

Fertilidad y embarazo en la enfermedad inflamatoria intestinal

Pamela Daffra¹ y Juan Andrés de Paula^{1,2*}

¹Equipo de Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Servicio de Gastroenterología; ²Instituto Universitario. Hospital Italiano, Buenos Aires, Argentina

Resumen

Puesto que una importante cantidad de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal se encuentran en edad reproductiva, el equipo de salud debe estar preparado para dar respuestas adecuadas a una serie de desafíos sobre la fertilidad, la anticoncepción, el momento adecuado para iniciar el embarazo, el tratamiento de la enfermedad inflamatoria y los temas relacionados con el parto y la lactancia. Prejuicios, temores y desinformación, tanto por parte de los pacientes como de los familiares e incluso de los médicos no especializados en el tema, se conjugan para que frecuentemente se tomen decisiones equivocadas con posibles consecuencias lamentables. Esta revisión compendia los criterios basados en la mejor evidencia disponible para facilitar la toma de decisiones en esta problemática tan trascendente para el paciente, el recién nacido y su familia. (IBD Rev. 2018;4:131-40)

Correspondencia: Juan Andrés de Paula, juan.depaula@hospitalitaliano.org.ar

Palabras clave: Enfermedad inflamatoria intestinal. Colitis ulcerosa. Enfermedad de Crohn. Fertilidad. Embarazo. Partos. Lactancia.

Introducción

Una importante proporción de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) se encuentran en edad reproductiva y por lo tanto los aspectos relacionados con la fertilidad y la reproducción están entre los temas que más preocupan a este grupo de pacientes,

especialmente a las mujeres, sus familiares y al equipo de salud¹.

Diferentes estudios demuestran que un número considerable de mujeres tienen prejuicios y creencias que difieren sustancialmente de la evidencia médica disponible. Por otra parte, lamentablemente no todos los agentes de salud están preparados para responder correctamente al problema y muchos obstetras, pediatras y clínicos transmiten información errónea. Estos factores crean en el paciente y la familia falsas composiciones de lugar, muchas veces muy difíciles de revertir, que inducen a los pacientes a la toma de decisiones

Correspondencia:

*Juan Andrés de Paula

E-mail: juan.depaula@hospitalitaliano.org.ar

equivocadas. Es así como frecuentemente las mujeres con EII eligen no tener hijos y, según diferentes comunicaciones, las principales causas de esta elección son el temor a que la medicación afecte al feto durante el embarazo y la contraindicación del embarazo por parte de médicos desinformados¹. Por lo tanto, resulta crucial que todos los encargados de la salud de este grupo de pacientes reciban información y aborden este tema en la consulta para informar acerca de los verdaderos riesgos de las medicaciones, la influencia del embarazo sobre la enfermedad, la vía de parto que elegir y la decisión de la lactancia.

Hereditabilidad

Si bien la mayor parte de los casos de EII son esporádicos, existe un componente genético poligénico que aumenta la probabilidad de que los hijos de pacientes con EII también la desarrollen. Este componente genético es solo un factor más entre varios otros tales como aquellos vinculados a la microbiota, la alimentación, la lactancia, el área emocional, el uso de fármacos o el cigarrillo. Solo un bajo porcentaje (5 a 22%) de los hijos de pacientes con EII desarrollarán la enfermedad. Esta complejidad de factores que intervienen en la causalidad nos debe inducir a la cautela a la hora de transcribir estimaciones de riesgo de desarrollar EII entre hábitats, etnias y costumbres diferentes².

Fertilidad y enfermedad inflamatoria intestinal

Si bien globalmente los pacientes con EII son igualmente fértiles que la población general, se sabe que tienen tasas de nacimiento más bajas y familias más pequeñas. Esto, como se indicó anteriormente, se debe a que tanto hombres como mujeres eligen con más frecuencia no tener hijos, lo cual corrobora el importante impacto que tiene la EII en la planificación familiar³.

En las pacientes con enfermedad de Crohn (EC) la fertilidad suele ser normal, aunque puede

verse disminuida, sobre todo en pacientes con enfermedad activa y/o con múltiples cirugías previas⁴.

En la colitis ulcerosa (CU) la tasa total de fertilidad es normal excepto en pacientes colectomizados con confección de reservorio ileoanal (RIA), quienes presentan un riesgo hasta tres veces mayor de infertilidad según diferentes reportes⁵. Esto se debería a adherencias pélvicas posquirúrgicas y su consecuente oclusión tubaria. Dos estudios que evaluaron el impacto de la proctocolectomía con confección de RIA o ileostomía en la anatomía pélvica evidenciaron que el 50% de las pacientes presentaban obstrucción completa de las trompas de Falopio unilateral o bilateral. Este riesgo parece ser minimizado en el caso de la cirugía laparoscópica⁶.

Si bien los hombres con confección de RIA pueden tener como consecuencia eyaculación retrógrada o trastornos eréctiles, diferentes estudios demuestran que no hay cambios significativos en la función sexual posquirúrgica⁷.

Con respecto a la medicación para la EII y la fertilidad, se sabe que los hombres bajo tratamiento con sulfasalazina presentan alteraciones reversibles en el semen (oligospermia, disminución de la motilidad de los espermatozoides y alteraciones morfológicas) e infertilidad en hasta un 60% de los casos⁸. El mecanismo por el cual la sulfasalazina produce este efecto no es del todo conocido, pero se piensa que la sulfapiridina podría tener efectos sobre la maduración de los espermatozoides. Dicho efecto desaparece dos meses después de suspender la medicación o rotar a mesalazina.

Por otra parte, se sabe que la azatioprina no genera alteraciones en la calidad del esperma ni produce infertilidad en hombres⁹.

El infliximab (IFX) parecería alterar la calidad del semen disminuyendo la motilidad de los espermatozoides, como fue demostrado en un estudio con un pequeño número de pacientes. Sin embargo, se ha visto que su concentración aumenta luego de cada infusión¹⁰. Todavía se

desconoce cómo estos dos factores afectarían la fertilidad masculina.

Con respecto al uso de anticonceptivos orales no parece haber evidencias que demuestren que su uso agrave la actividad de la EII ni tampoco que la existencia de EII reduzca la eficacia de estos. Es importante tener en cuenta que en condiciones trombofílicas, tales como la propia EII o el tabaquismo, aumentan el riesgo de tromboembolia¹¹.

Embarazo y enfermedad inflamatoria intestinal

Comportamiento de la enfermedad en el embarazo

En líneas generales el embarazo parecería tener un efecto beneficioso sobre la sintomatología de las EII, en especial cuando ocurre en remisión de la enfermedad.

En pacientes con EC cursando un embarazo existe un descenso pequeño pero significativo en el índice de Harvey Bradshaw comparado con la actividad de la enfermedad en el año precedente y siguiente¹³. Esto se ha interpretado como debido, al menos en parte, a la disminución del consumo de tabaco durante el embarazo.

El estado de la enfermedad en la concepción es un factor importante en la evolución de la enfermedad. Las pacientes con enfermedad activa en la concepción generalmente cursan un embarazo con síntomas de su enfermedad, mientras que se puede esperar un curso asintomático en pacientes en remisión durante la concepción. En una cohorte con 10 años de seguimiento se observó que si la concepción ocurría en remisión el riesgo de brote era comparable al de una paciente no embarazada. En cambio, cuando la concepción ocurría durante un periodo de actividad de la enfermedad, dos tercios de los pacientes recaen durante el embarazo³.

Lamentablemente, los brotes de la enfermedad durante el embarazo, en especial en el primer trimestre, se deben a menudo a la

suspensión generalmente inadecuada del tratamiento de mantenimiento.

Tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal en el embarazo

La mayoría de los fármacos utilizados para el tratamiento de la EII, a excepción del metotrexato (MTX) y la talidomida, no están asociados a un incremento del riesgo de malformaciones congénitas o efectos adversos sobre el feto y, en consecuencia, se acepta su utilización en el embarazo^{12,14} (Tabla 1).

Muchas pacientes embarazadas con EII abandonan el tratamiento por miedo a efectos adversos sobre la fertilidad o sobre el feto. Esto demuestra la importancia de informar adecuadamente a las pacientes con EII acerca de los beneficios y riesgos de un adecuado tratamiento previo a la concepción y durante el embarazo, y promover una comunicación fluida con los profesionales que estarán a cargo del manejo del futuro embarazo y del recién nacido para evitar dar información incongruente.

Aminosalicilatos

La sulfasalazina y en general todos los aminosalicilatos son considerados seguros categoría B de la *Food and Drug Administration* (FDA). Series de casos, estudios poblacionales de cohorte y dos metaanálisis demostraron que no existe riesgo aumentado de eventos adversos en el embarazo temprano (embarazo ectópico y abortos). Algunos estudios demostraron un aumento en las tasas de parto prematuro, muerte fetal y bajo peso al nacer, sin embargo la actividad de la enfermedad durante el embarazo es un factor confundidor en estos trabajos. Tanto en estudios con animales como en humanos no se ha demostrado efecto teratogénico. Solamente en el metaanálisis de Cornish, et al. se observó un pequeño incremento en el riesgo de malformaciones congénitas, que se interpreta como resultante de la enfermedad por sí misma^{15,38}. Como la sulfasalazina interfiere

Tabla 1. Seguridad de los fármacos utilizados en el embarazo

Bajo riesgo	Riesgo moderado	Contraindicadas
5-ASA*	Prednisona	Metotrexato
5-ASA* tópicos	Ciclosporina	Talidomida
Sulfasalazina	Tacrolimús	6-Tioguanina
Budesonida	Budesonida	
Azatioprina†	Metronidazol‡§	
6-mercaptopurina†	Ciprofloxacino¶	
Certolizumab		
Infliximab†		
Adalimumab†		
Golimumab†		
Vedolizumab††		
Ustekinumab††		

*Ácido 5-aminosalicílico.
†Como monoterapia.
‡Data limitada.
§Evite en el primer trimestre.
¶Use corto tiempo.

con la absorción de folatos, es recomendada su suplementación (2 mg/d).

Corticoides

Todos los corticoides (categoría C de la FDA) atraviesan la placenta, pero son rápidamente convertidos a metabolitos menos activos por la enzima placentaria 11-hidroxigenasa y en consecuencia su concentración en sangre fetal es baja. Aunque hay trabajos que demostraron un riesgo aumentado de malformaciones orofaciales en madres que utilizaron corticoides en el primer trimestre de embarazo^{16,17}, este riesgo es pequeño y no ha sido confirmado en todos los estudios²⁴.

La prednisona, la prednisolona y la metilprednisolona son metabolizadas más rápidamente y su concentración en el feto es menor que la dexametasona y la betametasona y, en consecuencia, son de elección en el embarazo. Sin embargo, en el registro PIANO se observó una asociación con la diabetes gestacional,

el parto pretérmino y el bajo peso al nacer. Si bien el uso de corticoides es consecuencia de un mal control de la enfermedad y esto por sí mismo podría ser el causante de estos eventos adversos, los corticoides no deberían utilizarse como fármaco de mantenimiento durante el embarazo⁴¹.

Azatioprina y 6-mercaptopurina

Tanto la azatioprina (AZA) como su metabolito la 6-mercaptopurina (6-MP) están todavía en la categoría D de la FDA, lo que indica que existe un riesgo sobre el feto. Esto se debe a un trabajo realizado en 1960, en el cual se observó un efecto teratogénico en ratones y conejos. Sin embargo, hay múltiples series de casos y estudios de cohorte sobre embarazo en humanos que indican que no existe tal riesgo, y por este motivo 9 de cada 10 expertos utilizan AZA en el embarazo¹⁸.

El evento adverso más citado es el aumento de la tasa de abortos espontáneos, de parto

prematureo y de bajo peso al nacer pero, nuevamente, esto parece responder más a la actividad de la enfermedad de base que al uso de AZA o 6-MP¹⁹. Es más, un estudio reciente de cohorte, multicéntrico y retrospectivo demostró que no solo las tiopurinas no aumentan el riesgo de complicaciones durante el embarazo, sino que parecerían tener un efecto protector²⁰. En las 335 embarazadas expuestas a tiopurinas del registro prospectivo PIANO no se observó mayor incidencia de malformaciones congénitas o complicaciones durante el embarazo. Sin embargo, fueron más frecuentes las infecciones a los 9 y 12 meses en los 107 niños expuestos al tratamiento combinado con AZA y anti factor de necrosis tumoral alfa (anti-TNF- α)⁴².

Ciclosporina

La ciclosporina (clase C de la FDA) es un fármaco ampliamente utilizado en pacientes en estado postrasplante y enfermedad injerto contra huésped y, por lo tanto, la gran mayoría de los datos derivan de estudios en estos pacientes. Un metaanálisis con 410 embarazadas demostró que no existe un riesgo incrementado de malformaciones congénitas²¹. En el contexto de la EII, la ciclosporina se ha utilizado en CU refractaria y ha demostrado ser segura y efectiva. Si bien su uso debería ser considerado en los casos de colitis fulminante, algunos autores sugieren los biológicos como primera opción en estos casos (clase B de la FDA), ya que son considerados más seguros y hay mayor evidencia en su uso en el embarazo²².

Metotrexato y talidomida

Ambos fármacos son teratogénicos (categoría X de la FDA) y están contraindicados en el embarazo. Las pacientes en edad fértil que se encuentren bajo tratamiento con estos fármacos deben ser advertidas y aconsejadas sobre la necesidad absoluta del uso de métodos anticonceptivos para evitar el embarazo.

Aunque existen reportes de embarazos normales con el uso de MTX en el primer trimestre de embarazo, su utilización puede derivar en aborto, retraso del crecimiento intrauterino y malformaciones congénitas como defectos craneoencefálicos, falla en el cierre del tubo neural y anomalías del sistema nervioso central²³. Los metabolitos intracelulares del MTX tienen una vida media larga y puede tomar hasta seis semanas en depurarse, por lo que debe suspenderse de 3 a 6 meses antes de detener el método anticonceptivo en las mujeres que buscan embarazo.

La talidomida se ha asociado a malformaciones mayores que incluyen ojos, oídos y, defectos en el cierre del tubo neural con una mortalidad neonatal de hasta el 40%, por lo cual está absolutamente contraindicada en el embarazo.

Biológicos

Anticuerpos anti factor de necrosis tumoral

Todos los anti-TNF disponibles en la actualidad están clasificados por la FDA como grupo B, lo que indica que no se han reportado efectos teratogénicos en animales, pero aún se requieren estudios controlados en humanos.

El TNF juega un rol importante en el embarazo, donde es producido por la placenta, interviene en el desarrollo del sistema inmunitario fetal en las etapas iniciales y probablemente proteja al feto contra agentes teratogénicos²⁴. A pesar de esto el tratamiento con anticuerpos (Ac) anti-TNF puede ser considerado seguro previo al embarazo y en las primeras etapas de este, ya que la inmunoglobulina G (IgG) no atraviesa la placenta durante el primer trimestre y el transporte transplacentario ocurre hacia el final del segundo y en el tercer trimestre. En esta etapa es donde el feto adquiere la inmunidad materna hasta que su propio sistema inmunitario sea funcional²⁵. El IFX y el adalimumab (ADA) son Ac IgG1 monoclonales activamente transportados a

través de la placenta, mientras que el certolizumab es un fragmento Fab de la IgG1 que no tiene transporte transplacentario. Hay estudios en animales que confirman este hecho, pero faltan estudios en humanos.

La transferencia de los Ac anti-TNF al feto durante el último trimestre del embarazo expone al neonato en los primeros meses de vida a un incremento en el riesgo de infecciones a una respuesta inadecuada a las vacunas, sobre todo con vacunas de gérmenes vivos, como BCG, rotavirus y varicela-zóster. Por esto está recomendado suspender el IFX y la ADA al comienzo del tercer trimestre y retrasar la vacunación por lo menos 6 a 9 meses luego del nacimiento^{22,43}. Otros estudios en pacientes con CU en remisión que suspendieron los anti-TNF a la semana 30 demostraron que todavía existían niveles tanto de IFX como de ADA en la sangre del cordón, por lo cual el momento en el cual se deberían suspender los anti-TNF continúa en debate²⁶. Sin embargo, recientemente ha sido publicado un gran estudio de cohorte retrospectiva con 1,457 pacientes embarazadas expuestas a anti-TNF que demostró que el mantenimiento del anti-TNF más allá de la semana 24 no aumentaba el riesgo de complicaciones maternas ni infecciones neonatales y suspenderlo aumentaba el riesgo de recaída⁴⁴. Por dicha evidencia algunos autores proponen no suspender el anti-TNF durante el tercer trimestre de embarazo⁴⁷.

Numerosos estudios observacionales, registros y revisiones sistemáticas demostraron su seguridad en la utilización en el embarazo²⁷⁻³¹. El registro PIANO evalúa hasta la fecha más de 500 pacientes embarazadas expuestas a IFX, ADA y certolizumab, y no ha reportado incrementos en anomalías congénitas, alteraciones en el crecimiento y desarrollo de recién nacidos ni otras complicaciones recién nacidos de madres que recibieron biológicos. Sin embargo, se observó que con el tratamiento combinado con AZA y anti-TNF las mujeres tenían más riesgo de parto pretérmino y otras complicaciones además de las infecciones en los niños que ya se mencionaron⁴⁵.

Vedolizumab

Los análisis iniciales, aún limitados en número y tiempo de seguimiento, no han identificado problemas de seguridad en los embarazos ni en los recién nacidos expuestos directa o indirectamente a vedolizumab. Sin embargo, por el momento, el vedolizumab debe ser usado en el embarazo solo si los beneficios sobrepasan claramente a los riesgos para la madre y el feto^{12,32}.

Ustekinumab

Tampoco existe evidencia de que el Ustekinumab incremente los riesgos vinculados al embarazo y al feto, pero hace falta aún mayor cantidad de estudios para contar con conclusiones definitivas¹².

Antibióticos

El metronidazol (FDA clase B) y el ciprofloxacino (FDA clase C) son antibióticos frecuentemente utilizados para el tratamiento de la enfermedad perianal de la EC.

Si bien existe un estudio de casos y controles que sugiere un aumento en el riesgo de malformaciones orofaciales cuando se utiliza metronidazol en el primer trimestre, dos metaanálisis y una revisión sistemática demuestran que no existe riesgo de anomalías congénitas⁴⁶.

Un metaanálisis que evalúa el uso de ciprofloxacino durante el primer trimestre reveló que no hay riesgo de malformaciones mayores, abortos, partos pretérmino o bajo peso al nacer. Sin embargo, por el conocido efecto del ciprofloxacino en el hueso y cartílago se recomienda evitar esta medicación durante el embarazo^{35,36}.

Parto, posparto y lactancia

Parto

El tipo de parto en madres con EII debería seguir las necesidades obstétricas, sin embargo

Tabla 2. Seguridad de los fármacos utilizados durante la lactancia

Compatibles	Probablemente compatibles	Contraindicados
5-ASA*	Ciprofloxacino [†]	Metrotrexato
Sulfasalazina	Ciclosporina [†]	Talidomida
Corticoides		Metronidazol
Budesonida		
Azatioprina y 6-mercaptopurina [†]		
Tacrolimús [†]		
Infliximab		
Adalimumab		
Golimumab		
Certolizumab [§]		
Vedolizumab [§]		
Ustekinumab [§]		

*5-aminosalicílico.

[†]Aconsejable descartar la leche por 4 h después de la toma de la droga.[‡]Determinar los niveles en el niño.[§]Data limitada.

la decisión deberá tomarse preferentemente en conjunto con gastroenterólogos y/o cirujanos coloproctólogos. La cesárea está recomendada en pacientes con enfermedad perianal o en casos de compromiso rectal. Aunque muchas veces se sugiere cesárea a todas las pacientes con EC, es razonable permitir el parto vaginal en mujeres con enfermedad quiescente o leve³⁶. Debería evitarse en lo posible la episiotomía por el compromiso perianal posterior.

La continencia de los pacientes con RIA depende de tener una buena función esfinteriana, razón por la cual está indicada la cesárea con el fin de proteger el esfínter y mantener el mejor funcionamiento posible del piso de la pelvis¹⁴.

Riesgo posparto de recaída

Si bien hasta un tercio de las madres con Ell experimentan una recaída en el puerperio, este riesgo no es significativamente mayor que aquel que presenta una paciente sin haber estado embarazada.

Por su parte, las pacientes con RIA tienen entre un 20 y un 30% de riesgo de desarrollar alteraciones de la función del reservorio (aumento de la frecuencia de las deposiciones o disminución de la continencia) en el tercer trimestre, pero afortunadamente esto en general se resuelve espontáneamente en el puerperio¹⁴.

Lactancia

Muchas mujeres eligen no amamantar a sus hijos por temor a que la medicación los afecte, por indicación médica o por elección personal. Trabajos recientes indican que no existe mayor riesgo de recaída en mujeres que amamantan³⁷.

Medicación y lactancia (Tabla 2)

Aminosalicilatos

La concentración que se excreta por la leche es mínima y por lo tanto es poco probable que

exista riesgo de toxicidad. Esto se ha confirmado en estudios prospectivos³⁸ y la *European Crohn's and Colitis Organisation* (ECCO) define a los aminosalicilatos como fármacos seguros durante la lactancia¹⁴.

Azatioprina y 6-mercaptopurina

Solo pequeñas proporciones de metabolitos de AZA y 6-MP se excretan en la leche y esto ocurre las primeras 4 horas posteriores a la toma. Por lo tanto, algunos autores recomiendan sacar y descartar la leche de las primeras 4 horas posteriores a la toma de la tiopurina²². De todas maneras, diferentes estudios demostraron que no existe más riesgo de infección en niños amamantados expuestos a tiopurinas.

Metotrexato

El MTX es excretado por la leche y por su efecto teratogénico está contraindicado tanto en el embarazo como en la lactancia.

Corticoides

Los corticoides se excretan por la leche en bajas concentraciones y, al igual que las tiopurinas, su concentración es mayor las primeras 4 horas después de la toma, por lo que también está recomendado sacar y descartar la leche²².

Antibióticos

Ninguno de estos fármacos son considerados apropiados durante el periodo de lactancia, ya que son excretados por la leche materna^{12,14}.

Biológicos

Estudios con muy pocas pacientes bajo tratamiento con IFX y ADA demostraron que no existe incremento en el riesgo de infecciones en los niños, ya que solo se excretan en pequeñas cantidades en la leche materna. Sin

embargo, los datos disponibles son muy escasos como para efectuar una recomendación, por lo que si bien trabajos más recientes avalan su uso en la lactancia^{12,22}, la ECCO sugiere que sea cuidadosamente discutido y en los lugares donde esté disponible considerar monitorear los fármacos y los anticuerpos tanto en la leche como en los niños^{12,14}.

Recientemente un estudio multicéntrico prospectivo en mujeres que amamantaban y recibían anti-TNF demostró que existen concentraciones bajas de IFX, ADA, certolizumab, natalizumab y ustekinumab en muestras de leche materna y demostró además que los niños de madres que reciben biológicos o combinación de biológicos e inmunomoduladores tienen tasas similares de infecciones comparado con niños no amamantados o no expuestos a dichos fármacos, por lo cual su uso parecería seguro en madres que amamantan a sus hijos.

Resumen y conclusiones

Diferentes reportes demuestran que los pacientes en situación de decidir la posibilidad de tener hijos o en relación al embarazo y/o la lactancia toman muy frecuentemente decisiones equivocadas basadas en temores y prejuicios, frecuentemente infundados. Por otra parte muchos médicos insuficientemente informados aconsejan erróneamente a sus pacientes y familiares. Afortunadamente en el momento actual contamos con cantidad de evidencia sólida para la toma de la mayor parte de las conductas vinculadas al manejo de las EII en el embarazo. Existen guías y consensos con valiosa información que, además, aportan seguridad a pacientes y familiares a la hora de tomar decisiones^{14,39,40}.

En líneas generales la fertilidad no se encuentra comprometida excepto en las mujeres con RIA o con EC activa y en varones bajo tratamiento con sulfasalazina.

Es crucial destacar la importancia de alcanzar la remisión antes de la concepción para evitar eventos indeseables como partos

pretérmino y bajo peso al nacer. Por otra parte, la mayoría de los fármacos pueden considerarse seguros en la utilización en el embarazo, a excepción de la talidomida y el MTX, lo cual debe ser extensamente discutido con los futuros padres. Se debe procurar suspender los biológicos al final del segundo trimestre.

Es muy importante que la información que se brinde sea acordada con el resto de los profesionales que estará a cargo del embarazo, del parto y del cuidado del recién nacido para evitar incongruencias que puedan acarrear dudas o conflictos innecesarios. También resulta crucial informar a los padres de que los embarazos en personas normales tienen tasas no despreciables de complicaciones y/o malformaciones y que estas pueden ocurrir en su caso, independientemente de la existencia de su EII o la medicación.

Por todo esto resulta de vital importancia discutir con los pacientes con la debida anticipación sobre la posibilidad de un embarazo, para lo cual este tema debe ser abordado activamente en la consulta médica.

Bibliografía

- Mountfield R, Bampton P, Prosser R, Muller K, Andrews JM. Fear and fertility in inflammatory bowel disease: a mismatch of perception and reality affects family planning decisions. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15:720-5.
- Ek WE, D'Amato M, Halfvarson J. The history of genetics in inflammatory bowel disease. *Ann Gastroenterol*. 2014;27:294-303.
- Vermeire S, Carbonnel F, Coulie PG, Geenen V, Hazes JM, Masson PL, et al. Management of inflammatory bowel disease in pregnancy. *J Crohns Colitis*. 2012;6:811-23.
- 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.
- Waljee A, Waljee J, Morris AM, Higgins PD. Threefold increased risk of infertility: a meta-analysis of infertility after ileal pouch anal anastomosis in ulcerative colitis. *Gut*. 2006;55:1575-80.
- Beyer-Berjot L, Maggiori L, Birnbaum D, Lefevre JH, Berdah S, Panis Y. A total laparoscopic approach reduces the infertility rate after ileal pouch-anal anastomosis. *Ann Surg*. 2013;258:275-82.
- Davies RJ, O'Connor BI, Victor C, MacRae HM, Cohen Z, McLeod RS. A prospective evaluation of sexual function and quality of life after ileal pouch-anal anastomosis. *Dis Colon Rectum*. 2008; 51:1032-5.
- Toovey S, Hudson E, Hendry WF, Levi AJ. Sulphasalazine and male infertility: reversibility and possible mechanism. *Gut*. 1981;22: 445-51.
- Dejaco C, Mittermaier C, Reinisch W, Gasche C, Waldhoer T, Strohmayer H, et al. Azathioprine treatment and male fertility in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2001;121:1048-53.
- Mahadevan U, Terdiman JP, Aron J, Jacobsohn S, Turek P. Infliximab and semen quality in men with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2005;11:395-9.
- Khalili H, Neovius M, Ekbohm A, Ludvigsson JF, Askling J, Chan AT, et al. Oral contraceptive use and risk of ulcerative colitis progression: a nationwide study. *Am J Gastroenterol*. 2016;111:1614-20.
- Mahadevan U, McConnell RA, Chambers CD. Drug safety and risk of adverse outcomes for pregnant patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2017;152:451-62.
- 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.
- van der Woude CJ, Ardizzone S, Bengtson MB, Fiorino G, Fraser G, Katsanos K, et al.; European Crohn's and Colitis Organization. The second European evidenced-based consensus on reproduction and pregnancy in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2015;9(2):107-24.
- 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.
- Moffatt DC, Bernstein CN. Drug therapy for inflammatory bowel disease in pregnancy and the puerperium. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2007;21:835-47.
- Carmichael SL, Shaw GM, Ma C, Werler MM, Rasmussen SA, Lammer EJ; National Birth Defects Prevention Study. Maternal corticosteroid use and orofacial clefts. *Am J Obstet Gynecol*. 2007; 197:585. e1-7; discussion 683-4, e1-7.
- Peyrin-Biroulet L, Oussalah A, Roblin X, Sparrow MP. The use of azathioprine in Crohn's disease during pregnancy and in the post-operative setting: a worldwide survey of experts. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;33(6):707-13.
- Langagergaard V, Pedersen L, Gislum M, Nørgard B, Sørensen HT. Birth outcome in women treated with azathioprine or mercaptopurine during pregnancy: A Danish nationwide cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;25:73-81.
- Casanova MJ, Chaparro M, Domenech E, et al. Safety of thiopurines and anti-TNF-alpha drugs during pregnancy in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2013;108:433-40.
- Bar Oz B, Hackman R, Einarson T, Koren G. Pregnancy outcome after cyclosporine therapy during pregnancy: a meta-analysis. *Transplantation*. 2001;71:1051-5.
- Huang VW, Habal FM. From conception to delivery: managing the pregnant inflammatory bowel disease patient. *World J Gastroenterol*. 2014;20:3495-506.
- Kozlowski RD, Steinbrunner JV, MacKenzie AH, Clough JD, Wilke WS, Segal AM. Outcome of first-trimester exposure to low-dose methotrexate in eight patients with rheumatic disease. *Am J Med*. 1990;88:589-92.
- Arsenescu R, Arsenescu V, de Villiers WJ. TNF-alpha and the development of the neonatal immune system: implications for inhibitor use in pregnancy. *Am J Gastroenterol*. 2011;106:559-62.
- Kane SV, Acquah LA. Placental transport of immunoglobulins: a clinical review for gastroenterologists who prescribe therapeutic monoclonal antibodies to women during conception and pregnancy. *Am J Gastroenterol*. 2009;104:228-33.
- Mahadevan U, Wolf DC, Dubinsky M, Cortot A, Lee SD, Siegel CA, et al. Placental transfer of anti-tumor necrosis factor agents in pregnant patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11:286-92.
- Bortlik M, Machkova N, Duricova D, Malickova K, Hrdlicka L, Lukas M, et al. Pregnancy and newborn outcome of mothers with inflammatory bowel diseases exposed to anti-TNF-alpha therapy during pregnancy: three-center study. *Scand J Gastroenterol*. 2013;48: 951-8.
- Marchioni RM, Lichtenstein GR. Tumor necrosis factor-alpha inhibitor therapy and fetal risk: a systematic literature review. *World J Gastroenterol*. 2013;19:2591-602.
- Chaparro M, Verreth A, Lobaton T, Gravito-Soares E, Julsgaard M, Savarino E, et al. Long-term safety of in utero exposure to anti-TNFα drugs for the treatment of inflammatory bowel disease: results from the Multicenter European TEDDY Study. *Am J Gastroenterol*. 2018; 113:396-403.
- van der Woude CJ, Ardizzone S, Bengtson MB, Fiorino G, Fraser G, Katsanos K, et al.; European Crohn's and Colitis Organization. The second European evidenced-based consensus on reproduction and pregnancy in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2015;9(2):107-24.
- Mountfield R, Bampton P, Prosser R, Muller K, Andrews JM. Fear and fertility in inflammatory bowel disease: a mismatch of perception and reality affects family planning decisions. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15:720-5.
- Mahadevan U, Vermeire S, Lasch K, Abhyankar B, Bhayat F, Blake A, et al. Vedolizumab exposure in pregnancy: outcomes from clinical studies in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;45:941-50.
- Koss CA, Baras DC, Lane SD, Aubry R, Marcus M, Markowitz LE, et al. Investigation of metronidazole use during pregnancy and adverse birth outcomes. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56: 4800-5.

34. Nahum GG, Uhl K, Kennedy DL. Antibiotic use in pregnancy and lactation: what is and is not known about teratogenic and toxic risks. *Obstet Gynecol.* 2006;107:1120-38.
35. Nielsen OH, Maxwell C, Hendel J. IBD medications during pregnancy and lactation. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2014;11:116-27.
36. Alstead EM. Inflammatory bowel disease in pregnancy. *Postgrad Med J.* 2002;78:23-6.
37. Moffatt DC, Ilnyckyj A, Bernstein CN. A population-based study of breastfeeding in inflammatory bowel disease: initiation, duration, and effect on disease in the postpartum period. *Am J Gastroenterol.* 2009;104:2517-23.
38. Habal FM, Hui G, Greenberg GR. Oral 5-aminosalicylic acid for inflammatory bowel disease in pregnancy: safety and clinical course. *Gastroenterology.* 1993;105:1057-60.
39. Nguyen GC, Seow CH, Maxwell C, Huang V, Leung Y, Jones J, et al.; IBD in Pregnancy Consensus Group; Canadian Association of Gastroenterology. The Toronto Consensus Statements for the Management of Inflammatory Bowel Disease in Pregnancy. *Gastroenterology.* 2016;150:734-57.
40. Yamamoto-Furusho JK, Bosques-Padilla F, Daffra P, De Paula JA, Etchevers J, Galiano MT, et al. Situaciones especiales en la enfermedad inflamatoria intestinal: primer consenso latinoamericano de la Pan American Crohn's and Colitis Organisation (PANCCO) (Segunda parte). *Rev Gastroenterol Méx.* 2017;82:134-55.
41. Lin K, Martin CF, Dassopoulos T, Degli Esposti SD, Wolf DC, Degli Esposti SD, et al. Pregnancy outcomes amongst mothers with inflammatory bowel disease exposed to systemic corticosteroids: results of the PIANO registry. *Gastroenterology.* 2014;146(5):S-1.
42. Mahadevan U, Martin CF, Chambers C, Kane SV, Dubinsky M, Sandborn W, et al. Achievement of developmental milestones among offspring of women with inflammatory bowel disease: the PIANO registry. *Gastroenterology.* 2014;146(5):S-1.
43. Julsgaard M, Christensen LA, Gibson PR, Geary RB, Fallingborg J, Hvas CL, et al. Concentrations of adalimumab and infliximab in mothers and newborns, and effects on infection. *Gastroenterology.* 2016;151(1):110-9.
44. Luu M, Benzenine E, Doret M, Michiels C, Barkun A, Degand T, et al. Continuous anti-TNF α use throughout pregnancy: possible complications for the mother but not for the fetus. A retrospective cohort on the French National Health Insurance Database (EVA-SION). *Am J Gastroenterol.* 2018;113(11):1669-77.
45. Mahadevan U, McConnell RA, Chambers CD. Drug safety and risk of adverse outcomes for pregnant patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2017;152(2):451-62.e2.
46. Sheehy O, Santos F, Ferreira E, Berard A. The use of metronidazole during pregnancy: a review of evidence. *Curr Drug Saf.* 2015;10(2):170-9.
47. Mao E, Mahadevan U. The debate is over: continue anti-tumor necrosis factor therapy throughout pregnancy. *Am J Gastroenterol.* 2018;113(11):1590-1.
48. Matro R, Martin C, Wolf D, Shah S, Mahadevan U. Exposure concentrations of infants breastfed by women receiving biologic therapies for inflammatory bowel diseases and effects of breastfeeding on infections and development. *Gastroenterology.* 2018;155(3):696-704.