonatos de bajo peso. Este riesgo es mayor en mujeres que presentan actividad de la EII durante la gestación y en la enfermedad de Crohn.
- La actividad de la EII en el momento de la concepción determina la evolución de enfermedad durante el embarazo.
- Las únicas indicaciones de cesárea, desde el punto de vista de la gastroenterología, son la enfermedad perianal activa y parto complicado en una paciente con reservorio ileoanal.
- Se debe limitar en lo posible el uso de pruebas de imagen ionizantes en la mujer embarazada. La ultrasonografía y la resonancia magnética constituyen una importante alternativa diagnóstica.
- La rectosigmoidoscopia con preparación con enemas de agua es una prueba segura en el embarazo.
- Se debe consensuar el tratamiento médico con la paciente con deseos de procrear, explicando la importancia de mantener la remisión y los potenciales riesgos fetales y maternos de los fármacos empleados para tal fin.
- Es muy recomendable protocolizar la asistencia de mujeres con EII previa a la concepción y durante la gestación, con el objetivo de buscar y mantener la remisión de la EII. Tras la concepción se remitirá a unidades de embarazo de alto riesgo a aquellas pacientes con factores de mal pronóstico (enfermedad de Crohn, EII activa, EII en tratamiento con corticosteroides o inmunomoduladores) y se incentivará la eliminación de hábitos nocivos para la gestación.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Riis L, Vind I, Politi P, Wolters F, Vermeire S, Tsianos E, et al. Does pregnancy change the disease course? A study in a European cohort of patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:1539-45.
2. Bortoli A, Saibeni S, Tatarella M, Prada A, Beretta L, Rivolta R, et al. Pregnancy before and after the diagnosis of inflammatory bowel diseases: retrospective case-control study. *J Gastroenterol Hepatol*. 2007;22:542-9.
3. Cornish J, Tan E, Teare J, Teoh TG, Rai R, Clark SK, et al. A meta-analysis on the influence of inflammatory bowel disease on pregnancy. *Gut*. 2007;56:830-7.
4. Kornfeld D, Cnattingius S, Ekblom A. Pregnancy outcomes in women with inflammatory bowel disease—a population-based cohort study. *Am J Obstet Gynecol*. 1997;177:942-6.
5. Fonager K, Sørensen HT, Olsen J, Dahlerup JF, Rasmussen SN. Pregnancy outcome for women with Crohn's disease: a follow-up study based on linkage between national registries. *Am J Gastroenterol*. 1998;93:2426-30.
6. Larzilliere I, Beau P. Chronic inflammatory bowel disease and pregnancy. Case control study. *Gastroenterol Clin Biol*. 1998;22:1056-60.
7. Baiocco PJ, Korelitz BI. The influence of inflammatory bowel disease and its treatment on pregnancy and fetal outcome. *J Clin Gastroenterol*. 1984;6:211-6.
8. Fedorkow DM, Persaud D, Nimrod CA. Inflammatory bowel disease: a controlled study of late pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol*. 1989;160:998-1001.
9. Nørgård B, Fonager K, Sørensen HT, Olsen J. Birth outcomes of women with ulcerative colitis: a nationwide Danish cohort study. *Am J Gastroenterol*. 2000;95:3165-70.
10. Langagergaard V, Pedersen L, Gislum M, Nørgård B, Sørensen HT. Birth outcome in women treated with azathioprine or mer-

- captupurine during pregnancy: A Danish nationwide cohort study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;25:73-81.
11. Nørgård B, Pedersen L, Christensen LA, Sørensen HT. Therapeutic drug use in women with Crohn's disease and birth outcomes: a Danish nationwide cohort study. *Am J Gastroenterol.* 2007;102:1406-13.
  12. Willoughby CP, Truelove SC. Ulcerative colitis and pregnancy. *Gut.* 1980;21:469-74.
  13. Nielsen OH, Andreasson B, Bondesen S, Jarnum S. Pregnancy in ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol.* 1983;18:735-42.
  14. Khosla R, Willoughby CP, Jewell DP. Crohn's disease and pregnancy. *Gut.* 1984;25:52-6.
  15. Rogers RG, Katz VL. Course of Crohn's disease during pregnancy and its effect on pregnancy outcome: a retrospective review. *Am J Perinatol.* 1995;12:262-4.
  16. Kane S, Lemieux N. The role of breastfeeding in postpartum disease activity in women with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2005;100:102-5.
  17. Agret F, Cosnes J, Hassani Z, Gornet JM, Gendre JP, Lémann M, et al. Impact of pregnancy on the clinical activity of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;21:509-13.
  18. Tuvlin JA, Raza SS, Bracamonte S, Julian C, Hanauer SB, Nicolae DL, et al. Smoking and inflammatory bowel disease: trends in familial and sporadic cohorts. *Inflamm Bowel Dis.* 2007;13:573-9.
  19. Ilnyckij A, Blanchard JF, Rawsthorne P, Bernstein CN. Perianal Crohn's disease and pregnancy: role of the mode of delivery. *Am J Gastroenterol.* 1999;94:3274-8.
  20. Ravid A, Richard CS, Spencer LM, O'Connor BI, Kennedy ED, MacRae HM, et al. Pregnancy, delivery, and pouch function after ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis. *Dis Colon Rectum.* 2002;45:1283-8.
  21. Hahnloser D, Pemberton JH, Wolff BG, Larson D, Harrington J, Farouk R, et al. Pregnancy and delivery before and after ileal pouch-anal anastomosis for inflammatory bowel disease: immediate and long-term consequences and outcomes. *Dis Colon Rectum.* 2004;47:1127-35.
  22. Christy, NP. Corticosteroid withdrawal. In: *Current Therapy in Endocrinology and Metabolism*, 3d ed, Bardin, CW (Ed), BC Decker, New York; 1988. p. 113.
  23. Beitins IZ, Bayard F, Ances IG, Kowarski A, Migeon CJ. The transplacental passage of prednisone and prednisolone in pregnancy near term. *J Pediatr.* 1972;81:936-45.
  24. Effect of corticosteroids for fetal maturation on perinatal outcomes. NIH Consensus Development Panel on the Effect of Corticosteroids for Fetal Maturation on Perinatal Outcomes. *JAMA.* 1995;273:413-8.
  25. González-Merlo J, Escudero M. Modificaciones fisiológicas producidas en el organismo materno por el embarazo. En: *Obstetricia*, 4ª ed, Masson (Ed), Madrid; 1992. p. 123-40.
  26. Habal FM, Ravindran NC. Management of inflammatory bowel disease in the pregnant patient. *World J Gastroenterol.* 2008;14:1326-32.
  27. Toppenberg KS, Hill DA, Miller DP. Safety of radiographic imaging during pregnancy. *Am Fam Physician.* 1999;59:1813-8.
  28. Brent RL. The effect of embryonic and fetal exposure to x-ray, microwaves, and ultrasound: counseling the pregnant and non-pregnant patient about these risks. *Semin Oncol.* 1989;16:347-68.
  29. Ripollés González T, Martínez Pérez MJ. Ultrasound, CT, and MRI in Crohn's disease. *Radiologia.* 2007;49:97-108.
  30. De Santis M, Straface G, Cavaliere AF, Carducci B, Caruso A. Gadolinium periconceptional exposure: pregnancy and neonatal outcome. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2007;86:99-101.
  31. Singh A, Danrad R, Hahn PF, Blake MA, Mueller PR, Novelline RA. MR imaging of the acute abdomen and pelvis: acute appendicitis and beyond. *Radiographics.* 2007;27:1419-31.
  32. Maccioni F, Colaiacomo MC, Parlanti S. Ulcerative colitis: value of MR imaging. *Abdom Imaging.* 2005;30:584-92.
  33. Owunwanne A, Omu A, Patel M, Mathew M, Ayesha A, Gopinath S. Placental binding and transfer of radiopharmaceuticals: technetium-99m, 1-HMPAO. *J Clin Gastroenterol.* 1993;17:73-8.
  34. Cappell MS, Colon VJ, Sidhom OA. A study at 10 medical centers of the safety and efficacy of 48 flexible sigmoidoscopies and 8 colonoscopies during pregnancy with follow-up of fetal outcome and with comparison to control groups. *Dig Dis Sci.* 1996;41:2353-61.
  35. Siddiqui U, Denise Proctor D. Flexible sigmoidoscopy and colonoscopy during pregnancy. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2006;16:59-69.
  36. Katz JA. Endoscopy in the pregnant patient with inflammatory bowel disease. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2002;12:635-46.
  37. Rimensberger P, Schubiger G, Willi U. Connatal rickets following repeated administration of phosphate enemas in pregnancy: a case report. *Eur J Pediatr.* 1992;151:54-6.
  38. Mogadam M, Dobbins WO 3rd, Korelitz BI, Ahmed SW. Pregnancy in inflammatory bowel disease: effect of sulfasalazine and corticosteroids on fetal outcome. *Gastroenterology.* 1981;80:72-6.
  39. Nørgård B, Czeizel AE, Rockenbauer M, Olsen J, Sørensen HT. Population-based case control study of the safety of sulfasalazine use during pregnancy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2001;15:483-6.
  40. Diav-Citrin O, Park YH, Veerasantharam G, Polachek H, Bologa M, Pastuszek A, et al. The safety of mesalamine in human pregnancy: a prospective controlled cohort study. *Gastroenterology.* 1998;114:23-8.
  41. Marteau P, Tennenbaum R, Elefant E, Lémann M, Cosnes J. Foetal outcome in women with inflammatory bowel disease treated during pregnancy with oral mesalazine microgranules. *Aliment Pharmacol Ther.* 1998;12:1101-8.
  42. Colombel JF, Brabant G, Gubler MC, Locquet A, Comes MC, Dehennault M, et al. Renal insufficiency in infant: side-effect of prenatal exposure to mesalazine? *Lancet.* 1994;344:620-1.
  43. Rayburn WF. Glucocorticoid therapy for rheumatic diseases: maternal, fetal, and breast-feeding considerations. *Am J Reprod Immunol.* 1992;28:138-40.
  44. Yildirim Y, Tinar S, Oner RS, Kaya B, Toz E. Gestational diabetes mellitus in patients receiving long-term corticosteroid therapy during pregnancy. *J Perinat Med.* 2006;34:280-4.
  45. Cowchock FS, Reece EA, Balaban D, Branch DW, Plouffe L. Repeated fetal losses associated with antiphospholipid antibodies: a collaborative randomized trial comparing prednisone with low-dose heparin treatment. *Am J Obstet Gynecol.* 1992;166:1318-23.
  46. Carmichael SL, Shaw GM, Ma C, Werler MM, Rasmussen SA, Lammer EJ. Maternal corticosteroid use and orofacial clefts. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;197:585.e1-7.
  47. Reinisch JM, Simon NG, Karow WG, Gandelman R. Prenatal exposure to prednisone in humans and animals retards intrauterine growth. *Science.* 1978;202:436-8.
  48. French NP, Hagan R, Evans SF, Godfrey M, Newnham JP. Repeated antenatal corticosteroids: size at birth and subsequent development. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;180:114-21.
  49. Beaulieu DB, Ananthakrishnan AN, Issa M, Rosenbaum L, Skaros S, Newcomer JR, et al. Budesonide induction and maintenance therapy for Crohn's disease during pregnancy. *Inflamm Bowel Dis* 2008; Early View Published Online: 4 Aug 2008.
  50. Caprilli R, Gassull MA, Escher JC, Moser G, Munkholm P, Forbes A, et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: special situations. *Gut.* 2006;55:i36-58.
  51. Haugen G, Fauchald P, Sødal G, Leivestad T, Moe N. Pregnancy outcome in renal allograft recipients in Norway. The importance of immunosuppressive drug regimen and health status before pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1994;73:541-6.
  52. Bertschinger P, Himmelmann A, Risti B, Follath F. Cyclosporine treatment of severe ulcerative colitis during pregnancy. *Am J Gastroenterol.* 1995;90:330.
  53. Donnenfeld AE, Pastuszek A, Noah JS, Schick B, Rose NC, Koren G. Methotrexate exposure prior to and during pregnancy. *Teratology.* 1994;49:79-81.
  54. Katz JA, Antoni C, Keenan GF, Smith DE, Jacobs SJ, Lichtenstein GR. Outcome of pregnancy in women receiving infliximab for the treatment of Crohn's disease and rheumatoid arthritis. *Am J Gastroenterol.* 2004;99:2385-92.
  55. Mahadevan U, Kane S, Sandborn WJ, Cohen RD, Hanson K, Terdiman JP, et al. Intentional infliximab use during pregnancy for induction or maintenance of remission in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;21:733-8.

56. Vasilias E, Church JA, Silverman N, Barry M, Targan SR, Dubinsky MC. Case report: evidence for transplacental transfer of maternally administered infliximab to the newborn. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4:1255-8.
57. Vesga L, Terdiman JP, Mahadevan U. Adalimumab use in pregnancy. *Gut*. 2005;54:890.
58. 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;51:2045-7.
59. Mishkin DS, Van Deine W, Becker JM, Farraye FA. Successful use of adalimumab (Humira) for Crohn's disease in pregnancy. *Inflamm Bowel Dis*. 2006;12:827-8.
60. Roux CH, Brocq O, Breuil V, Albert C, Euller-Ziegler L. Pregnancy in rheumatology patients exposed to anti-tumour necrosis factor (TNF)-alpha therapy. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46:695-8. Epub 2006.
61. 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;63:186-92.
62. Berkovitch M, Pastuszak A, Gazarian M, Lewis M, Koren G. Safety of the new quinolones in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1994;84:535-8.
63. Linseman DA, Hampton LA, Branstetter DG. Quinolone-induced arthropathy in the neonatal mouse. Morphological analysis of articular lesions produced by pipemidic acid and ciprofloxacin. *Fundam Appl Toxicol*. 1995;28:59-64.
64. Einarson A, Mastroiacovo P, Arnon J, Ornoy A, Addis A, Malm H, et al. Prospective, controlled, multicentre study of loperamide in pregnancy. *Can J Gastroenterol*. 2000;14:185-7.
65. Parangi S, Levine D, Henry A, Isakovitch N, Pories S. Surgical gastrointestinal disorders during pregnancy. *Am J Surg*. 2007;193:223-32.
66. Dozois EJ, Wolff BG, Tremaine WJ, Watson WJ, Drelichman ER, Carne PW, et al. Maternal and fetal outcome after colectomy for fulminant ulcerative colitis during pregnancy: case series and literature review. *Dis Colon Rectum*. 2006;49:64-73.
67. Hill J, Clark A, Scott NA. Surgical treatment of acute manifestations of Crohn's disease during pregnancy. *J R Soc Med*. 1997;90:64-6.
68. Subhani JM, Hamilton MI. Review article: The management of inflammatory bowel disease during pregnancy. *Aliment Pharmacol Ther*. 1998;12:1039-53.
69. Goh J, O'Morain CA. Review article: nutrition and adult inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;17:307-20.
70. Alstead EM. Inflammatory bowel disease in pregnancy. *Postgrad Med J*. 2002;78:23-6.
71. Teahon K, Pearson M, Levi AJ, Bjarnason I. Elemental diet in the management of Crohn's disease during pregnancy. *Gut*. 1991;32:1079-81.
72. Hamaoui E, Hamaoui M. Nutritional assessment and support during pregnancy. *Gastroenterol Clin North Am*. 1998;27:89-121.