

¿El tratamiento con infliximab es seguro durante el embarazo en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal?

Federico Argüelles Arias¹, Luisa Castro Laria¹, Manuel Barreiro-de Acosta², M^a Valle García Sánchez³, Pedro Guerrero Jiménez⁴, M^a Rosa Gómez García⁵, Patricia Cordero Ruiz¹, Eva Iglesias Flores³, Federico Gómez Camacho³, Enrique J. Domínguez Muñoz² y Juan Manuel Herrerías Gutiérrez¹

Servicio de Aparato Digestivo. ¹Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla. ²Hospital Universitario de Santiago Compostela. ³Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba. ⁴Hospital Universitario Nuestra Sra. de Valme. Sevilla. ⁵Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada

RESUMEN

Introducción: la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es un trastorno crónico que debuta en la mayoría de los casos durante la edad reproductiva. Existen pocos datos sobre la seguridad durante el embarazo de los tratamientos disponibles, entre ellos los denominados biológicos, y estos están basados en resultados de casos esporádicos.

Objetivos: determinar la seguridad del tratamiento con infliximab (IFX) durante el embarazo en mujeres con EII. Un segundo objetivo es observar el efecto que sobre la actividad de la enfermedad tiene el abandono del tratamiento.

Material y métodos: se trata de un estudio retrospectivo en el que se incluyeron mujeres con EII embarazadas y que estaban en tratamiento con IFX durante el embarazo. Se incluyeron en el estudio a 5 hospitales de España. La actividad de la enfermedad se midió según el CDAI en la enfermedad de Crohn (EC) y la de la colitis ulcerosa (CU) según el índice de Truelove-Witts en cada trimestre del embarazo. La edad gestacional, el peso y las enfermedades del feto se determinaron al nacimiento.

Resultados: se incluyeron doce mujeres con una edad media de 29 años, 4 diagnosticadas de CU y 8 de EC, con una duración media de la enfermedad de 7 años. Todas salvo una, que se diagnosticó durante el embarazo estaban siendo tratadas con IFX en el momento de la concepción. Seis pacientes recibieron el tratamiento de forma ininterrumpida durante todo el embarazo, 2 suspendieron el tratamiento de forma voluntaria y a tres se les suspendió el tratamiento en el tercer trimestre. Recibieron una dosis media de IFX de 400 mg cada 8 semanas. De las 6 pacientes que recibieron tratamiento continuo, el 50% se mantuvo en remisión. De las pacientes que abandonaron el tratamiento, un 83,3% (todas menos una) presentaron un brote de su enfermedad. Ocho partos fueron por vía vaginal y cuatro por cesárea. Ningún recién nacido presentó malformaciones congénitas, retraso del crecimiento intrauterino ni bajo peso y sólo hubo un parto prematuro.

Conclusiones: aunque los casos incluidos en el estudio son pocos, según nuestra experiencia IFX es un fármaco seguro durante el embarazo para la madre y el feto. De hecho, parece que su sus-

pensión puede conducir a un empeoramiento de la enfermedad. No obstante, son necesarios más estudios y con más pacientes para obtener resultados con mayor evidencia científica.

Palabras clave: Enfermedad inflamatoria intestinal. Enfermedad de Crohn. Colitis ulcerosa. Embarazo. Infliximab.

ABSTRACT

Background: in most cases, inflammatory bowel disease (IBD) debuts at reproductive age. The data available in the literature show infliximab (IFX) to be a safe drug during pregnancy but there is very little evidence about the activity of the disease following drug withdrawal during pregnancy.

Aims: determine the drug's safety in pregnant women in our setting and assess its effect on the foetus, drawing on the experience of several hospitals. Secondly, observe the effect of treatment withdrawal on disease activity during pregnancy.

Material and methods: a retrospective study was conducted of women with IBD who had received IFX treatment during pregnancy in five hospitals in Spain. Disease activity was assessed using Crohn's Disease Activity Index, while UC was assessed using the Truelove-Witts Index in each trimester of pregnancy. Gestational age, weight and diseases in the foetus were determined at birth.

Results: the study included 12 women with a mean age of 29 years; 4 had ulcerative colitis and 8 Crohn's disease, with mean disease duration of 7 years. All but one, who was diagnosed during pregnancy, was receiving IFX treatment at conception. Six patients received uninterrupted treatment throughout the pregnancy, 2 requested voluntary interruption and in 3 cases treatment was interrupted in the third trimester as a precaution. They received a mean IFX dose of 400 mg every 8 weeks. Of the 6 patients who received continuous treatment, in 50% disease was held in remission. The 6 remaining patients suspended treatment for different reasons, presenting disease recurrence in all but one case (83.3%). Eight deliveries were vaginal and 4 by caesarean section. Newborns presented no congenital anomalies, intrauterine growth retardation or low birth weight and there was only one premature delivery.

Conclusions: although cases included in the study are not significant, in our experience, IFX during pregnancy is a safe treatment for the mother and the foetus. In fact, in our study and in some cases, its withdrawal may lead to a worsening of the disease. However, further control studies are required with larger samples to obtain more representative findings.

Recibido: 04-08-11.

Aceptado: 28-10-11.

Correspondencia: Federico Argüelles-Arias. Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Virgen Macarena. C/ Dr. Fedriani, 3. 41007 Sevilla. e-mail: jarguelles@telefonica.net

Key words: Inflammatory bowel disease. Crohn's disease. Ulcerative colitis. Pregnancy. Infliximab.

Argüelles Arias F, Castro Laria L, Barreiro-de Acosta M, García Sánchez MV, Guerrero Jiménez P, Gómez García MR, Cordero Ruiz P, Iglesias Flores E, Gómez Camacho F, Domínguez Muñoz EJ, Herrerías Gutiérrez JM. ¿El tratamiento con infliximab es seguro durante el embarazo en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal? *Rev Esp Enferm Dig* 2012; 104: 59-64.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) característicamente afecta a adultos jóvenes que, por tanto, están en edad reproductiva. Así, el fármaco usado para el tratamiento de su enfermedad no debe comprometer a la fertilidad, y tampoco debería tener un efecto teratogénico en el caso de concepción. Hoy se sabe que la fertilidad en este grupo de pacientes es similar a la de la población general, aunque cualquiera de los fármacos utilizados en la enfermedad o la cirugía pélvica, principalmente la colectomía con reservorio ileoanal, puede afectar a esta fertilidad (1). Asimismo, se sabe que el embarazo no aumenta el riesgo de un nuevo brote de la enfermedad si está inactiva en el momento de la concepción y la estabilidad de la enfermedad durante el embarazo también es importante para que no haya problemas para el feto (2). No obstante, en ocasiones puede ocurrir que el feto nazca con bajo peso si la enfermedad está activa en el momento de la concepción (3).

Existe un gran arsenal terapéutico para el tratamiento de la EII y la FDA ha categorizado los diferentes fármacos en función de su potencial teratogénico (4). En este sentido los biológicos y, más concretamente infliximab, se han incluido en la categoría B, lo que significa que los estudios en animales no muestran riesgos fetales, pero no ha habido ningún estudio control en seres humanos, o se han observado efectos adversos en estudios con animales pero estos no han sido confirmados en estudios control de mujeres en el primer trimestre.

Aunque infliximab es una molécula grande se sabe que puede atravesar la placenta durante el embarazo. Así se han observado algunas trazas en suero fetal al nacer, por lo que puede haber difusión a través de la placenta, probablemente en el tercer trimestre (5,6). Estos hallazgos refuerzan las recomendaciones que aconsejan que las pacientes embarazadas eviten infliximab después de la semana 30 de gestación (7,8), y así, probablemente debería ser limitado a los casos en que la actividad incontrolada de la EII pudiera exponer a madre y a niño a riesgos mayores que las derivadas de su uso (9).

En este estudio se analiza la seguridad de infliximab en pacientes embarazadas en diversos centros, observando el efecto sobre la actividad en los casos en que se interrumpió el tratamiento.

OBJETIVOS

En primer lugar, determinar la seguridad del medicamento en mujeres embarazadas en nuestro entorno y evaluar su efecto sobre el feto, aprovechando la experiencia de varios hospitales. En segundo lugar, estudiar el efecto de la retirada del tratamiento sobre la actividad de la enfermedad durante el embarazo.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se trata de un estudio retrospectivo, multicéntrico y observacional. Se incluyeron mujeres con EII que recibieron tratamiento con IFX durante el embarazo en 5 hospitales. Se diseñó una hoja de recogida de datos para analizar las características de los pacientes y evaluar la actividad de la enfermedad mediante el índice de actividad de la enfermedad de Crohn (CDAI) y de la colitis ulcerosa utilizando el índice de Truelove-Witts antes del embarazo, en cada trimestre del embarazo y después del parto.

Se determinaron las enfermedades, peso y edad gestacional del feto al nacer. También se estudió el tiempo previo de exposición a IFX así como los intervalos de administración durante el embarazo. La dosis de infliximab empleada fue la habitual en todos los casos. Los detalles de las pacientes incluidas se especifican en la tabla I.

Como el número de pacientes incluidos no fue alto, no se realizó un estudio estadístico siendo expresados los resultados en porcentajes.

RESULTADOS

El estudio incluyó a 12 mujeres con una edad media de 29 años; 4 tenían CU (3 colitis izquierda y 1 pancolitis) y 8 EC (5 luminal, 2 fistulizante y un caso estenosante y perianal), con una duración media de enfermedad de 7 años.

En los casos en los que la mesalazina se utilizaba como medicamento concomitante nunca se suspendió. El metotrexate fue suspendido en el caso 5 dos años antes de la concepción y la azatioprina no fue utilizada durante el embarazo en cinco casos, porque el tratamiento se suspendió tras obtenerse respuesta con infliximab. Todas las pacientes, excepto una, que fue diagnosticada durante el embarazo, estaban recibiendo tratamiento con infliximab en el momento de la concepción.

De las otras 11 pacientes, 6 recibieron el tratamiento durante todo el embarazo, 2 solicitaron su interrupción voluntaria y en 3 casos el tratamiento fue suspendido en el tercer trimestre como medida de precaución. Todas recibieron una dosis media de infliximab de 400 mg cada 8 semanas. De las 6 pacientes que recibieron tratamiento continuo, en el 50% la enfermedad se mantuvo estable. De este grupo, de las que tuvieron un brote durante el embarazo, sólo una estaba en remisión cuando se quedó embarazada y el brote fue leve; las otras 2 tuvieron un brote leve moderado, manteniendo la

Tabla I. Datos epidemiológicos de los pacientes

	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4	Caso 5	Caso 6	Caso 7	Caso 8	Caso 9	Caso 10	Caso 11	Caso 12
Edad	35	29	26	25	34	30	35	26	25	23	28	36
Tipo de enfermedad	Crohn	Crohn	Crohn	Crohn	CU	CU	Crohn	CU	Crohn	Crohn	Crohn	CU
Fenotipo	Luminal	Estenosante-perianal	Luminal	Perianal/luminal	Colitis izquierda	Colitis izquierda	Perianal / fistulizante	Pancolitis	Luminal	Luminal / perianal	Fistulizante	Colitis izquierda
Fumadora	Sí	No	No	No	No	No	No	Sí	Sí	Sí	No	No
Duración enfermedad (años)	6	11	6	5	7	5	7	7	5	10	12	4
Edad de debut (años)	29	18	20	20	27	26	27	19	20	12	16	32
Localización	Colónica	Ileocólica	Colónica	Colónica	Colitis izquierda	Colitis izquierda	Ileocólica	Pancolitis	Ileon	Colon / perianal	Ileocólica	Colitis izquierda
Tratamientos previos												Diagnosticada durante el embarazo
5-ASA	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No	No	Sí	Sí	Sí	Sí	
AZA	Sí	Sí	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	
Metotrexate	No	No	No	No	Sí	No	No	No	No	No	No	
IFX	Sí (2 años)	Sí (5 años)	Sí (5 años)	Sí (4 años)	Sí (3 años)	Sí (5 años)	Sí (18 meses)	Sí	Sí	Sí (3 años)	Sí (5 años)	Sí
Cesárea	No	No	No	No	No	No	Sí	Sí	Sí	No	No	Sí
Cirugía previa	No	Sí	No	No	No	No	Sí	No	No	Sí	Sí	No
Tiempo transcurrido (años)	4	6	1	1	3	Desde el inicio	5	4	4	6	7	
Embarazos	1	0	2	1	3	1	0	0	0	0	0	0

actividad de la enfermedad durante el embarazo, por lo que requirieron el uso de corticosteroides en algún momento.

De las 6 pacientes restantes (incluyendo la paciente con diagnóstico durante el embarazo) en las que se suspendió el tratamiento por diferentes motivos, presentaron recidiva de la enfermedad todas menos una (83,3%). De las 5 pacientes que presentaron actividad durante el embarazo, 3 estaban en remisión cuando se quedaron embarazadas. Estos resultados se ilustran en la tabla II y en la figura 1.

En cuanto al tipo de parto y a las características de los recién nacidos se obtuvieron los siguientes resultados: 8 partos fueron vaginales y 4 por cesárea. Tres de las cesáreas fueron en el mismo hospital (siguiendo el protocolo para este tipo de paciente) y el cuarto fue en la paciente con CU cuya enfermedad debutó durante el embarazo. Ninguno de los recién nacidos presentó anomalía congénita alguna, retraso del crecimiento intrauterino o bajo peso al nacer y hubo sólo un parto prematuro (Tabla III).

DISCUSIÓN

Infliximab es un fármaco útil para mantener la EII en remisión. Está incluido en el grupo B de fármacos en relación con el embarazo, por lo que se considera de bajo riesgo durante la gestación y el feto. Dos registros del propio laboratorio indican que la posibilidad de teratogenicidad es muy

baja. El registro de tratamientos con IFX contiene más de 6.000 pacientes, incluyendo 36 mujeres embarazadas que requirieron tratamiento biológico antes del embarazo (10) y la base de datos de seguridad de Centocor® incluye a 96 mujeres con exposición directa a los biológicos (11). El registro BIOBDASER español tiene recogidos 11 embarazos en 10 mujeres tratadas con diferentes anti-TNF (12) y el registro británico aporta información sobre otros 23 embarazos, sin anomalías teratogénicas neonatales (13).

En la serie de Mahadevan (14), que es la más amplia notificada hasta la fecha, diez mujeres embarazadas con enfermedad de Crohn fueron tratadas con infliximab. Ocho de ellas recibió IFX como tratamiento de mantenimiento, y en dos de ellas se inició tratamiento durante la gestación debido a empeoramiento de su enfermedad. Los 10 embarazos terminaron de forma exitosa sin malformaciones congénitas, aunque tres bebés fueron prematuros y uno tuvo bajo peso al nacer. El estudio concluyó que infliximab durante el embarazo es seguro y sugirió que los beneficios de lograr respuesta y mantenimiento de la remisión en las madres con enfermedad de Crohn pueden superar el riesgo para el feto de la exposición a la droga.

Stengel y Arnold (15) publicaron de un caso de una paciente embarazada con EII que se trató con IFX durante su embarazo sin consecuencias para el recién nacido. Burt y cols. (16) comunicaron otro caso exitoso en el que la concepción se obtuvo tres días antes de la infusión de infliximab.

Tabla II. Datos de actividad y de tratamiento con IFX

	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4	Caso 5	Caso 6	Caso 7	Caso 8	Caso 9	Caso 10	Caso 11	Caso 12
Actividad												
Previa	Leve	Inactiva	Inactiva	Inactiva	Inactiva	Inactiva	Moderada	Inactiva	Moderada	Moderada	Inactiva	Inactiva
Primer trimestre	Leve	Inactiva	Moderada	Inactiva	Inactiva	Inactiva	Leve	Leve	Moderada	Inactiva	Inactiva	Grave
Segundo trimestre	Leve	Moderado	Leve	Inactiva	Inactiva	Inactiva	Leve	Inactiva	Moderada	Moderada	Inactiva	Moderada
Tercer trimestre	Leve	Leve	Moderada	Inactiva	Inactiva	Inactiva	Leve	Inactiva	Moderada	Inactiva	Inactiva	Moderada
Postparto	Leve	Leve	Leve	Inactiva	Inactiva	Inactiva	Moderada	Inactiva	Leve	Inactiva	Inactiva	Leve
Medicación												
IFX	1-2 trimestre	1 trimestre	1-2 trimestre	Todo el embarazo	1 trimestre	Todo el embarazo	1-2 trimestre	Todo el embarazo	Todo el embarazo	Todo el embarazo	Todo el embarazo	Inducción
Dosis IFX	5 mg/kg cada 8 semanas	5 mg/kg cada 8 semanas	5 mg/kg cada 8 semanas	5 mg/kg cada 8 semanas	5 mg/kg cada 8 semanas	5 mg/kg cada 8 semanas	5 mg/kg cada 8 semanas	5 mg/kg cada 8 semanas	5 mg/kg cada 8 semanas	5 mg/kg cada 8 semanas	5 mg/kg cada 8 semanas	Inducción
IFX después parto	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí	Sí	No

También ha sido utilizado sin problemas en una paciente embarazada con psoriasis (17). Los resultados observados en algunos estudios que refieren un posible aumento en el número de abortos, recién nacidos prematuros o recién nacidos con bajo peso parecen ser más atribuibles a la enfermedad en sí que al uso de estos tratamientos. En el estudio de Carter y cols., (18) un 59% de los niños presentaba 1 o más anomalías congénitas que formaban parte del denominado síndrome VACTERL (anormalidades vertebrales, atresia anal, defectos cardiacos, traqueoesofágicos, renales y cojera). Y por tanto, los autores concluyeron que se habían detectado un alto número de anomalías congénitas que formaban parte del espectro VACTERL asociados al tratamiento. Sin embargo, Koren y cols., (19), consideraron que estos resultados no podían extrapolarse a la población en general porque sus resultados se basaron en una base de datos que recopila solo eventos adversos sobre los fetos. Recientemente, un nuevo estudio acaba de ser publicado y concluye que la exposición directa al tratamiento anti-TNF durante el embarazo no está relacionada con una mayor incidencia de eventos negativos (20). En este sentido, la Sociedad Británica de Reumatología considera que no pueden sacarse conclusiones firmes sobre la seguridad de los anti-TNF durante el embarazo por lo que sugieren que estos fármacos deben evitarse en el momento de la concepción (21).

Sin embargo, como se sabe, infliximab puede cruzar el umbral de la placenta solo en el último trimestre, por lo que hay autores que recomiendan su interrupción antes de la semana 30, y no todo el embarazo, para reducir el paso placentario y así los niveles en el recién nacido (22). Tampoco hay datos de seguridad sobre el uso de infliximab durante la lactancia, aunque parece que no hay ninguna transferencia de madre a bebé a través de la leche materna. En los resultados de un estudio de tres casos publicados recientemente, no se detectaron trazas de infliximab en niños que habían sido alimentados con leche materna (23).

Los resultados de nuestro estudio nos permiten considerar que infliximab es un fármaco seguro durante el emba-

razo. Aunque uno de los recién nacidos nació prematuro, probablemente fue debido a un empeoramiento de la enfermedad y no a la medicación. Asimismo, se observó que las pacientes cuyo tratamiento fue suspendido durante la gestación fueron más propensas a la recidiva de la enfermedad. Así de las 6 pacientes que suspendieron el tratamiento por razones diferentes en todos menos en una (83,3%) apareció una recidiva de la enfermedad. De las 5 pacientes que presentan actividad durante el embarazo, 3 estaban en remisión y 2 en actividad cuando quedan embarazadas. Es por ello que parece razonable mantener el mismo tratamiento durante el embarazo, y aunque la literatura indica que las posibilidades de empeoramiento de la enfermedad durante el embarazo son las mismas que las que tiene una paciente no embarazada. Esto está condicionado fundamentalmente por el mantenimiento de la medicación que permite controlar

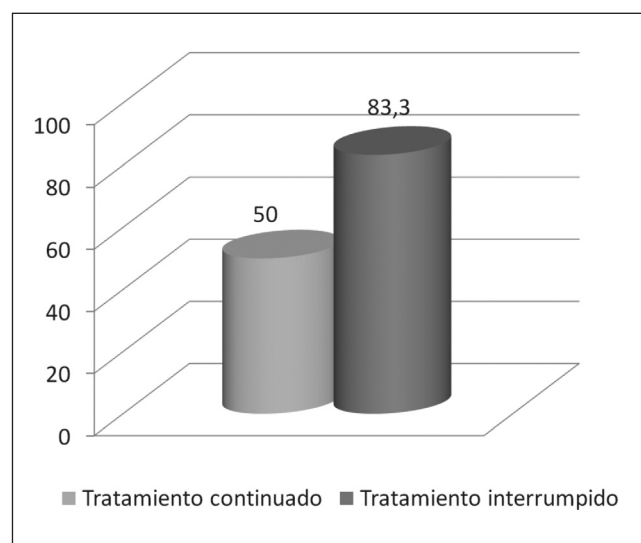


Fig. 1. Recidiva de la enfermedad durante el embarazo.

Tabla III. Características recién nacidos

	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4	Caso 5	Caso 6	Caso 7	Caso 8	Caso 9	Caso 10	Caso 11	Caso 12
Prematuro	No	No	Sí	No	No	No	No	No	No	No	No	No
Peso	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
Edad gestacional	40	40	37	39	42	42	42	38	40	40	40	38
	semanas	semanas	semanas	semanas	semanas	semanas	semanas	semanas	semanas	semanas	semanas	semanas
Retraso crecimiento	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
Anomalías congénitas	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
Enfermedades neonatales	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No/No	No

la enfermedad (24). Además, de las 6 pacientes que siguieron el tratamiento, 50% presentaron recurrencia de la enfermedad. Pero de estas, solo 1 estaba en remisión cuando se quedó embarazada siendo el brote leve. Las otras 2 tuvieron un brote leve-moderado, lo que significa que la actividad se mantuvo durante el embarazo y en algún momento requirieron el uso de corticosteroides. Esto subraya la importancia de elegir el momento de la concepción, asegurando que se produce cuando la enfermedad está controlada, ya que la actividad de la enfermedad durante el embarazo aumenta el riesgo de parto prematuro (25).

Es claro que nuestro estudio tiene limitaciones. Es un estudio retrospectivo, no controlado, con un número limitado de pacientes, pero una de sus ventajas es que es un estudio multicéntrico, en el que acumulamos experiencia de varios hospitales y por lo tanto, diferentes maneras de actuar en estos entornos clínicos. De esta manera, creemos que a partir de nuestros resultados podemos concluir que infliximab puede utilizarse durante el embarazo. Y quizás, las pacientes que se quedan embarazadas mientras reciben infliximab no deberían suspender el tratamiento, porque los posibles efectos secundarios de esta droga sobre el feto y la madre no superan las complicaciones que podrían surgir de abandonar el tratamiento biológico. Estas mismas conclusiones son alcanzadas por otros estudios que mostraron que mientras la EII es un factor de riesgo independiente para tener recién nacidos de bajo peso y prematuros, el mantenimiento de la medicación es esencial para evitar la recidiva de la enfermedad (26). Sin embargo, estudios con grupo de control con muestras más grandes son necesarios para obtener resultados más representativos y con un nivel mayor de evidencia científica.

BIBLIOGRAFÍA

- Garrido E, Van Domselaar M, Morales S, López-Sanromán A. Inflammatory bowel disease and pregnancy. *Gastroenterol Hepatol* 2010;33:517-29.
- Raatikainen K, Mustonen J, Pajala MO, Heikkinen M, Heinonen S. The effects of pre- and post-pregnancy inflammatory bowel disease diagnosis on birth outcomes. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:333-9.
- Molnár T, Farkas K, Nagy F, Lakatos PL, Miheller P, Nyári T, et al. Pregnancy outcome in patients with inflammatory bowel disease according to the activity of the disease and the medical treatment: a case-control study. *Scand J Gastroenterol* 2010;45:1302-6.
- Food and Drug Administration. Regulations 1980;44:37434-7.
- Vasiliauskas ED, Barry M, Dubinsky M. High serum levels of infliximab detected in the newborn of a mother receiving during pregnancy. *Gastroenterology* 2005;128:33.
- Vasiliauskas EA, 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.
- Zelinkova Z, de Haar C, de Ridder L, Pierik MJ, Kuipers EJ, Peppelenbosch MP, et al. High intra-uterine exposure to infliximab following maternal anti-TNF treatment during pregnancy. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:1053-8.
- Friedman S, Regueiro MD. Pregnancy and nursing in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2002;31:265-73, xii.
- Gisbert JP. Safety of immunomodulators and biologics for the treatment of inflammatory bowel disease during pregnancy and breast-feeding. *Inflamm Bowel Dis* 2010;16:881-95.
- Lichtenstein G, Cohen R, Feagan B, Sandborn W, Salzberg B, Chen D. Safety of infliximab in Crohn's disease: Data from the 5000-patient TREAT registry. *Gastroenterology* 2004;126:A54.
- 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.
- Joven BE, García-González AJ, Ruiz T, Moreno E, Cebrián L, Valero M. Pregnancy in women receiving anti-TNF therapy. Experience in Spain. *Arthritis Rheum* 2005;9(Suppl.):S349.
- Hyrich KL, Symmons DP, Watson KD, Silman AJ. Pregnancy outcome in women who were exposed to anti-tumor necrosis factor agents: results from a national population register. *Arthritis Rheum* 2006;54: 2701-2.
- Mahadevan U, Kane S, Sandborn WJ, Cohen RD, Hanson K, Terdiman JP, et al. DG. Intentional infliximab use during pregnancy for induction or maintenance of remission in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:733-8.
- Stengel JZ, Arnold HL. Is infliximab safe to use while breastfeeding? *World J Gastroenterol* 2008;14:3085-7.
- Burt MJ, Frizelle FA, Barbezat GO. Pregnancy and exposure to infliximab (anti-tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody). *J Gastroenterol Hepatol* 2003;18:465-6.
- Puig L, Barco D, Alomar A. Treatment of psoriasis with anti-TNF drugs during pregnancy: case report and review of the literature. *Dermatology* 2010;220:71-6.
- Carter JD, Ladhani A, Ricca LR, Valeriano J, Vasey FB. A safety assessment of tumor necrosis factor antagonists during pregnancy: a review of the Food and Drug Administration database. *J Rheumatol* 2009;36:635-41.
- Koren G, Inoue M. Do tumor necrosis factor inhibitors cause malformations in humans? *J Rheumatol* 2009;36:465-6.
- Schnitzler F, Fidder H, Ferrante M, Ballet V, Noman M, Van Assche G, et al. Outcome of pregnancy in women with inflammatory bowel disease treated with antitumor necrosis factor therapy. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17:1846-54.
- Verstappen SM, King Y, Watson KD, Symmons DP, Hyrich KL; BSRBR Control Centre Consortium, BSR Biologics Register. Anti-TNF therapies and pregnancy: outcome of 130 pregnancies in the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis* 2011;70:823-6.

22. Dubinsky M, Abraham B, Mahadevan U. Management of the pregnant IBD patient. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14:1736-50.
23. Kane S, Ford J, Cohen R, Wagner C. Absence of infliximab in infants and breast milk from nursing mothers receiving therapy for Crohn's disease before and after delivery. *J Clin Gastroenterol* 2009;43:613-6.
24. Mahadevan U, Kane S. American Gastroenterological Association Institute technical review on the use of gastrointestinal medications in pregnancy. *Gastroenterology* 2006;131:283-311.
25. Nørgård B, Hundborg HH, Jacobsen BA, Nielsen GL, Fonager K. Disease activity in pregnant women with Crohn's disease and birth outcomes: a regional Danish cohort study. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1947-54.
26. Molnár T, Farkas K, Nagy F, Lakatos PL, Miheller P, Nyári T, et al. Pregnancy outcome in patients with inflammatory bowel disease according to the activity of the disease and the medical treatment: a case-control study. *Scand J Gastroenterol* 2010;45:1302-6.