

EVOLUCIÓN DEL MANEJO DE BIOLÓGICOS EN EL EMBARAZO: DE LA INCERTIDUMBRE A LA EVIDENCIA EN ARTRITIS REUMATOIDE

JUAN PABLO VINICKI¹, JOSÉ L. VELASCO ZAMORA²

¹Unidad de Reumatología, Hospital Zonal General de Agudos Dr. Isidoro Iriarte,

²Instituto de Investigaciones Clínicas Quilmes, Buenos Aires, Argentina

Dirección postal: Juan Pablo Vinicki, Unidad de Reumatología, Hospital Zonal General de Agudos Dr. Isidoro Iriarte, Allison Bell 770, 1878 Quilmes, Buenos Aires, Argentina

E-mail: jpvinicki@hotmail.com

Recibido: 19-III-2025

Aceptado: 10-VI-2025

Resumen

En la última década, el manejo de terapias biológicas durante el embarazo en pacientes con artritis reumatoide (AR) ha evolucionado significativamente, pasando de incertidumbre a evidencia sólida. Inicialmente, en 2006, el uso de estos tratamientos se evitaba por desconocimiento sobre seguridad y riesgos para el feto. Casos aislados como la infección fatal por BCG en un recién nacido expuesto a infliximab subrayaron la importancia de la vigilancia neonatal y limitaron la vacunación con gérmenes vivos hasta los 12 meses. Posteriormente, investigaciones mostraron diferencias significativas en la transferencia placentaria entre biológicos: infliximab y adalimumab presentan mayor paso, mientras que certolizumab pegol tiene una transferencia mínima debido a su estructura molecular. Los estudios observacionales y metaanálisis recientes no han mostrado un aumento significativo en abortos espontáneos, malformaciones congénitas mayores o infecciones graves en hijos de madres expuestas a anti-TNF, aunque algunos estudios sugieren un leve aumento en defectos congénitos, posiblemente por sesgos metodológicos. Las últimas guías internacionales recomiendan continuar los biológicos anti-TNF durante todo el embarazo, con evaluación individualizada en el tercer trimestre para aquellos con fragmento Fc. Para los biológicos no anti-TNF y los inhibidores de JAK, aún falta evidencia concluyente. La vigilancia postnatal sigue siendo esencial, destacando la postergación de vacunas con gérmenes vivos atenuadas en lactantes expuestos hasta los 6-12 meses. Así, la evidencia actual respalda la seguridad relativa del uso continuado de biológicos anti-TNF en embarazadas con

AR, pero enfatiza la necesidad de estudios adicionales sobre efectos a largo plazo.

Palabras clave: artritis reumatoide, terapias biológicas, embarazo, anti-TNF, lactancia

Abstract

Biologic therapy in pregnancy: the shift from uncertainty to evidence in rheumatoid arthritis

Over the last decade, the management of biologic therapies during pregnancy in rheumatoid arthritis (RA) patients has significantly evolved, shifting from uncertainty to robust evidence. Initially, in 2006, the use of these treatments was discouraged due to insufficient safety data and potential fetal risks. Notable cases, such as the fatal disseminated BCG infection in a newborn exposed to infliximab, highlighted the importance of neonatal monitoring and led to guidelines restricting live-virus vaccinations until 12 months. Later studies demonstrated significant differences in placental transfer among biologics: infliximab and adalimumab exhibit high transplacental transfer, whereas certolizumab pegol shows minimal transfer due to its molecular structure. Recent observational studies and meta-analyses have not demonstrated significant increases in spontaneous abortions, major congenital defects, or serious infections among offspring exposed to anti-TNF biologics. However, certain studies suggest a slight elevation in congenital defects, potentially attributable to methodological biases. Current international guidelines recommend

the continued use of anti-TNF biologics throughout pregnancy, with individualized evaluation during the third trimester for biologics containing the Fc fragment. Evidence remains limited for non-anti-TNF biologics and JAK inhibitors, underscoring the need for further research. Postnatal monitoring remains critical, particularly deferring live attenuated vaccines in exposed infants until 6-12 months. In summary, accumulated evidence now supports the relative safety of continuing anti-TNF biologics throughout pregnancy in RA patients but emphasizes the necessity for ongoing long-term safety assessments.

Key words: rheumatoid arthritis, biological therapies, pregnancy, anti-TNF, breastfeeding

PUNTOS CLAVE

Conocimiento actual

- El manejo de terapias biológicas durante el embarazo en mujeres con artritis reumatoide ha sido históricamente controvertido por falta de evidencia sobre riesgos fetales y neonatales. Estudios recientes sugieren seguridad relativa para ciertos agentes anti-TNF, aunque existen limitaciones para otros biológicos e inhibidores de JAK.

Contribución del artículo al conocimiento actual

- Esta revisión actualiza y consolida evidencia sobre seguridad de terapias biológicas anti-TNF durante el embarazo, confirmando un perfil favorable en resultados materno-fetales e infecciones neonatales graves. Resume claramente las recomendaciones vigentes, facilitando decisiones clínicas informadas en pacientes embarazadas con artritis reumatoide.

En 2006, los profesionales de la salud que trataban a mujeres con artritis reumatoide (AR) enfrentaban un gran desafío: el uso de terapias biológicas durante el embarazo carecía de evidencia clara¹. Las principales preguntas sobre el paso transplacentario, la teratogenicidad y los efectos a largo plazo en los neonatos no tenían respuesta. El consenso de ese año no proporcionaba orientación precisa más allá de sugerir evitar los biológicos, más por la ausencia de datos

que por una evidencia concreta de daño¹. Este vacío en el conocimiento generó incertidumbre en los médicos, quienes debieron tomar decisiones sin una base sólida que respaldara la seguridad del tratamiento en mujeres embarazadas.

La seguridad del tratamiento durante el embarazo es una preocupación para las mujeres con AR, psoriasis, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante y enfermedad inflamatoria intestinal (EII), ya que su inicio a menudo coincide con la edad reproductiva²⁻⁶. Además, la enfermedad activa durante el embarazo se asocia con resultados adversos en el nacimiento⁷⁻⁹.

En este contexto, se han evaluado distintos tratamientos biológicos y pequeñas moléculas utilizadas en AR, que actúan sobre blancos terapéuticos específicos: los anti-TNF (como infliximab, adalimumab, etanercept, certolizumab pegol y golimumab), los anti-IL-6 (tocilizumab), los anti-CD20 (rituximab), el modulador de la coestimulación linfocitaria (abatacept), y los inhibidores de JAK (como tofacitinib). Esta revisión resume la evolución de la evidencia y las recomendaciones actuales sobre su uso durante el embarazo.

Efectos adversos iniciales y recomendaciones regulatorias

Un estudio publicado en 2010 alertó sobre los riesgos potenciales de los biológicos al reportar el fallecimiento de un recién nacido expuesto *in utero* a infliximab (IFX) debido a una infección diseminada por la vacuna BCG¹⁰. Este caso enfatizó la necesidad de vigilancia rigurosa en neonatos expuestos a agentes anti-TNF y motivó a la Agencia Europea de Medicamentos y la Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios a emitir nuevas directrices. Se recomienda que los lactantes expuestos a IFX *in utero* no reciban vacunas con gérmenes vivos hasta los 12 meses de edad¹¹. Dado que la eliminación de IFX del torrente sanguíneo del lactante ocurre después de un promedio de 7 meses y puede tardar hasta 12 meses, esta recomendación es lógica y se refleja en las nuevas directrices de la Organización Europea de Crohn y Colitis¹².

Mecanismos de transferencia placentaria de los biológicos

Estudios adicionales comenzaron a responder algunas de las preguntas cruciales planteadas en el consenso de 2006. El conocimiento

sobre la transferencia placentaria de biológicos, en especial los anti-TNF, ha crecido considerablemente. Comprender la fisiología del pasaje de IgG a través de la placenta resulta clave para interpretar los datos disponibles. En el primer trimestre, que es el período crítico de la organogénesis, la transferencia de IgG al feto es mínima debido a su tamaño molecular. A partir del segundo trimestre, los receptores Fc se activan entre las semanas 13 y 26, facilitando el transporte de IgG. Finalmente, en el tercer trimestre, el pasaje de IgG materna hacia el feto se incrementa, alcanzando su máximo alrededor de la semana 24¹³. Estudios recientes que utilizaron modelos *ex vivo* de placentas humanas han demostrado distintos grados de transferencia placentaria entre los biológicos¹⁴. El IFX mostró el mayor grado de transitis y pasaje placentario, seguido por adalimumab (ADA), mientras que etanercept (ETN), a pesar de tener alta afinidad por el receptor Fc neonatal, tiene una transferencia significativamente menor. Por otro lado, certolizumab pegol (CZP), debido a su estructura que carece de la región Fc, prácticamente no atraviesa la placenta¹⁴.

Resultados materno-fetales en terapias anti-TNF y no anti-TNF

Los efectos adversos fetales y neonatales asociados con la exposición a biológicos durante el embarazo han sido evaluados en cohortes descriptivas proporcionadas por los fabricantes de los biológicos innovadores (vigilancia global sobre seguridad). En particular, los biológicos anti-TNF como IFX y CZP presentan una estimación de frecuencia en desenlaces como abortos espontáneos, embarazo prematuro, bajo peso al nacer y anomalías congénitas similar a la población general¹⁵. Por ejemplo, la tasa de abortos espontáneos fue del 12% para IFX y del 10% para CZP, valores que se encuentran dentro del rango esperado del 10-20% en la población general. En contraste, para los biológicos no anti-TNF (rituximab, tocilizumab y abatacept), la información disponible es limitada y no permite una comparación adecuada¹⁶⁻¹⁹. En el caso de rituximab, los datos incluyen pacientes con enfermedades inmunomediadas y oncohematológicas, lo que complica la interpretación de los resultados. En el informe de abatacept, más de la mitad de los reportes de malformaciones congénitas incluían

exposición a medicamentos concomitantes de categoría D o X, como leflunomida, metotrexato y micofenolato, lo que dificulta establecer una relación causal con el biológico. Además, la tasa de exposición está disponible solo para los biológicos anti-TNF (44.4% en 1° trimestre (T1) y 34.2% de T1 a 3° trimestre (T3) para IFX, y 73.3% en T1 y 39.3% de T1 a T3 para CZP), mientras que los datos para los no anti-TNF son limitados y solo para tocilizumab (94% en T1 y 6% de T1 a T3)¹⁶⁻¹⁹.

Estudios observacionales recientes sobre seguridad de anti-TNF en el embarazo

Un estudio de cohorte prospectivo llevado a cabo por la Organización de Información Teratológica evaluó la seguridad del ADA durante el embarazo. Los resultados no mostraron un incremento en el riesgo de aborto espontáneo, parto prematuro, malformaciones congénitas mayores o infecciones graves en el primer año de vida entre los neonatos expuestos a ADA, en comparación con aquellos nacidos de pacientes con enfermedades similares que no recibieron este tratamiento (principalmente AR y enfermedad de Crohn)²⁰. Una cohorte prospectiva europea evaluó los efectos de la exposición a terapias anti-TNF con fragmento Fc (IFX, ADA, ETN) durante el T1 en pacientes con EII y AR²¹. Este estudio comparó los resultados de embarazos de pacientes tratadas con anti-TNF frente a una población sana sin enfermedad inmunomediada ni exposición a biológicos. Los hallazgos indicaron un mayor riesgo de defectos congénitos mayores en los expuestos a anti-TNF, con un OR ajustado de 2.20 (IC95% 1.0-4.8). Sin embargo, la interpretación de estos resultados plantea desafíos desde la perspectiva de la plausibilidad biológica, dado que el T1 es una etapa en la cual el receptor Fc neonatal aún no está presente, y los anti-TNF con fragmento Fc no deberían, en teoría, atravesar la barrera placentaria en esta fase. Además, la precisión de la estimación es limitada, y el grupo de embarazos sanos mostró una frecuencia de eventos de defectos congénitos menor a la estimada en la población general, lo cual sugiere un posible efecto del participante sano. Por otro lado, los pacientes expuestos a biológicos presentaron tasas superiores a las de la población general, lo que podría reflejar una vigilancia exhaustiva en esta población de alto riesgo. Asimismo, es posible que existan facto-

res de confusión no medidos, que pudieran haber influido en los resultados observados.

Un estudio de cohorte retrospectivo de Suecia y Finlandia basado en historias clínicas y registros nacionales, evaluó el riesgo de malformaciones congénitas en hijos de madres con AR (51%) y enfermedad de Crohn (25%). La prevalencia de defectos fue 6.3% en el grupo tratado con anti-TNF, 4.7% en el grupo sin tratamiento y 4.2% en la población general. El riesgo ajustado no mostró diferencias significativas (OR 1.32; IC95% 0.93-1.82)²². Una revisión sistemática y meta-análisis evaluó los efectos de anti-TNF en embarazadas con enfermedades inmunomediadas. No hubo diferencias en nacimientos vivos, parto pretérmino, aborto espontáneo, bajo peso al nacer y anomalías congénitas entre expuestos y no expuestos a anti-TNF²³. Otro metaanálisis de estudios observacionales en mujeres con artritis mostró hallazgos similares. La mayoría de las exposiciones ocurrieron en T1²⁴.

Riesgo de infecciones en neonatos expuestos a anti-TNF durante el embarazo

Además de los desenlaces materno-fetales, el riesgo de infecciones en lactantes expuestos a terapias inmunosupresoras también ha sido evaluado. Una cohorte prospectiva de pacientes con EII en EE. UU., reportó un aumento significativo en el riesgo de infecciones a los 12 meses en hijos de madres tratadas con terapia combinada (tiopurinas + anti-TNF) en comparación con no expuestos (RR 1.50; IC95% 1.08-2.09). Por otro lado, la exposición a tiopurinas o anti-TNF en monoterapia no se asoció con desenlaces materno-fetales desfavorables²⁵. De manera complementaria, un estudio de cohorte basado en bases de datos comerciales en EE. UU. (PAROUS) analizó infecciones graves en hijos de madres con AR. La tasa de incidencia fue mayor en aquellos expuestos a anti-TNF durante el embarazo (4.2; IC95% 2.4-7.4) en comparación con aquellos sin exposición (2.5; IC95% 1.9-3.3 por 100 persona-años), sin observarse un aumento significativo del riesgo al ajustar por factores de confusión (OR ajustado 1.4; IC95% 0.7-2.8)²⁶. Finalmente, un metaanálisis reciente presentado en el congreso europeo del 2024 concluyó que la incidencia de infecciones graves fue del 8%

en lactantes expuestos a anti-TNF durante el embarazo, en comparación con el 7% en lactantes cuyas madres tenían la misma enfermedad, pero no estuvieron expuestas. Al agrupar todas las estimaciones ajustadas (*hazard ratio*, *odds ratio*, *incidence rate ratio*), se obtuvo un riesgo combinado de 1.12 (IC95% 0.94-1.32), sin observarse una señal de aumento en el riesgo de infecciones graves asociadas con la exposición a anti-TNF durante el embarazo²⁷.

Seguridad a mediano y largo plazo en hijos expuestos a biológicos

La evidencia disponible ha abordado principalmente los desenlaces materno-fetales y neonatales inmediatos asociados con la exposición a biológicos durante el embarazo en pacientes con enfermedades inmunomediadas. Sin embargo, comienzan a surgir estudios que evalúan la seguridad a mediano y largo plazo en distintos desenlaces clínicos, aportando evidencia sobre la evolución de los hijos expuestos *in utero* a estas terapias. El estudio de una cohorte retrospectiva multicéntrica europea tuvo como objetivo primario evaluar la incidencia de infecciones graves en niños expuestos *in utero* a anti-TNF. En un seguimiento promedio de 3.9 años, se incluyeron 841 niños, de los cuales 46% (388) estuvieron expuestos a anti-TNF. La incidencia de infecciones graves fue del 2.8% en los niños expuestos, comparada con el 1.6% en los no expuestos (HR 1.2; IC95% 0.8-1.8). El parto prematuro fue identificado como un factor de riesgo independiente para infecciones graves (HR 2.5; IC95% 1.5-4.3)²⁸. Un estudio basado en registros nacionales de Dinamarca, Finlandia y Suecia evaluó el riesgo de infecciones graves durante los primeros 3 años de vida en hijos de madres con enfermedades inmunomediadas expuestas o no a anti-TNF durante el embarazo. En el primer año, el índice de riesgo relativo ajustado fue de 1.25 (IC95% 1.05-1.48) al comparar pacientes tratadas con anti-TNF frente a aquellas que recibieron tratamientos no biológicos, lo que indica un aumento significativo del riesgo de infecciones graves. Tras ajustes adicionales, el riesgo disminuyó a 1.18 (IC95% 1.00-1.40), mostrando una significación estadística marginal. No se observó un incremento significativo del riesgo en el segundo y tercer año de vida²⁹.

Evolución de las guías clínicas internacionales

A lo largo de la última década, las recomendaciones sobre el uso de biológicos durante el embarazo han evolucionado significativamente. La guía europea de 2015 señaló que se podría considerar la continuación de biológicos anti-TNF con bajo paso transplacentario, como ETN y CZP, durante la primera parte del embarazo, mientras que los biológicos no anti-TNF debían ser reemplazados antes de la concepción³⁰. En la guía del colegio norteamericano en 2020, los anti-TNF con fragmento Fc recibieron una recomendación condicional para su uso durante la concepción y los dos primeros trimestres, sugiriendo su discontinuación en el T3 según el riesgo de reactivación materna, sin restricciones para el período de lactancia. Los biológicos no anti-TNF debían ser suspendidos desde la concepción, mientras que los inhibidores de JAK no contaban con recomendaciones por falta de evidencia³¹. En 2023, la *British Society for Rheumatology* recomendó la continuación de los anti-TNF, con o sin fragmento Fc, durante toda la gestación, aunque para aquellos con fragmento Fc se sugiere evaluar su discontinuación en T3 en pacientes con bajo riesgo de reactivación. Los biológicos no anti-TNF mantuvieron la indicación de ser suspendidos antes de la concepción, y los inhibidores de JAK debían discontinuarse al menos dos semanas antes de la concepción³². Finalmente, en el congreso europeo de 2024 (con la guía disponible en 2025), recomienda el uso de todos los biológicos anti-TNF durante el embarazo, respaldado por evidencia reciente que no mostró un aumento significativo en riesgos ma-

terno-fetales ni en infecciones graves. La decisión sobre el uso de biológicos no anti-TNF debe evaluarse caso por caso según la relación riesgo/beneficio, mientras que los inhibidores de JAK continúan sin evidencia suficiente para recomendar su uso³³. En todos los casos, se destaca la necesidad de posponer las vacunas atenuadas en lactantes expuestos a biológicos anti-TNF hasta los 6-12 meses de vida si el tratamiento se mantuvo hasta el T3.

Conclusiones y desafíos futuros

La evidencia acumulada en la última década ha permitido pasar de la incertidumbre a la evidencia sólida sobre el manejo de biológicos durante el embarazo, especialmente en lo que respecta a los anti-TNF. Los estudios actuales confirman su seguridad en términos de desenlaces materno-fetales e infecciones graves en la descendencia, respaldando su uso continuo a lo largo de toda la gestación, como lo establece la guía europea del 2025. No obstante, la discontinuación en el tercer trimestre de los biológicos con fragmento Fc debe evaluarse individualmente según el riesgo de reactivación materna. A pesar de estos avances, persisten los interrogantes sobre los biológicos no anti-TNF y los inhibidores de JAK, lo que subraya la necesidad de más estudios longitudinales que evalúen la seguridad a largo plazo en la descendencia. Por último, la vigilancia postnatal, incluida la postergación de vacunas atenuadas en lactantes expuestos hasta los 6 a 12 meses, es fundamental para garantizar un manejo óptimo y seguro.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

1. Østensen M, Khamashta M, Lockshin M, et al. Anti-inflammatory and immunosuppressive drugs and reproduction. *Arthritis Res Ther* 2006; 8:209.
2. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology* 2012; 142:46-54; e42; quiz e30.
3. Kvien TK, Uhlig T, Odegard S, et al. Epidemiological aspects of rheumatoid arthritis: the sex ratio. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1069:212-22.
4. Dean LE, Jones GT, MacDonald AG, et al. Global prevalence of ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)* 2014; 53: 650-7.
5. Ritchlin CT, Colbert RA, Gladman DD, et al. Psoriatic arthritis. *N Engl J Med* 2017; 376: 2095-6.

6. Han J, Lee J, Han K, et al. Epidemiology and medication trends in patients with psoriasis: a nationwide population-based cohort study from Korea. *Acta Derm Venereol* 2018; 98: 396-400.
7. Nørgaard M, Larsson H, Pedersen L, et al. Rheumatoid arthritis and birth outcomes: a Danish and Swedish nationwide prevalence study. *J Intern Med* 2010; 268: 329-37.
8. Broms G, Granath F, Linder M, et al. Birth outcomes in women with inflammatory bowel disease: effects of disease activity and drug exposure. *Inflamm Bowel Dis* 2014; 20: 1091-8.
9. Broms G, Haerskjold A, Granath F, et al. Effect of maternal psoriasis on pregnancy and birth outcomes: a population-based cohort study from Denmark and Sweden. *Acta Derm Venereol* 2018; 98: 728-34.
10. Jones D, Kumar P, Lee R, et al. Fatal BCG infection following infliximab therapy in an infant. *J Crohns Colitis* 2010; 4: 603-5.
11. Infliximab (Remicade, Flixabi, Inflectra, Remsima and Zessly): use of live vaccines in infants exposed in utero or during breastfeeding. Direct healthcare professional communication (DHPC). Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency 2022.
12. Torres J, Chaparro M, Julsgaard M. European Crohn's and Colitis Guidelines on sexuality, fertility, pregnancy and lactation. *J Crohns Colitis* 2022; 16: I1-I20.
13. 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 Jan; 104: 228-33.
14. Porter C, Armstrong-Fisher S, Kopotsha T, et al. Certolizumab pegol does not bind the neonatal Fc receptor (FcRn): Consequences for FcRn-mediated in vitro transcytosis and ex vivo human placental transfer. *J Reprod Immunol* 2016;116: 7-12.
15. Geldhof A, Slater J, Clark M, et al. Exposure to Infliximab During Pregnancy: Post-Marketing Experience. *Drug Saf* 2020;43: 147-61.
16. Clowse M, Fischer-Betz R, Nelson-Piercy C, et al. Pharmacovigilance pregnancy data in a large population of patients with chronic inflammatory disease exposed to certolizumab pegol. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2022; 15: 14:1759720X221087650.
17. Chakravarty EF, Murray ER, Kelman A, et al. Pregnancy outcomes after maternal exposure to rituximab. *Blood* 2011; 117:1499-506.
18. Kumar M, Ray L, Vemuri S, et al. Pregnancy outcomes following exposure to abatacept during pregnancy. *Semin Arthritis Rheum* 2015; 45: 351-6.
19. Hoeltzenbein M, Beck E, Rajwanshi R, et al. Tocilizumab use in pregnancy: Analysis of a global safety database including data from clinical trials and post-marketing data. *Semin Arthritis Rheum* 2016; 46: 238-45.
20. Chambers CD, Johnson DL, Xu R, et al. Birth outcomes in women who have taken adalimumab in pregnancy: A prospective cohort study. *PLoS One* 2019; 14: e0223603.
21. Weber-Schoendorfer C, Oppermann M, Wacker E, et al. Pregnancy outcome after TNF- α inhibitor therapy during the first trimester: a prospective multicentre cohort study. *Br J Clin Pharmacol* 2015; 80: 727-39.
22. Bröms G, Granath F, Ekblom A, et al. low risk of birth defects for infants whose mothers are treated with anti-tumor necrosis factor agents during pregnancy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14: 234-41.
23. Komaki F, Komaki Y, Micic D, et al. Outcome of pregnancy and neonatal complications with anti-tumor necrosis factor- α use in females with immune mediated diseases; a systematic review and meta-analysis. *J Autoimmun* 2017; 76: 38-52.
24. Mirdamadi K, Salinas T, Vali R, et al. Meta-analysis of pregnancy outcomes after exposure to tnf- α inhibitors during pregnancy for the treatment of arthritic diseases. *J Popul Ther Clin Pharmacol* 2018; 25: e53-e56.
25. Mahadevan U, Martin CF, Sandler RS, et al. PIANO: A 1000 patient prospective registry of pregnancy outcomes in women with IBD exposed to immunomodulators and biologic therapy. *Gastroenterology* 2012; 142 (Suppl 1):s149.
26. Vinet É, De Moura C, Pineau CA, et al. Serious infections in rheumatoid arthritis offspring exposed to tumor necrosis factor inhibitors: a cohort study. *Arthritis Rheumatol* 2018; 70:1565-71.
27. Rüegg L, Hamroun S, Sanjurjo AP, et al. No increased risks of serious infections in infants after in-utero exposure to TNF inhibitors: a systematic review and meta-analysis informing the EULAR task force on antirheumatic drugs in reproduction, pregnancy and lactation. *Ann Rheum Dis* 2024; 83: 1144-5.
28. Chaparro M, Verreth A, Lobaton T, et al. Long-term safety of in utero exposure to anti-tnfa drugs for the treatment of inflammatory bowel disease: results from the Multicenter European TEDDY Study. *Am J Gastroenterol* 2018; 113: 396-403.

29. Bröms G, Kieler H, Ekblom A, et al. Paediatric infections in the first 3 years of life after maternal anti-TNF treatment during pregnancy. *Aliment Pharmacol Ther* 2020; 52: 843-54.
30. Götestam Skorpen C, Hoeltzenbein M, Tincani A, et al. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Ann Rheum Dis* 2016; 75: 795-810.
31. Sammaritano LR, Bermas BL, Chakravarty EE, et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Reproductive Health in Rheumatic and Musculoskeletal Diseases. *Arthritis Rheumatol* 2020; 72: 529-56.
32. Russell MD, Dey M, Flint J, Davie P, et al. British Society for Rheumatology guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding: immunomodulatory anti-rheumatic drugs and corticosteroids. *Rheumatology (Oxford)* 2023 3; 62: e48-e88.
33. Rüeegg L, Pluma A, Hamroun S, Cecchi I, et al. EULAR recommendations for use of antirheumatic drugs in reproduction, pregnancy, and lactation: 2024 update. *Ann Rheum Dis* 2025 25: S0003-4967(25)00818-0.