



Abordaje terapéutico de la colitis ulcerativa crónica idiopática en la paciente obstétrica: revisión de literatura

Therapeutic approach to idiopathic chronic ulcerative colitis in obstetric patients:
literature review

¹Dra. Irma Rebeca Díaz Gutiérrez

Investigadora independiente, San José, Costa Rica

 <https://orcid.org/0000-0002-4284-141X>

²Dra. Ana Patricia Marengo Flores

Investigadora independiente, San José, Costa Rica

 <https://orcid.org/0000-0002-0695-2294>

³Dr. Johan Waterhouse Garbanzo

Investigador independiente, San José, Costa Rica

 <https://orcid.org/0000-0002-5860-083X>

Recibido
20/03/2022

Corregido
13/04/2022

Aceptado
26/04/2022

RESUMEN

La colitis ulcerativa crónica idiopática afecta a las pacientes durante el pico de sus años reproductivos y, por lo tanto, el embarazo y la lactancia generan un tema de suma importancia médica. La continuación del tratamiento, así como la consejería preconcepcional para optimizar la salud de las pacientes, resultan importantes para tener un embarazo seguro y con buenos resultados. La talidomida y el metotrexato están totalmente contraindicados durante el embarazo y la lactancia. Sin embargo, la terapia con preparaciones de ácido 5-aminosalicílico, glucocorticoides, tiopurinas e inhibidores del TNF es aceptable durante el embarazo y la lactancia. La decisión de usar cualquier agente durante el embarazo debe basarse en el contexto clínico, los riesgos asociados con los medicamentos individuales y la edad gestacional. Se recomienda basar la decisión del parto por cesárea en consideraciones obstétricas y no solo en el diagnóstico de colitis ulcerativa.

PALABRAS CLAVE: enfermedades inflamatorias del intestino, embarazo, teratógenos, lactancia.

ABSTRACT

Chronic idiopathic ulcerative colitis affects patients during the peak of their fertile years, therefore, pregnancy and lactation represent a really important medical topic. The maintenance of previous treatment, as well as preconception counseling to optimize the health of the patients is important to have a safe pregnancy with good results. Thalidomide and methotrexate are absolutely contraindicated during pregnancy and lactation. However, therapy with 5-



aminosalicylic acid preparations, glucocorticoids, thiopurines, and TNF inhibitors is acceptable during pregnancy and lactation. The decision to use any agent during pregnancy should be based on the clinical context, the risks associated with the individual drugs, and gestational age. It is recommended to base the decision for cesarean delivery on obstetric considerations and not only on the diagnosis of ulcerative colitis.

KEY WORDS: inflammatory bowel disease, pregnancy, teratogens, lactation.

¹ Médica general, graduada de la Universidad de Costa Rica (UCR). Correo: irebecadiaz@gmail.com

² Médica general, graduada de la Universidad de Costa Rica (UCR). Correo: anapatmarengo@gmail.com

³ Médico general, graduado de la Universidad de Costa Rica (UCR). Correo: johan.waterhouse@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

La colitis ulcerativa crónica idiopática (CUCI) y la enfermedad de Crohn (EC) son los dos tipos principales de enfermedad inflamatoria intestinal (EII) (1). Son enfermedades inflamatorias crónicas, recurrentes e inmunomediadas que afectan el tracto gastrointestinal (TGI) (2). En el caso de CUCI, es un trastorno de la mucosa con inflamación limitada a las capas luminales superficiales del colon (3).

Las EII tienen un pico de incidencia entre los 15 y 35 años (4). La incidencia máxima de CUCI coincide con los años pico de fertilidad y embarazo (4). El objetivo del tratamiento es inducir y mantener una remisión clínica y endoscópica (5).

Actualmente, esta compleja patología se puede manejar con éxito usando una variedad de medicamentos inmunomoduladores, es decir, agentes que inhiben o modulan la respuesta inmune (6). Muchos de estos fármacos son seguros durante el embarazo y la lactancia, mientras que algunos están estrictamente contraindicados (6). La continuación del tratamiento durante esta etapa, al igual que un manejo interdisciplinario, son de suma importancia, ya que permiten optimizar el manejo de la enfermedad en la mujer y, por consecuencia, mejorar los resultados del embarazo, sin colocar al feto en un riesgo

innecesario (6).

Una de las clasificaciones más utilizadas y conocidas para valorar el riesgo-beneficio de la administración de fármacos en la mujer embarazada es el sistema de letras (A, B, C, D, X) creado por la *U.S. Food and Drug Administration* (FDA), vigente desde 1979 (7). Este ha ido desapareciendo progresivamente y ha sido sustituido por un nuevo sistema que entró en vigor en el 2015: el *Pregnancy and Lactation Labeling Rule*. Este nuevo sistema exige que todos los medicamentos nuevos enviados para aprobación deben informar de manera narrativa sobre el riesgo teratogénico en las categorías de embarazo (incluye también el parto o alumbramiento), lactancia y fertilidad (8).

Controlar la EII durante el embarazo puede ser un desafío para el personal médico, ya que se debe considerar la salud de la madre y la del feto para tomar la decisión terapéutica óptima (9). El control de la actividad de la enfermedad es crucial, especialmente en el momento de la concepción, ya que la enfermedad no controlada se asocia con mayores riesgos de resultados adversos del embarazo; es por esto por lo que la educación a la paciente es vital para evitar una mala adherencia al tratamiento (9). El objetivo de este documento es proporcionar una revisión actualizada de la literatura sobre CUCI en la

paciente obstétrica resumiendo la información más reciente sobre la seguridad de los medicamentos más utilizados para tratar esta patología durante el embarazo y la lactancia.

METODOLOGÍA

Este trabajo corresponde a una revisión bibliográfica descriptiva. Con el fin de recolectar información actualizada acerca del abordaje terapéutico de la colitis ulcerativa crónica idiopática en la paciente obstétrica, para esta publicación se utilizó información consultada en idioma inglés y español de las bases de datos disponibles en la plataforma del Sistema de Bibliotecas, Documentación e Información (SIBDI) de la Universidad de Costa Rica (Clinical Key, ScienceDirect, Cochrane, EBSCOHost, AccessMedicina Scopus, Springer, Willey, Embase) y la base de datos de uso libre, PubMed.

Criterios de inclusión: se utilizaron los artículos del 2016 al 2021, en idioma inglés o español, revisiones bibliográficas, artículos originales, revisiones sistemáticas o metaanálisis que incluyera alguna de las palabras clave: *Inflammatory Bowel Disease, pregnancy, teratogens, lactation* (así como sus equivalentes en español).

Criterios de exclusión: artículos publicados antes del 2016, idiomas diferentes al inglés o español, reportes de caso, artículos no pertenecientes a sociedades médicas e investigaciones con conflictos de intereses.

ABORDAJE TERAPEÚTICO

Consejería preconcepcional

Es aconsejable que las mujeres con EII en edad reproductiva reciban asesoramiento preconcepcional, ya sea para aumentar las

posibilidades de concebir, mejorar los resultados del embarazo o evitar la concepción (10). Un adecuado asesoramiento debe abordar: complicaciones relacionadas a la CUCI, impacto de su actividad en el embarazo y viceversa, distintas opciones de anticonceptivos en caso de no desear un embarazo, evacuar dudas acerca de la fertilidad y los posibles riesgos, así como beneficios del tratamiento médico durante el embarazo y el posparto (11). Cabe mencionar que, la terapia de la EII no disminuye la fertilidad, sin embargo, las mujeres con EII activa pueden tener una fertilidad disminuida debido principalmente a procesos inflamatorios en las trompas uterinas (12).

En las pacientes que están contemplando el embarazo, se recomienda una evaluación objetiva tanto de su salud y estado general, así como de la enfermedad; para ello, se recomienda hacer uso de la clínica y de estudios de imágenes (10). Todo lo anterior con el objetivo de optimizar su manejo.

Se ha documentado un mayor riesgo de resultados adversos del embarazo, incluidos un mayor riesgo de prematuridad, bajo peso al nacer, anomalías congénitas y partos por cesárea en mujeres con EII en comparación con la población general. Estos son más probables en mujeres con enfermedad activa (12).

El temor a los efectos adversos de la medicación en el embarazo es altamente prevalente en esta población de pacientes, pero hay poca conciencia de los efectos nocivos de las exacerbaciones de EII durante el embarazo (10). Una encuesta de 145 mujeres con EII reveló que una cuarta parte de las pacientes consideraba más importante tolerar los síntomas que exponer al feto a los medicamentos para la EII (10).

Fármacos

- **Glucocorticoides:** los glucocorticoides orales, como la prednisona, prednisolona o metilprednisolona, se recomiendan durante el embarazo debido a su conversión a formas relativamente inactivas por la enzima 11b-hidroxiesteroide deshidrogenasa que se encuentra en la placenta (5), por lo que genera una baja concentración en la sangre fetal (4). Los glucocorticoides se administran por vía oral, parenteral o por enema para la enfermedad moderada o grave que no responde al 5-ASA (13).

El tratamiento con glucocorticoides a largo plazo durante el embarazo puede aumentar el riesgo de hipertensión, preeclampsia, hiperglucemia, inmunosupresión, ulceración gastrointestinal, ruptura prematura de membranas, restricción del crecimiento intrauterino e insuficiencia adrenal en el neonato (5). Si bien los primeros estudios sobre su uso sugerían un mayor riesgo de labio leporino y paladar hendido, los datos recientes no han podido demostrar una asociación (12). En general, el uso de la administración de glucocorticoides durante el embarazo parece presentar un riesgo mínimo de anomalías congénitas y un riesgo general mínimo para el feto (14).

En el período de lactancia, el uso de glucocorticoides se considera seguro debido a los bajos niveles de excreción en la leche materna (13).

- **Aminosalicilatos:** en estudios de embarazos con exposición a aminosalicilatos, específicamente mesalazina o sulfasalazina, no se han

reportado mayores riesgos de anomalías congénitas y parecen sugerir un efecto mínimo sobre el resultado perinatal (11).

La sulfasalazina y su metabolito sulfapiridina atraviesan la placenta y pueden inhibir la síntesis de folatos, debido a esto las mujeres que reciben este medicamento deben ser suplementadas diariamente con 2 mg de ácido fólico (10). Además, las sulfonamidas tienen el potencial de desplazar la bilirrubina de la albúmina, lo que podría provocar kernicterus en el neonato; sin embargo, aún no se encuentran casos reportados y actualmente no existe evidencia que lo clasifique como un medicamento teratogénico (14). La sulfasalazina se encuentra en la leche materna en concentraciones de 30 % con respecto al suero materno. A pesar de la preocupación justificable por un potencial kernicterus, el desplazamiento de la bilirrubina parece no tener relevancia clínica y no hay casos conocidos reportados (14).

En cuanto a la mesalazina, esta atraviesa la placenta, especialmente mediante el metabolito N-acetilmesalazina; no obstante, dentro de las dosis terapéuticas su concentración sérica es baja debido a la rápida excreción renal. Se prefiere utilizar mesalazina que no contenga dibutilftalato (DBP), pues en ciertos estudios se ha visto relacionada con problemas en el neurodesarrollo fetal, a pesar de ello esto es aún controversial (11).

En caso de exacerbación de la enfermedad en pacientes que usan mesalazina o sulfasalazina, se pueden

combinar la vía oral con la rectal para tratarla (10).

Se ha informado que las reacciones alérgicas después del tratamiento con mesalazina desencadenan dos casos de diarrea acuosa en lactantes, pero las preparaciones de mesalazina se consideran seguras para su uso durante la lactancia (11).

En un metaanálisis en 2008 que contenía siete estudios con un total de 642 mujeres embarazadas que estuvieron expuestas a aminosalicilatos, no se mostró un aumento estadísticamente significativo del riesgo de anomalías congénitas, muerte fetal, aborto espontáneo, parto prematuro o bajo peso para la edad gestacional (14).

- **Inmunomoduladores**

a) Azatioprina: en los humanos, el hígado fetal carece de la enzima necesaria para convertir la azatioprina en mercaptopurina, principal metabolito de este fármaco. Por este motivo, el feto está protegido de la toxicidad de la droga durante el periodo crucial de organogénesis (4).

Dos revisiones sistemáticas publicadas en 2013 concluyeron que la incidencia de aborto espontáneo, las anomalías congénitas o de bajo peso al nacer no aumentaron en comparación con individuos no expuestos. Sin embargo, la incidencia de parto prematuro aumentó ligeramente (14).

Por otra parte, la literatura es contradictoria sobre el riesgo de infección en niños de 9 a 12 meses

expuestos a azatioprina más terapia combinada anti-TNF. Por lo tanto, es razonable continuar la monoterapia con azatioprina durante el embarazo para mantener la remisión, ya que los riesgos de enfermedad activa probablemente superen los riesgos asociados con el uso de azatioprina (10). El inicio de estos tratamientos durante el embarazo debe evitarse debido al largo retraso de la acción y al riesgo impredecible de desarrollar supresión medular o pancreatitis (10). En cuanto a la lactancia, la azatioprina se detecta en la leche materna, especialmente dentro de las primeras cuatro horas después de la ingesta, aunque a niveles más bajos que en plasma (13). Sin embargo, las concentraciones de estos metabolitos en bebés amamantados por mujeres tratadas con estos medicamentos se encontraban en niveles prácticamente indetectables. Como consecuencia, el tratamiento con tiopurinas se considera seguro durante la lactancia (13).

b) Metotrexato: es altamente teratogénico y abortivo. Está totalmente contraindicado en mujeres que están o podrían quedar embarazadas (11).

La exposición al metotrexato durante el período crítico de organogénesis (6 a 8 semanas después de la concepción) puede causar anomalías congénitas: malformaciones craneofaciales y de las extremidades, así como anomalías del sistema nervioso central, como anencefalia,

meningiomielocel e hidrocefalia (14). Por el contrario, su uso durante el segundo y tercer trimestre se asocia con pérdida fetal. Como el metotrexato puede persistir en los tejidos durante largos períodos de tiempo, se debe recomendar a las pacientes la suspensión de 3 a 6 meses antes de la concepción (13). Además, se recomienda un suplemento diario de ácido fólico >5 mg de 3 meses antes de la concepción y durante todo el embarazo (14).

El metotrexato está contraindicado en la lactancia materna, ya que se excreta en la leche materna y puede acumularse en los tejidos neonatales. Los posibles efectos adversos para el neonato incluyen supresión inmune, neutropenia y un posible vínculo con la carcinogénesis (14).

c) Inhibidores de la calcineurina (ciclosporina y tacrolimus): la mayor parte de la investigación de la relación entre los inhibidores de la calcineurina y el embarazo se origina en la literatura sobre trasplantes (11). En cuanto a la ciclosporina, se ha demostrado que atraviesa la placenta, lo que genera preocupación por los posibles efectos adversos para el feto. Un metaanálisis de Bar et al. (15) que incluyó 15 estudios y 410 pacientes que recibieron ciclosporina durante el embarazo encontró que la prevalencia general de malformaciones mayores en los lactantes cuyas madres fueron tratadas con ciclosporina durante el

embarazo fue del 4% y no fue diferente de la de la población general. Además, estudios menores han encontrado que la ciclosporina es una buena opción de tratamiento en el embarazo si la paciente está experimentando un brote agudo de EI (5).

Como la ciclosporina se excreta a niveles bajos en la leche materna, es probable que sea segura de usar durante la lactancia. Sin embargo, debido a un posible efecto inmunosupresor en el lactante, se recomienda precaución (13).

El tacrolimus es otro inhibidor de la calcineurina. En un estudio de 100 embarazos de 84 mujeres que habían recibido un trasplante, se encontró que el 59% de los bebés expuestos a tacrolimus nacieron prematuros (14). Cuatro bebés tenían malformaciones, pero sin ningún patrón claro, lo que es comparable a la incidencia de malformaciones observadas después de la exposición a otros inmunomoduladores. Solo un informe de caso ha descrito una mujer con CUCI tratada con tacrolimus durante todo el embarazo; ella dio a luz a un bebé sano a término (14). El tacrolimus tiene una tasa de excreción en leche materna del 0,5 % de la dosis materna. Los datos no sugieren la necesidad de suspender la lactancia materna (14).

- **Agentes biológicos**

Anteriormente, la utilización de la terapia biológica se reservaba para la enfermedad moderada a grave, pero

debido a su eficacia, estos fármacos con frecuencia se administran inicialmente para enfermedades graves con el fin de prevenir futuras complicaciones (13). Estos medicamentos se administran por vía intravenosa o subcutánea (13).

a) Inhibidores TNF: los inhibidores sintéticos de TNF (infiximab, adalimumab, certolizumab, pegol y golimumab) se usan cada vez más en las EII. Todos son medicamentos de la categoría B de embarazo de la FDA (14). Se ha demostrado que las terapias antiTNF mejoran los síntomas clínicos, conducen a la curación de la mucosa y reducen las hospitalizaciones y cirugías (16).

La prevalencia de complicaciones del embarazo que incluyen parto prematuro, bajo peso al nacimiento, abortos espontáneos o anomalías congénitas en niños expuestos a infiximab durante el embarazo es insignificante, incluso después de la exposición durante el tercer trimestre (14). Sin embargo, el uso de infiximab hasta la semana 30 de gestación da como resultado una exposición intrauterina fetal a niveles hasta cuatro veces mayor que en sangre periférica materna, lo que ha generado preocupaciones sobre los efectos a largo plazo de infiximab en los niños, y especialmente su efecto sobre su sistema inmune (14).

Al igual que con infiximab, el adalimumab se transfiere a través de la placenta durante el tercer trimestre del embarazo, a niveles hasta tres veces mayores que los de la sangre materna (14). El certolizumab pegol carece de la porción Fc del

anticuerpo, que es crucial para la transferencia de inmunoglobulinas a través de las vellosidades coriónicas por el receptor Fc neonatal, por lo que la transferencia de certolizumab pegol al feto es mínima (11).

b) Inhibidores No TNF: uno de los más recientemente utilizados es el natalizumab, el cual es un anticuerpo monoclonal IgG4 humanizado que inhibe la molécula de adhesión de $\alpha 4$ integrina (14). Existe conocimiento limitado sobre el uso de natalizumab en el embarazo y la lactancia, por lo cual debe usarse con precaución (14).

La interrupción de los agentes biológicos en el tercer trimestre puede considerarse solo si la enfermedad de la paciente está inactiva, y el uso intencional de agentes biológicos durante el embarazo debe seleccionarse a partir del conocimiento disponible si la enfermedad está activa al final del segundo trimestre (14).

Cirugía

La cirugía está indicada durante el embarazo en casos de obstrucción intestinal, megacolon, perforación, hemorragia, formación de absceso y tratamiento médico fallido (10). La cirugía más comúnmente realizada para la colitis ulcerosa es la proctocolectomía restauradora, con anastomosis ileal de bolsa anal (14). La cirugía llevada a cabo durante el segundo trimestre conlleva a una tasa de aborto espontáneo menor que durante el primero, y técnicamente es menos complicada que durante el tercero (11). La vía del parto debe

basarse en las indicaciones obstétricas, excepto en pacientes que tengan enfermedad perianal activa; en aquellas con reservorio ileal y anastomosis se puede considerar la cesárea para prevenir lesiones del esfínter anal (9).

Forma de parto

En cuanto a la forma de parto, se recomienda basar la decisión del parto por cesárea en consideraciones obstétricas y no solo en el diagnóstico de EII (11).

CONCLUSIÓN

La toma de decisiones con respecto al tratamiento de cada paciente obstétrica con CUCI debe ser individualizada, tomando en cuenta muchos factores, tan diversos como las pacientes y sus embarazos. Una adecuada consejería preconcepcional y educación terapéutica predice una mayor adherencia al tratamiento de la EII y mejores resultados en el embarazo. La talidomida y el metotrexato están totalmente contraindicados durante el embarazo y la lactancia. Sin embargo, la terapia con preparaciones de ácido 5-aminosalicílico, glucocorticoides, tiopurinas e inhibidores del TNF es aceptable durante el embarazo y la lactancia. La decisión de usar cualquier agente durante el embarazo debe basarse en el contexto clínico, los riesgos asociados con los medicamentos individuales y la edad gestacional. En cuanto a la forma de parto, se recomienda basar la decisión del parto por cesárea en consideraciones obstétricas y no solo en el diagnóstico de CUCI.

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés a la fecha del envío del manuscrito.

El trabajo fue con fines académicos y no contó con ningún tipo de financiamiento externo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tomczak MF, Friedman S, Blumberg RS. Enfermedad inflamatoria intestinal. En: Méndez-Sánchez N. eds. Gastroenterología, 3e New York, NY: 2017 McGraw-Hill. Disponible a partir de: <http://accessmedicina.mhmedical.com.ezproxy.sibdi.ucr.ac.cr:2048/content.aspx?bookid=2369§ionid=184730221>
2. Crooks B, Barnes T, Limdi JK. Vedolizumab in the treatment of inflammatory bowel disease: evolving paradigms. *Drugs Context* [Internet]. 2020;9:1–15. Doi: <http://dx.doi.org/10.7573/dic.2019-10-2>
3. Cunningham F, Leveno KJ, Bloom SL, Dashe JS, Hoffman BL, Casey BM, Spong CY. eds. Trastornos Gastrointestinales en Williams Obstetricia, 25. 2017 New York, NY: McGraw-Hill. Disponible a partir de: <http://accessmedicina.mhmedical.com.ezproxy.sibdi.ucr.ac.cr:2048/content.aspx?bookid=2739§ionid=230097903>
4. Hueros SP. Revisión de la enfermedad inflamatoria intestinal durante el embarazo y la lactancia. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2017;46:340-349.
5. Chang S, Hudesman D. First-line biologics or small molecules in inflammatory bowel disease: A practical guide for the clinician. *Curr Gastroenterol Rep* [Internet]. 2020;22(2):7. Doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s11894-020-0745-y>
6. ACOG committee opinion no. 776: Immune modulating therapies in pregnancy and lactation: Immune modulating therapies in pregnancy and lactation. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2019;133(4):e287–95. Doi: <http://dx.doi.org/10.1097/AOG.0000000000003176>
7. García Caeiro ÁL, Rey Liste MT, Ventosa Rial JJ, Alonso Fachado A. Aten Primaria [Internet]. 2017; 49(10): 622–3. Doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.aprim.2017.03.017>
8. U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Pregnancy, Lactation and Reproductive Potential: Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products-Content and Format. Guidance for Industry.

- [actualizado en 2015]. Disponible a partir de: <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm450636.pdf>
9. Watanabe C, Nagahori M, Fujii T, Yokoyama K, Yoshimura N, Kobayashi T, et al. Non-adherence to medications in pregnant ulcerative colitis patients contributes to disease flares and adverse pregnancy outcomes. *Dig Dis Sci* [Internet]. 2021; 66(2): 577–86. Doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s10620-020-06221-6>
 10. Nguyen GC, Seow CH, Maxwell C, Huang V, Leung Y, Jones J, et al. The Toronto consensus statements for the management of inflammatory bowel disease in pregnancy. *Gastroenterology* [Internet]. 2016;150(3):734-757. Doi: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2015.12.003>
 11. Restellini S, Biedermann L, Hruz P, Mottet C, Moens A, Ferrante M, et al. Update on the management of inflammatory bowel disease during pregnancy and breastfeeding. *Digestion* [Internet]. 2020;101 Suppl. 1(Supl. 1):27–42. Doi: <http://dx.doi.org/10.1159/000502886>
 12. Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, Peyrin-Biroulet L, Colombel J-F. Ulcerative colitis. *Lancet* [Internet]. 2017; 389(10080):1756–70. Doi: [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)32126-2](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(16)32126-2)
 13. Nielsen OH, Maxwell C, Hendel J. IBD medications during pregnancy and lactation. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2014;11(2):116–27. Doi: <http://dx.doi.org/10.1038/nrgastro.2013.135>
 14. Speichinger E, Holschneider CH. Trastornos quirúrgicos en el embarazo. En: DeCherney A.H. Nathan L, Laufer N, Roman A.S. (Eds.), *Diagnóstico y tratamiento ginecoobstétrico*, 11e. McGraw-Hill. Disponible a partir de: <https://accessmedicina-mhmedicalcom.ezproxy.sibdi.ucr.ac.cr/content.aspx?bookid=1494§ionid=98127185>
 15. Bar Oz B, Hackman R, Einarson T, Koren G. Pregnancy outcome after cyclosporine therapy during pregnancy: A meta-analysis. *Transplantation* [Internet]. 2001 [citado el 8 de marzo de 2022];71(8):1051–5. Disponible a partir de: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11374400/>
 16. Agrawal M, Kim ES, Colombel J-F. JAK inhibitors safety in ulcerative colitis: Practical implications. *J Crohns Colitis* [Internet]. 2020;14(Supl. 2):S755–60. Doi: <http://dx.doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjaa017>