

CERPO

Centro de Referencia Perinatal Oriente

Facultad de Medicina, Universidad de Chile



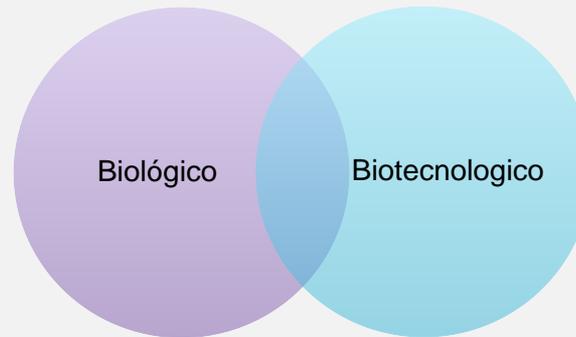
Uso de Biológicos en el embazo

Dra. Ana Sarmiento C.
Programa formación Ginecología - Obstetricia
Universidad de Chile
Enero 2021

Agentes biológicos



- Medicamentos biológicos, ‘biofármacos’, son medicamentos muy complejos en cuya fabricación se emplean organismos vivos , células animales o vegetales, bacterias, virus o levaduras
- Utilizan en la prevención, tratamiento y diagnóstico de diversas enfermedades.



Usos:



- Cardiopatias
- ACV
- Esclerosis multiple
- Artritis reumatoide
- Otras enfermedades autoinmunes

En el embarazo ?

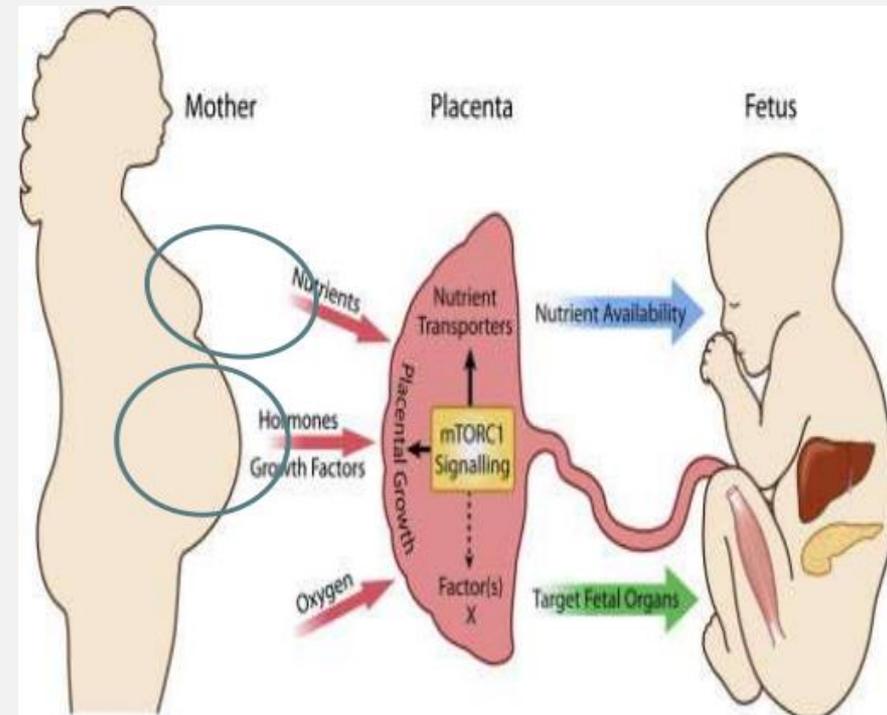


- En los últimos 15 años las terapias biológicas han sido aprobadas y han mejorado significativamente resultados en mujeres en edad reproductiva y gestantes con desordenes inmunológicos
 - *TNFI de mayor experiencia en el embarazo*
- El reto esta en la elección adecuada tomando en cuenta resultados fetales adversos y del embarazo.
- Fabricantes, recomiendan evitarse durante el embarazo y lactancia.
- Nunguna de estas terapias son seguras (FDA, EMA)
 - Anti- TNF y anakira- Categoría B
- El rituximab, el abatacept y el tocilizumab – Categoría C

Biológicos en el primer trimestre:



- Derivados de IgG
 - Difieren de estructura, vida media y paso placentario.
- El transporte activo contiene la parte Fc de IgG1 mediada por el receptor Fc fetal expresado en la placenta
 - Transferencia baja en organogenesis
 - Semana 13



Biológicos en el segundo y tercer trimestre:



- Las moléculas IgG se transportaran activamente desde la circulación materna a la fetal mediante unión a receptor Fc neonatal en las células trofoblasticas.
- Después de la semana 30 de gestación puede conducir a niveles séricos del cordón umbilical iguales o superiores a los niveles maternos
- Vida media prolongada, hasta 48 días, 73 en el recién nacido
- Desaparecen del suero hasta en 6 meses de vida.



Proteína soluble de fusión



Ac monoclonales IgG1 anti TNF- α



Fragmento Fab PEGiladode anticuerpo monoclonal TNF- α humanizado

The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation

Carina Götestam Skorpen,^{1,2,3} Maria Hoeltzenbein,⁴ Angela Tincani,⁵
Rebecca Fischer-Betz,⁶ Elisabeth Elefant,⁷ Christina Chambers,⁸ Josè da Silva,⁹
Catherine Nelson-Piercy,¹⁰ Irene Cetin,¹¹ Nathalie Costedoat-Chalumeau,^{12,13}
Radboud Dolhain,¹⁴ Frauke Förger,¹⁵ Munther Khamashta,¹⁶
Guillermo Ruiz-Irastorza,¹⁷ Angela Zink,¹⁸ Jiri Vencovsky,¹⁹ Maurizio Cutolo,²⁰
Nele Caeyers,²¹ Claudia Zumbühl,²² Monika Østensen^{1,2}

- Analizó resultados de 2492 embarazos expuestos a TNFi
 - No se pudo encontrar mayor tasa de abortos involuntarios o malformaciones congénitas en embarazos expuestos vs usuarias no expuestas.

Consideraciones:



- El efecto del embarazo sobre las enfermedades autoinmunes varía.
- La AR
 - Los síntomas suelen mejorar durante el embarazo, pero empeoran en los primeros meses después del parto
 - Eclampsia / preeclampsia, diabetes mellitus gestacional, desprendimiento de placenta, placenta previa, parto prematuro, baja peso al nacer y trastornos congénitos fetales.
 - Relación con actividad de la enfermedad
- Gran actividad (LES)
 - Se convierte más grave durante el embarazo y en el período posparto
 - Preeclampsia, parto prematuro y bajo peso al nacer.
- Los síntomas de la artritis psoriásica empeorar.
- Se ha establecido que discontinuar tratamiento biológico eficaz antes de un embarazo planificado conduce a la exacerbación de la APs durante el embarazo y puerperio.

Antagonistas de TNF: Infliximab . Categoría B de la FDA

- Categoría B de embarazo por la FDA
- anticuerpo monoclonal humano-murino quimérico que se une con alta afinidad a las formas solubles y transmembrana de TNF
- Suspender 6 meses antes de la concepción, aceptable 2 meses

Etanercept - Categoría B

- Es una proteína de fusión del receptor de TNF-IgG que se une a las moléculas de TNF evitando que estas se unan a los receptores de TNF en la superficie celular
- Suspender entre 3 semanas a 2 meses

Adalimumab - Categoría B

- anticuerpo monoclonal completamente humano que se une al TNF \pm , evitando que se active los receptores de TNF
- Suspender 5 meses antes de la concepción

Golimumab y Certolizumab - categoría B

- Golimumab (un anticuerpo anti-TNF- α monoclonal humano) y certolizumab (un fragmento Fab PEGiladode anticuerpo monoclonal TNF- α humanizado) Son los dos últimos biológicos anti-TNF.
- no existen datos publicados sobre su uso en embarazo humano
- Suspender 5 a 6 meses antes de la concepción

Rituximab - Categoría C

- Es un anticuerpo de ratón humano quimérico monoclonal que, al unirse específicamente a un antígeno transmembrana, CD20, localizado en los linfocitos pre-B y B maduros, media la muerte de las células B
- Dado que el rituximab es un anticuerpo basado en IgG, es probable que cruce la barrera placentaria e interfiera con el desarrollo de células B fetales y neonatales.
- Suspender 12 meses antes de la concepción.

Anakinra - Categoría B

- Es un antagonista del receptor de interleucina-1 humana
- No hay datos suficientes sobre el intervalo de uso y la concepción, no se han reportado resultados adversos con el uso en el 1er trimestre.

Abatacept - Categoría C

- Es una proteína de fusión que modula selectivamente una señal coestimuladora clave necesaria para
- activación de los linfocitos T.
- Suspender 18 semanas antes de la concepción

Tocilizumab - Categoría C

- Se une específicamente tanto a solubles como a receptores de IL-6 unidos a membrana
- Suspender 3 meses antes de la concepción

Riesgo de teratogenicidad?



ARTIGO DE REVISÃO

BIOLOGIC THERAPY AND PREGNANCY.
A SYSTEMATIC LITERATURE REVIEW

Bogas M¹, Leandro Mj^{2*}

Jornadas de Outono SPR 2011

Viseu, Portugal

30 de Setembro a 2 de Outubro 2011

Table I. Summary of pregnancies exposed to anti-TNF therapies

Author, year	Study info	Biologic	Other drugs	Pregnancies, no.	Live births, no.	Exposition	Spont. Abortions, no.	Therap. Abortion, no.	Birth defects/ Complications	Comment	Other	Disease
Gracia, 2006	BIOBADASER	INF	yes	4	3	T1		1	0			RheumDis
Katz, 2004	INF Safety Database	INF	some: MTX 8%; AZA 33%, MTNZ 14%	<u>96</u>	64	32bC; 58T1; 6 ND	14	18	5 (all in patients exp. to INF during pregnancy)	1 prenat with intracerebral and intrapulmonary bleeding died; IIRDS; 1 intestinal malrotation (exp. LFN); 1 Tetralogy Fallot; delayed development and hypothyroidism		8RA, 82 CD, 2JIA, 1 UC; 3NR
Mahadevan, 2005	Intentional Tx	INF	some	10	10	2T1; 8T2-3	0	0	1	1 respiratory distress (ICU)	3 prenat	CD
Schnitzler, 2007	Intentional Tx	INF		12	10	T1T2	1		0		2 prenat	IBD
Berthelot, 2009	CRI	INF		3	3	1T1; 2T1-2	0	0	0			1JIA, 1RA, 1SpA
Chambers, 2004	OTIS	INF	no	4	3	T1	1		0		2 prenat	RA
Tursi, 2006		INF	yes	1	1	T1-3	0	0	0			CD
Angelucci, 2008		INF	yes	1	1	T1	0	0	0			CD
Burt, 2003		INF	no	1	1	T1	0	0	0			CD
Kinder, 2004		INF	MTX	1	0	T1	1 (MTX)	0	0			RA
Vasiliauskas, 2006		INF	no	1	1	T1	0	0	0			CD
Stengel, 2008		INF	mesalazine	1	1	T1-3	0	0	0			CD
Chaparro, 2010		INF	ND	1	1	T1-3	0	0	0			CD
Akinci, 2008		INF	ND	1	1	T2-3	0	0	0			SpA
Palmer, 2008		INF	no	1	0	T1	1		1		delayed development	UC
Antoni, 2002		INF		1	1	T1			0			PsA
Srinivasan, 2001		INF		1	1	T1			0		death on day 3	CD
James, 2001		INF		1	1	T2 (single dose)			0			CD
Nerome, 2008		INF	MTX	1	1	T1-2			0		premat	JIA
Correia, 2010		INF		2	2	T3			0			IBD
Puig, 2009		INF		1	1	T1			0			Psoriasis
Ostensen, 2008		INF		5	1	T1			4			RA, PsA, Oligoart
Rosner, 2007		INF	AZA	3	3	T1-3	0	0	0		1 prenat	1JIA and 2RA
Kane, 2009		INF		3	3	T1-2	0	0	0			CD

continue on next page

Table 1. Summary of pregnancies exposed to anti-TNF therapies (continuation)

Author, year	Study info	Biologic	Other drugs	Pregnancies, no.	Live births, no.	Exposition	Spont. Abortions, no.	Therap. Abortion, no.	Birth defects/ Complications	Comment	Other	Disease
Berthelot, 2009	CRI	ETA	IMTX	10	7	6T1; 2T1-2	2	1 (MTX)	0			2RA; 6SpA; 1PsA; 1JIA
García, 2006	BIOBADASER	ETA	NR	8	4	T1		2				RheumDis
Chakravarty, 2003		ETA	some	7	6	"during pregnancy"	1	0	0			RA
Kosvik, 2005		ETA	no	5	3	T1	2	0	0			IJA and RA
Roux, 2007		ETA	yes	3	2	T1	0	1	1	UTI + CAH		RA
Rump, 2004		ETA	no	1	1	T1	0	0	0			RA
Feyertag, 2004		ETA	no	1	1	T1-3	0	0	0			RA
Carter, 2006		ETA	no	1	1	T1-3 (high dose)	0	0	1	VACTERL assoc		PsA
Sinha, 2006		ETA	no	1	1		0	0	0			RA
Micheloud, 2006		ETA	no	1	1	T2-3	0	0	0			SLE (LN)
Otermin, 2007		ETA	no	1	1	T1-3	0	0	0			JIA
Rosner, 2007		ETA	MFM	1	1	T1-3	0	0	0			SLE
Umeda, 2010		ETA		1	1	T1, T2 and T3	0	0	0			RA
Murashima, 2009		ETA	PDN	1	1	T1-T3	0	0	0		premat	RA
Rump, 2010		ETA		8	6	C and "during pregnancy"	1		1	Megacolon congenitum		RA and AS
Borrego, 2010		ETA	NSAIDs	1	1	T1	0	0	0			PsA
Ostensen, 2008		ETA		9	5	6T1; 3T3		1	3 outcome unknwn			RA and AS
Johnson, 2008	OTIS	ETA	yes	139	130	T1	6 (1 Trissomy 18)	2 (1 unspecified heart defect)	11	1 atrial septal defect + patent ductus arteriosus, esotropia, and inguinal hernia; 1 transverse stomach with epispadias + congenital eye defect in a twin whose co-twin had displaced stomach; 1 ventricular septal defect + patent foramen ovale + patent ductus arteriosus; 1 ventricular septal defect + pulmonic stenosis; 1 pyloric stenosis; 1 cystic adenomatoid malformation; 1 hypospadias + inguinal hernia; 1 volvulus; 1 microcephaly; 1 congenital hypothyroidism; 1 Trissomy 21		RheumDis

continue on next page



Table I. Summary of pregnancies exposed to anti-TNF therapies (*continuation*)

Author, year	Study info	Biologic	Other drugs	Pregnancies, no.	Live births, no.	Exposition	Spont. Abortions, no.	Therap. Abortion, no.	Birth defects/ Complications	Comment	Other	Disease
Johnson, 2009	OTIS	ADA		<u>94</u>	80	T1	13	1	7	1 undescended testicle, 1 microcephaly, 1 ventricular septal defect, 1 congenital hip dysplasia, 1 congenital hypothyroid, 1 bicuspid aortic valve and agenesis of the corpus callosum, 1 congenital hydronephrosis		CD and RA
García, 2006	BIOBADASER	ADA		2	?	T1		1	0			RheumDis
Berthelot, 2009	CRI	ADA		2	2	1T1; 1T1-3			0			IRA; 1 SpA
Vesga, 2005		ADA	no	1	1	T1-3	0	0	0			CD
Sanchez, 2005		ADA		1	1	T1		0	0			CD
Kraemer, 2008		ADA	LFN until WB	1	1	T1-3	0	0	0			Takayasu
Mishkin, 2006		ADA	no	1	1	T1-3	0	0	0			CD
Coburn, 2006		ADA	yes	1	1	T2T3	0	0	0			CD
Carter, 2007		ADA		1	1	T1	0	0	1	VACTERL assoc		?
Jurgens, 2009		ADA		1	1	T1	0	0	0			CD
Dessinioti, 2010		ADA		1	1	T1			0		low weight	Psoriasis
King, 2008	BSRBR	7INF+ 40ETA+ 11ADA	29MTX	<u>58</u>	30	55T1; 3T1-3 (3ETA:T1-T3 "all healthy")	18	6	4 + 2	3 intrauterine death and 1 neonatal death; 1 congenital hip dysplasia and 1 pyloric stenosis		RheumDis (mostly RA)
Strangfeld, 2007	RABBIT	INF+ETA +ADA	2 MTX/LFN	22	20	mostly T1; 3T2 /T3	2	0	0			RheumDis
Cush, 2005	On-line query (USA)	INF+ETA +ADA		454	378	"during pregnancy"	25	5	0		9 premat	RA
Oussalah, 2009		CTZ		1	1	T1 and T3				0		CD



Table II. Summary of pregnancies exposed to other biologics (non-anti-TNF)

Author, year	Study info	Biologic	Other drugs	Pregnancies, no.	Live births, no.	Exposition	Spont. Abortions, no.	Therap. Abortion, no.	Birth defects/ Complications	Comment	Other	Disease
Ng, 2009		RTX	AAS+Igs+ PDN	1	1	>=6months befC	0	0	0			APPS
Ponte, 2010		RTX		2	2	T1	0	0				Atopic Dermatitis
Pellkofer, 2009		RTX		1	1	C	0		0			Optic Neuromyelitis
Ostensen, 2008		RTX		3	2	3 mo bC e T1-T2	0	1	0			SLE
Herold, 2001		RTX	HOP	1	1	T2 e T3	0	0	0		premat	Lymphoma
Kimby, 2004		RTX		1	1	T1	0		0			Lymphoma
Friedrichs, 2006		RTX	CHOP	1	1	T2 e T3	0	0	0			Lymphoma
Scully, 2006		RTX		1	1	T2 e T3	0	0	0		premat	TTP
Ojeda-Urbe, 2006		RTX		1	1	T1	0		0			AI HemolAn
Maglorie, 2006		RTX	CHOP	1	1	T2	0	0	0			Lymphoma
Decker, 2006		RTX	CHOP	1	1	T2	0	0	0		premat	Lymphoma
Klink, 2008		RTX	Igs	1	1	T3	0	0	0			ITP
Rey, 2009		RTX	CHOP	1	1	T2 e T3	0	0	0		premat	Lymphoma
Strengfeld, 2007	RABBIT	ANAK		2	2	>T1; 2 T2-3			0			RheumDis
Abatacept_EMA 2007		ABAAt	MTX or LFN	8	3?		T1 (3 ongoing pregnancies when reported)	3	2 (MTX or LFN)	?	RA	
Abatacept_EMA 2007		ABAAt		1	0	T1		1				Multiple Sclerosis

NF - infliximab, ETA - etanercept, ADA - adalimumab, RTX - rituximab, ANAK - anakinra, ABAAt - abatacept, TCZ - tocilizumab, CTZ - certolizumab, MTX - methotrexate, AZA - azathioprine, MFM - mycophenolate mofetil, MTNZ - metronidazole, PDN - prednisolone, ND - not described, T1 - 1st trimester, T2 - 2nd trimester, T3 - 3rd trimester, RA - rheumatoid arthritis, PsA - psoriathic arthritis, JIA - juvenile idiopathic arthritis, AS - ankylosing spondylitis, RheumDis - rheumatic diseases, CD - Crohn's disease, IBD - inflammatory bowel disease, UC - ulcerative colitis, SLE (LN) - systemic lupus erythematosus (lupus nephritis); for other acronyms please see text.



Patterns of Biologics Utilization and Discontinuation Before and During Pregnancy in Women With Autoimmune Diseases: A Population-Based Cohort Study

Nicole W Tsao ¹, Larry D Lynd ², Mohsen Sadatsafavi ³, Gillian Hanley ⁴, Mary A De Vera ¹

Affiliations + expand

PMID: 28973840 DOI: 10.1002/acr.23434

METODO:

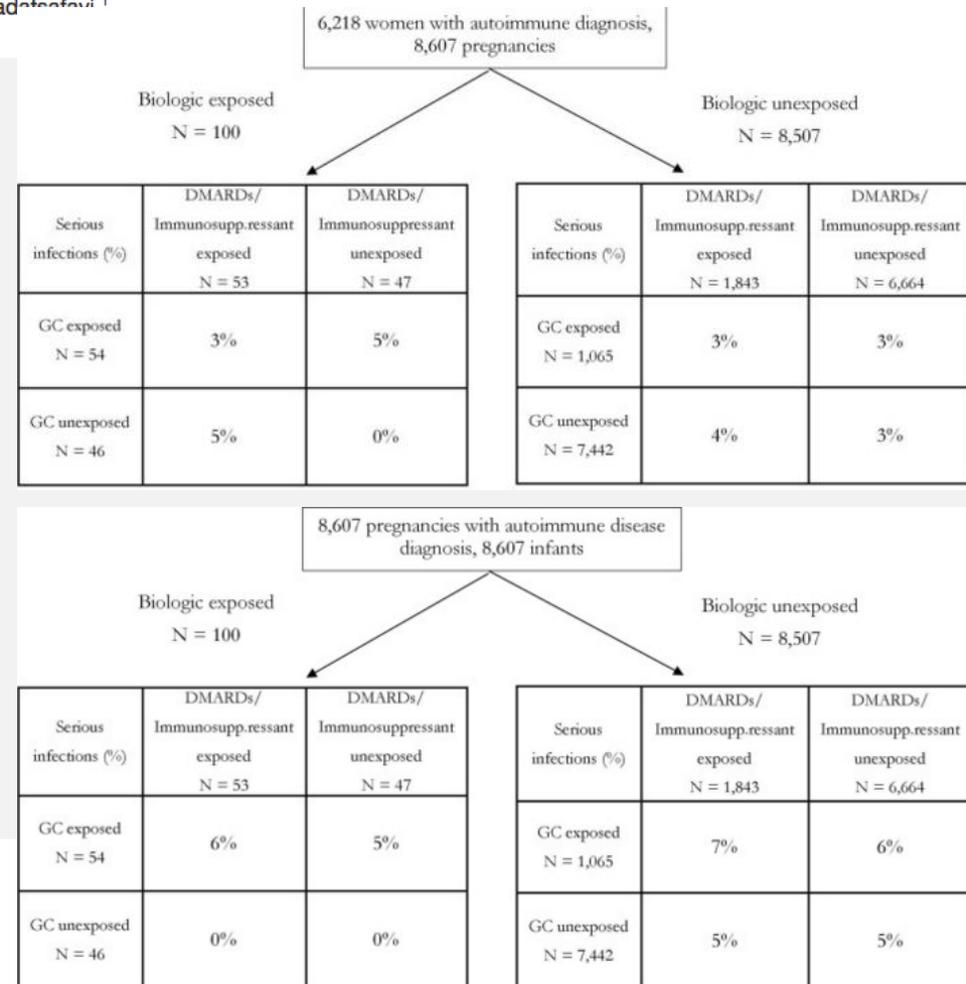
- Columbia Británica, Canadá.
- Mujeres con embarazos que terminaron en partos entre el 1 de enero de 2002 y el 31 de diciembre de 2012 y tuvieron ≥ 1 prescripción de un medicamento biológico año antes del embarazo o durante el embarazo
- De 6.218 mujeres con enfermedades autoinmunes, 131 mujeres fueron expuestas a un biológico antes o durante el embarazo. El uso de biológicos en esta cohorte aumentó del 0% en 2002 al 5,7% en 2012.
- Dentro del primer trimestre del embarazo, el 31% de las mujeres interrumpieron su tratamiento biológico y el 38% interrumpieron el uso en el segundo trimestre, mientras que el 98% de las que recibieron tratamiento en el segundo trimestre lo continuaron en el tercer trimestre.
- Las mujeres con AR tenían 3 veces más probabilidades de suspender los biológicos durante el embarazo, en comparación con aquellas con enfermedad inflamatoria intestinal.

BMJ Open Use of biologics during pregnancy and risk of serious infections in the mother and baby: a Canadian population-based cohort study

Nicole W Tsao,¹ Larry D Lynd,^{1,2} Eric C Sayre,³ Mohsen Sadatsafavi,¹ Gillian Hanley,⁴ Mary A De Vera¹

Riesgo de infecciones?

- La incidencia de infecciones posparto graves fue baja, entre el 0% y el 5%, según las exposiciones concomitantes a inmunosupresores.
- En los lactantes expuestos a productos biológicos en el útero, la aparición de infecciones graves durante el primer año de vida osciló entre el 0% y el 7%.



Riesgo de respuesta alterada a las Vacunas?



- En niños expuestos a los anti TNF antes de la semana 22.
 - se puede realizar programa normal de vacunación
- Expuestos a los anti TNF durante el 2do y 3er trimestre.
 - Recomendado esperar 6 meses siguientes al nacimiento antes de administrar vacuna viva.



Table 1 The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy and during pregnancy and lactation*Overarching principles*

- A Family planning should be addressed in each patient of reproductive age and adjustment of therapy considered before a planned pregnancy.
- B Treatment of patients with rheumatic disease before/during pregnancy and lactation should aim to prevent or suppress disease activity in the mother and expose the fetus/child to no harm.
- C The risk of drug therapy for the child should be weighed against the risk that untreated maternal disease represents for the patient and the fetus or child.
- D The decision on drug therapy during pregnancy and lactation should be based on agreement between the internist/rheumatologist, gynaecologist/obstetrician and the patient, and including other healthcare providers when appropriate.

*Points to consider for use of antirheumatic drugs in pregnancy**

	Grade of recommendation†
1 csDMARDs‡ proven compatible with pregnancy are hydroxychloroquine, chloroquine, sulfasalazine, azathioprine, ciclosporin, tacrolimus and colchicine. They should be continued in pregnancy for maintenance of remission or treatment of a disease flare.	B
2 csDMARDs‡ methotrexate, mycophenolate mofetil and cyclophosphamide are teratogenic and should be withdrawn before pregnancy.	B
3 Non-selective COX inhibitors (non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs) and prednisone should be considered for use in pregnancy if needed to control active disease symptoms. NSAIDs should be restricted to the first and second trimesters.	B
4 In severe, refractory maternal disease during pregnancy methylprednisolone pulses, intravenous immunoglobulin or even second or third trimester use of cyclophosphamide should be considered.	D
5 csDMARDs‡, tsDMARDs§ and anti-inflammatory drugs with insufficient documentation concerning use in pregnancy should be avoided until further evidence is available. This applies to leflunomide, mepacrine, tofacitinib and selective COX II inhibitors.	B–D
6 Among bDMARDs¶ continuation of tumour necrosis factor (TNF) inhibitors during the first part of pregnancy should be considered. Etanercept and certolizumab may be considered for use throughout pregnancy due to low rate of transplacental passage.	B
7 bDMARDs¶ rituximab, anakinra, tocilizumab, abatacept, belimumab and ustekinumab have limited documentation on safe use in pregnancy and should be replaced before conception by other medication. They should be used during pregnancy only when no other pregnancy-compatible drug can effectively control maternal disease.	D

*Points to consider for use of antirheumatic drugs during lactation**

	Grade of recommendation†
1 csDMARDs‡ and anti-inflammatory drugs compatible with breast feeding should be considered for continuation during lactation provided the child does not have conditions that contraindicate it. This applies to hydroxychloroquine, chloroquine, sulfasalazine, azathioprine, ciclosporin, tacrolimus, colchicine, prednisone, immunoglobulin, non-selective COX inhibitors and celecoxib.	D
2 csDMARDs‡, tsDMARDs§ and anti-inflammatory drugs with no or limited data on breast feeding should be avoided in lactating women. This applies to methotrexate, mycophenolate mofetil, cyclophosphamide, leflunomide, tofacitinib and cyclooxygenase II inhibitors other than celecoxib.	D
3 Low transfer to breast milk has been shown for infliximab, adalimumab, etanercept and certolizumab. Continuation of TNF inhibitors should be considered compatible with breast feeding.	D
4 bDMARDs¶ with no data on breast feeding such as rituximab, anakinra, belimumab, ustekinumab, tocilizumab and abatacept should be avoided during lactation if other therapy is available to control the disease. Based on pharmacological properties of bDMARDs¶, lactation should not be discouraged when using these agents, if no other options are available.	D

Conclusiones/ recomendaciones:



- Cada vez hay más evidencias de que los fármacos anti-TNF α tienen bajo riesgo en el embarazo
- Hasta la fecha no se ha descrito riesgo aumentado de abortos, malformaciones congénitas, retraso de crecimiento intrauterino, parto prematuro o complicaciones neonatales en pacientes con enfermedad reumatológica inflamatoria y enfermedad de Crohn tratadas con terapia anti-TNF α comparado con la población general se ha demostrado sistemáticamente que solo MTX y MMF aumentan la tasa de abortos espontáneos.
- No hay datos suficientes para recomendar continuar o iniciar terapia biológica, sin embargo Berman et al. recomiendan considerar continuar con los biológicos durante el embarazo.
- En pacientes con gran actividad de la enfermedad de base bien controlada con un fármaco anti-TNF α , se podría valorar seguir con la terapia dependiendo del riesgo-beneficio individual
- Se recomienda que las pacientes y los médicos discutan el tema de la terapia biológica cuando se planifique el embarazo y que se obtengan consentimientos en caso de continuar con la terapia biológica.

Bibliografía:



1. Evelyne Vinet; Christian Pineau; Caroline Gordon; Ann E. Clarke; Sasha Bernatsky (2009). Biologic therapy and pregnancy outcomes in women with rheumatic diseases. , 61(5), 587–592. doi:10.1002/art.24462
2. Götestam Skorpen, Carina; Hoeltzenbein, (2016). The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. Annals of the Rheumatic Diseases, (), annrheumdis-2015-208840–. doi:10.1136/annrheumdis-2015-208840
3. Bogas M, Leandro MJ. Biologic therapy and pregnancy. A systematic literature review. Acta Reumatol Port. 2011 Jul-Sep;36(3):219-32. PMID: 22113598.
4. Tsao, Nicole W.; Lynd, Larry D.; Sadatsafavi, Mohsen; Hanley, Gillian; De Vera, Mary A. (2017). Patterns of biologics utilization and discontinuation before and during pregnancy in women with autoimmune diseases: A population-based cohort study. Arthritis Care & Research, (), –. doi:10.1002/acr.23434
5. eringa, Jantien W.; Driessen, Gertjan J.; van der Woude, C. Janneke (2018). Pregnant women with inflammatory bowel disease: the effects of biologicals on pregnancy, outcome of infants and the developing immune system. Expert Review of Gastroenterology & Hepatology, (), 17474124.2018.1496820–. doi:10.1080/17474124.2018.1496820
6. Jovaní V, Fernández-Carballido C, Ibero I, Contreras ¿Es segura la terapia anti-TNF- α durante el embarazo? Rev. Sociedad Val. Reuma. 2007, 2;3:61-62



Gracias...