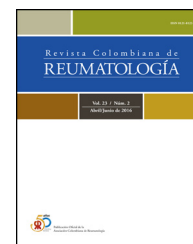




Revista Colombiana de  
**REUMATOLOGÍA**

[www.elsevier.es/rcreuma](http://www.elsevier.es/rcreuma)



## Documento de consenso

# Consenso para la gestión de riesgo en la prescripción de terapias biológicas o de antirreumáticos sintéticos con blanco dirigido: Asociación Colombiana de Reumatología 2023

## Consensus for risk management in the prescription of biologic therapies or targeted synthetic antirheumatic drugs: Colombian Association of Rheumatology 2023

Elías Gonzalo Forero Illera<sup>a,b,\*</sup>, Andrés Ricardo Fernández Aldana<sup>b,c</sup>, Daniel Gerardo Fernández Ávila<sup>b,d</sup>, Edwin Antonio Jáuregui Cuartas<sup>b,e</sup>, Gloria Vásquez<sup>b,f</sup>, Monique Chalem<sup>b,g,h</sup> y Wilson Bautista Molano<sup>b,g,h,i</sup>

<sup>a</sup> Facultad Medicina, Universidad del Norte, Barranquilla, Colombia

<sup>b</sup> Asociación Colombiana de Reumatología (Asoreuma), Bogotá, Colombia

<sup>c</sup> Unidad de Reumatología y Medicina Interna, Inmunar IPS, Ibagué, Colombia

<sup>d</sup> Unidad de Reumatología, Hospital Universitario San Ignacio, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia

<sup>e</sup> Unidad de Reumatología, Riesgo de Fractura S.A Cayre IPS, Bogotá Colombia

<sup>f</sup> Sección de Reumatología de la Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

<sup>g</sup> Departamento de Reumatología, Hospital Universitario Fundación Santa Fe, Bogotá Colombia

<sup>h</sup> Departamento de Reumatología, Universidad El Bosque, Bogotá Colombia

<sup>i</sup> Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá, Colombia

### Introducción

La modulación de la respuesta inmune inducida por los medicamentos biológicos y los recientemente aprobados inhibidores de JAK, ha cambiado sustancialmente el tratamiento y el seguimiento de las enfermedades autoinmunes e inflamatorias crónicas<sup>1,2</sup>. Aunque estos agentes suelen ser bien tolerados, los datos obtenidos en la vigilancia posterior a su comercialización demuestran la asociación frecuente de estos medicamentos con eventos adversos que incluyen reacciones

alérgicas, inmunológicas, infecciosas y otras reacciones no deseadas<sup>3</sup>. La gestión del riesgo terapéutico consiste entonces en realizar una estrecha vigilancia del caso con el fin de identificar, prevenir y reducir los eventos que potencialmente puedan afectar la seguridad del paciente durante el consumo de estos fármacos<sup>4</sup>.

En el año 2016, la Asociación Colombiana de Reumatología (ASOREUMA) publicó una serie de recomendaciones para el uso seguro de la terapia biológica en la práctica clínica<sup>5</sup>. Hoy en Colombia los pacientes con artritis reumatoide que son formulados con medicamentos biológicos e inhibidores de JAK se estiman por el 14,7% y el 1,3%, respectivamente<sup>6</sup>.

El objetivo del presente documento es suministrar información actualizada que permita a reumatólogos, especialistas de

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [eforero64@gmail.com](mailto:eforero64@gmail.com) (E.G. Forero Illera).

<https://doi.org/10.1016/j.rcreu.2024.01.007>

0121-8123/© 2024 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Asociación Colombiana de Reumatología.

áreas afines y otros profesionales de la salud hacer una adecuada gestión del riesgo durante el uso de terapias biológicas y antirreumáticos sintéticos con blanco dirigido en pacientes que padecen enfermedades inflamatorias crónicas y autoinmunes. Un panel de expertos de ASOREUMA, luego de revisar la evidencia disponible, presenta las recomendaciones para la gestión del riesgo en la prescripción de dichas terapias en diferentes escenarios como cáncer, cirugía, tuberculosis (TB), hepatitis, vacunación, enfermedad cardiovascular, embarazo y lactancia. Con la aplicación de estas recomendaciones en la práctica clínica diaria se pretende minimizar los potenciales efectos adversos relacionados con los tratamientos y ofrecer un seguimiento adecuado para estos pacientes.

## Métodos

### Participantes y formulación de consenso

Se conformó un grupo desarrollador multidisciplinar de ocho expertos clínicos, de reumatología, infectología y neumología, con amplia experiencia en la prescripción y el monitoreo de la terapia con biológicos o con antirreumáticos sintéticos con blanco dirigido en pacientes con diferentes patologías. Un equipo metodológico independiente (*Epithink Health Consulting*) apoyó el desarrollo del consenso. Todos los miembros del grupo desarrollador declararon sus intereses y ninguno presentó conflictos frente a su participación en este consenso ([material suplementario 1](#)).

El grupo desarrollador en sesión definió las preguntas objeto de actualización y nuevas preguntas como parte de este consenso, de acuerdo con los criterios de 1) relevancia para la práctica clínica actual, 2) nueva evidencia relevante sobre la efectividad y la seguridad, 3) nueva evidencia relevante de cambios en el contexto, 4) necesidad de actualización de la pregunta y 5) prioridad de actualización de la pregunta.

### Búsqueda y selección de la evidencia

Se desarrollaron búsquedas sistemáticas de información para cada pregunta de investigación elaborada. La evidencia proveniente de la revisión sistemática que informa este consenso se presenta en el material suplementario. Se implementaron diferentes estrategias de búsqueda para cada temática, procurando el mejor balance entre sensibilidad y especificidad. Las estrategias fueron redactadas en inglés. Las búsquedas de evidencia se realizaron en la base de datos de MEDLINE-PubMed (incluyendo la sección *In-Process & Other Non-Indexed Citations*); EMBASE, desde 1947 hasta la fecha de la búsqueda; *EBM Reviews-Cochrane Database of Systematic Reviews* desde 2005; *Database of Abstracts of Reviews of Effects* y LILACS. A partir de los resultados de la búsqueda, dos expertos metodológicos tamizaron las referencias por título y resumen según los criterios de selección preestablecidos en las preguntas temáticas orientadoras ([material suplementario 2](#)). No se incluyeron póster, resúmenes o cartas al editor. Los desacuerdos entre los revisores fueron resueltos por consenso. Una vez tamizadas, se revisaron en texto completo las referencias seleccionadas, y junto con los expertos clínicos se determinó su inclusión. Los resultados de esta etapa fueron descritos mediante un

diagrama de flujo PRISMA<sup>7</sup> para cada uno de los temas revisados ([material suplementario 2](#)).

### Método Delphi

Se revisó la evidencia correspondiente a cada pregunta y se extrajo la información relevante para la elaboración de un cuestionario. Para la participación en esta etapa del consenso, otros ocho expertos clínicos de diferentes disciplinas se incorporaron al grupo de panelistas. La primera ronda de consenso se desarrolló de manera cegada, virtual y asincrónica. Con base en la evidencia y la experiencia clínica, los expertos valoraron en escala Likert el grado de acuerdo con enunciados de gestión del riesgo en pacientes con prescripción de terapias biológicas o con antirreumáticos sintéticos con blanco dirigido, en Colombia. El nivel de acuerdo del grupo se determinó por análisis de la primera ronda ([material suplementario 3](#)) y, posteriormente, en una sesión sincrónica, se realizó la discusión de contenidos y la segunda ronda de valoración para definir las recomendaciones finales.

Otros temas que no son objeto de actualización pueden consultarse en el documento de consenso *Gestión de riesgo para la prescripción de terapias biológicas*<sup>5</sup>.

### Consideraciones éticas

El presente estudio no requirió aprobación de un comité de ética ni uso de consentimiento informado, ya que no hubo participación de sujetos de investigación.

## Resultados

### Recomendaciones para la gestión del riesgo con el uso de terapias biológicas o de antirreumáticos sintéticos con blanco dirigido

#### Tuberculosis latente

Las recomendaciones actuales indican tamizaje para identificar TB latente (TBL) en todos los pacientes considerados para tratamiento con agentes biológicos o sintéticos con blanco dirigido, con independencia de la presencia de factores de riesgo para TB<sup>8</sup>. La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda para el diagnóstico de TBL el uso de la prueba cutánea de derivado proteico purificado (PPD) y el ensayo de liberación de interferón gamma (IGRA) para reducir los falsos negativos<sup>9</sup>. Al respecto, la evidencia, que fundamentalmente proviene de estudios observacionales, sugiere que la adición de IGRA<sup>10,11</sup> a la práctica estándar puede aumentar la identificación de casos de TBL<sup>12-14</sup>. A efectos de este consenso, en Colombia el IGRA tiene una baja disponibilidad en las diferentes regiones del territorio nacional, por lo cual el tamizaje y el seguimiento se continúan realizando con PPD y radiografía de tórax<sup>15</sup>. Esta última debe incluirse especialmente porque un IGRA o PPD negativos pueden no excluir la TB activa o descartar la TBL. En todos los casos, se insta a los profesionales de atención clínica a evaluar de manera individual el riesgo del paciente y el tipo de terapia con relación a la probabilidad de reactivación de TB. Lo anterior, teniendo en cuenta la frecuencia de positividad de la prueba de tuberculina en pacientes

**Tabla 1 – Resumen de las recomendaciones con respecto a tuberculosis latente y el uso de terapias biológicas o de antirreumáticos sintéticos con blanco dirigido**

Recomendación	Nivel de acuerdo
Antes de iniciar la terapia con biológicos o con antirreumáticos sintéticos con blanco dirigido	
1. Realizar una anamnesis completa dirigida a determinar exposición a tuberculosis (TB), signos y síntomas de la enfermedad y uso de glucocorticoides	93%
2. Realizar tamizaje para tuberculosis latente en todos los casos	100%
3. Explicar el riesgo de reactivación de tuberculosis o la aparición de novo con el uso de estas terapias	100%
Pruebas para el tamizaje	
4. La detección de tuberculosis latente debe hacerse idealmente con un ensayo de liberación de interferón-gamma (IGRA) y una radiografía de tórax	54%
5. En caso de no disponibilidad de IGRA para el tamizaje de TB latente, se debe realizar una prueba cutánea de tuberculina (PPD). Si la prueba de tuberculina resulta negativa, se sugiere realizar una nueva prueba para buscar el efecto booster	72%
6. Si el resultado de IGRA es indeterminado, debe repetirse la prueba entre una y tres semanas después del test inicial	93%
7. El tamizaje de tuberculosis latente debe repetirse anualmente mientras el paciente se encuentre en tratamiento con biológicos o con antirreumáticos sintéticos con blanco dirigido	90%
Tratamiento en pacientes con diagnóstico de TB latente	
8. En pacientes que inician tratamiento para TB latente es pertinente realizar prueba de función hepática cada mes o ante la presencia de síntomas de hepatitis	100%
9. En la atención multidisciplinaria debe incluirse, en caso de requerirse, un médico infectólogo, neumólogo o experto en TB	73%
10. El esquema de tratamiento para TB latente en pacientes que iniciarán terapia biológica o sintética dirigida deberá seguir las directrices nacionales	100%
11. La decisión de reiniciar el tratamiento con biológico o inhibidores de JAK se debe individualizar según el riesgo de reactivación de TB, la hepatotoxicidad del tratamiento, la gravedad de la enfermedad de base y las preferencias del paciente	93%
12. En pacientes con muy alto riesgo de TB se sugiere el uso preferente de agentes no anti-TNF, como rituximab, tocilizumab o abatacept, sobre los anti-TNF	93%

colombianos con artritis reumatoide, incluso previamente al inicio de terapia biológica.<sup>16</sup>

El tamizaje debe ser reevaluado periódicamente durante la terapia con biológicos o antirreumáticos sintéticos con blanco dirigido, sobre todo si existen factores de riesgo o si estos aparecen con el tiempo. Aunque no hay datos sólidos para definir la frecuencia de reevaluación de los pacientes, se recomienda el monitoreo anual<sup>17-22</sup>, particularmente en países con alta prevalencia de TB<sup>8</sup>, incluso en quienes recibieron profilaxis con isoniazida<sup>23-25</sup>.

Se describen diversos esquemas para el tratamiento de TBL, incluyendo isoniazida<sup>9,26-28</sup>, o una combinación con rifampicina<sup>28</sup> o rifapentina<sup>8</sup>. El panel de este consenso sugiere adherirse a las directrices nacionales que indican el tratamiento autoadministrado con isoniazida por seis meses con seguimiento mensual o un esquema corto de dosis semanal con isoniazida y rifapentina por tres meses en tratamiento supervisado<sup>15</sup>. De acuerdo con los estudios de quimioprofilaxis, no siempre se puede prevenir la reactivación de la TB durante la terapia anti-factor de necrosis tumoral (TNF) a largo plazo, por lo que se requiere una evaluación periódica para detectar casos de reactivación durante la terapia biológica<sup>29</sup>.

Existe evidencia de un mayor riesgo de reactivación de la TB con productos como anticuerpos monoclonales contra el TNF<sup>30-35</sup>, seguidos de los inhibidores de JAK y los agentes dirigidos contra la interleucina (IL) 1<sup>36</sup>. Los estudios con biológicos diferentes a los anti-TNF presentan limitaciones de calidad y realización en entornos de baja prevalencia de TB, por lo que se asume un riesgo teórico, aunque menor, de reactivación de TB<sup>37-40</sup>. De hecho, parece que el riesgo de reactivación o de TB de novo es relativamente bajo con el tratamiento con

apremilast, ustekinumab, secukinumab y rituximab. En todo caso, la detección de TBL siempre debe preceder al inicio de la terapia biológica o con antirreumáticos sintéticos con blanco dirigido<sup>41</sup>, considerando además que el uso de una medicación como glucocorticoides puede incrementar el riesgo de TB.

La evidencia frente al tiempo para el inicio o el reinicio de los biológicos en pacientes con tratamiento de TBL es variable<sup>23,42</sup>. Los estudios en general sugieren el inicio o reinicio de biológicos entre tres y seis semanas después de iniciar la quimioprofilaxis de TBL<sup>28,43</sup>, pero se hacen precisiones para individualizar los casos de acuerdo con el riesgo de desarrollar TB activa, el riesgo de hepatotoxicidad con el tratamiento de TBL, la gravedad de la enfermedad y la elección del paciente<sup>44</sup>. La **tabla 1** resume las recomendaciones para el seguimiento y el tratamiento de la TBL.

### Cáncer

La evidencia a partir de metaanálisis de ensayos clínicos<sup>45-48</sup> demuestra, en general, la seguridad de la terapia biológica (anti-TNF<sup>49-52</sup>, inhibidores de JAK, inhibidores IL-17A<sup>53</sup>, inhibidores IL-23A<sup>53</sup>, inhibidores IL-6<sup>49,51,54</sup>, rituximab<sup>49,50,55</sup>, inhibidores IL-1<sup>50</sup> y abatacept<sup>56</sup>) en pacientes con antecedente de neoplasias malignas. Algunos registros de cohortes sugieren, de manera no contundente, un mayor riesgo de malignidad con el uso de terapia anti-TNF a largo plazo<sup>49,55</sup>. Estos autores indican que los fármacos biológicos no deben usarse en pacientes con cáncer activo<sup>49</sup>, mientras que algunas pautas no recomiendan el uso de anti-TNF en pacientes con cáncer preexistente, y se prefieren los fármacos

**Tabla 2 – Resumen de las recomendaciones en el contexto del cáncer y el uso de terapias biológicas o de antirreumáticos sintéticos con blanco dirigido**

Recomendación	Nivel de acuerdo
13. En pacientes con cáncer activo es importante la opinión de un oncólogo antes de iniciar algún FARME biológico o antirreumáticos sintéticos con blanco dirigido	100%
14. En pacientes con antecedente de cáncer que requieren el uso de terapia biológica o sintética dirigida se sugiere priorizar el uso de rituximab, abatacept y tocilizumab, sobre los anti-TNF y antirreumáticos sintéticos con blanco dirigido	100%
15. En pacientes con antecedente de cáncer en quienes se usa terapias biológicas o antirreumáticos sintéticos con blanco dirigido se deben monitorear los signos de cáncer de piel no melanoma u otros tipos de cáncer	100%

**Tabla 3 – Resumen de las recomendaciones acerca de hepatitis viral y el uso de terapias biológicas o de antirreumáticos sintéticos con blanco dirigido**

Recomendación	Nivel de acuerdo
Antes de iniciar la terapia con biológicos o sintéticos con blanco dirigido	
16. Realizar pruebas de detección del virus de HB y C, así: antígeno de superficie de hepatitis B, anticuerpos anti antígeno de superficie de hepatitis B, anti-core y antihepatitis C	100%
17. Realizar anticuerpos contra el antígeno de superficie de hepatitis B para conocer el estado de vacunación	100%
18. En pacientes con resultado positivo en cualquiera de las pruebas de tamizaje está indicado solicitar carga viral y remitir al hepatólogo o al infectólogo	100%
19. En pacientes con antecedente de hepatitis B o C se debe realizar la valoración conjunta con infectología o hepatología para determinar la mejor opción terapéutica	93%

antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME) sintéticos convencionales, rituximab, abatacept y tocilizumab<sup>49</sup>.

Las variables que deben ser consideradas al momento de definir el uso o no de medicamentos biológicos o antirreumáticos sintéticos con blanco dirigido en pacientes con cáncer previo, incluyen el análisis individual de valores y preferencias de los pacientes en relación con la etapa de la enfermedad, el pronóstico, el potencial curativo, la expectativa de vida y la calidad de vida<sup>49</sup>. Por otra parte, es importante evaluar las interacciones entre la quimioterapia o los glucocorticoides y el tipo de cáncer, con el uso de biológicos o de antirreumáticos sintéticos con blanco dirigido, así como el riesgo-beneficio de iniciar estas terapias. Del mismo modo, el panel consideró que, en casos de cáncer activo y alta actividad de la enfermedad reumatológica, la participación del oncólogo es fundamental para la toma de decisiones terapéuticas. La [tabla 2](#) resume las recomendaciones para la gestión del riesgo en pacientes con cáncer.

### Hepatitis virales

Con base en la evidencia, debido al riesgo potencial de reactivación del virus de la hepatitis B (VHB) relacionado con la terapia, antes de comenzar agentes biológicos o sintéticos con blanco dirigido, en todos los pacientes se deben realizar pruebas de detección de hepatitis virales<sup>57</sup>. A este efecto se recomiendan pruebas de antígeno de superficie del VHB (HBsAg), anticuerpos anti antígeno de superficie del VHB (HBsAb) o anticuerpo antinúcleo del VHB anti-core (HbcAb)<sup>58</sup>. Luego, en pacientes positivos se debe evaluar el ADN-VHB para diferenciar los portadores activos, quienes deben recibir tratamiento antes de iniciar tratamiento con biológicos o antirreumáticos sintéticos con blanco dirigido. En portadores inactivos del VHB, se recomienda iniciar la profilaxis antes de la terapia inmunosupresora<sup>59</sup>, y continuarla durante al menos seis a 12 meses después de finalizar el tratamiento inmunosupresor<sup>57,60</sup>.

Aunque los estudios indican un riesgo muy bajo de reactivación del virus de la hepatitis C (VHC), particularmente con los anti-TNF, se recomienda en todos los pacientes que reciben terapia biológica o sintéticos con blanco dirigido<sup>17,61</sup> la medición de anticuerpos anti-VHC, y si están presentes, medición de los niveles de ARN-VHC. Los pacientes con ARN-VHC detectable deben ser monitoreados durante el tratamiento y deben ser remitidos al hepatólogo o al infectólogo para tratamiento antiviral según sea necesario<sup>62,63</sup>. La [tabla 3](#) resume las recomendaciones en el campo de las hepatitis virales.

### Vacunación

La [tabla 4](#) condensa las recomendaciones para uso de vacunas en pacientes sometidos a tratamiento con biológicos e inhibidores JAK. Los estudios de vacuna contra la influenza en pacientes tratados con anti-TNF han mostrado que los menores títulos de anticuerpos identificados no se asocian con disminución en la seroprotección<sup>64</sup>. También se han descrito respuestas inmunológicas apropiadas en pacientes tratados con rituximab, abatacept, tocilizumab<sup>64,65</sup>, secukinumab<sup>66,67</sup> e inhibidores de JAK<sup>68-70</sup>.

Del mismo modo, la eficacia y la seguridad de la vacunación contra neumococo se han evaluado en diferentes poblaciones con enfermedades autoinmunes<sup>64,68,71-74</sup>, sin detrimento significativo de la respuesta vacunal ni eventos adversos graves con diferentes fármacos biológicos o antirreumáticos sintéticos con blanco dirigido, como rituximab, tocilizumab, abatacept, tofacitinib, baricitinib y upadacitinib. Aún no se dispone de estudios de seguimiento a largo plazo que aborden la persistencia de la respuesta humoral y la memoria inmunológica<sup>75</sup>.

Por otra parte, la evidencia con respecto a la inmunogenicidad y la seguridad de las vacunas contra herpes zóster (HZ) en los pacientes con enfermedades reumáticas reporta un mejor desempeño de la recombinante que la vacuna viva atenuada, aunque las dos cuentan con aceptable eficacia y una

**Tabla 4 – Resumen de las recomendaciones de vacunación en personas con terapias biológicas o de antirreumáticos sintéticos con blanco dirigido**

Recomendación	Nivel de acuerdo
20. En pacientes con enfermedades reumáticas inflamatorias, el equipo de reumatología debe evaluar anualmente el estado de vacunación y las indicaciones de vacunación adicional	93%
21. El programa de vacunación individualizado debe ser explicado al paciente por el equipo de reumatología y el médico de atención primaria para la toma de decisiones compartida con el paciente	71%
22. En pacientes con enfermedades reumáticas inflamatorias la vacunación debe administrarse preferentemente durante la etapa inactiva de la enfermedad	93%
23. En pacientes con enfermedades reumáticas inflamatorias las vacunas deben administrarse preferentemente antes de la inmunosupresión planificada, en particular la terapia de depleción de células B	93%
24. Las vacunas no vivas pueden administrarse a pacientes con enfermedades reumáticas inflamatorias mientras reciben tratamiento con glucocorticoides sistémicos y fármacos modificadores de la enfermedad	93%
25. Todos los pacientes que van a recibir medicamentos biológicos o sintéticos con blanco dirigido deben recibir vacunación para influenza y para neumococo (PPV13, ocho semanas después PPSV23 y a los cinco años refuerzo con la PPSV23)	100%
26. Se recomienda el uso de la vacuna contra herpes zóster recombinante en todos los pacientes con enfermedades reumáticas mayores de 50 años o de alto riesgo	93%
27. En caso de usar la vacuna contra herpes zóster viva atenuada en pacientes con enfermedades reumáticas, se debe aplicar mínimo un mes antes del inicio con el tratamiento biológico o con antirreumáticos sintéticos con blanco dirigido	100%
28. En pacientes con enfermedades reumáticas en tratamiento con biológicos o antirreumáticos sintéticos con blanco dirigido, no se recomienda el uso de la vacuna contra la fiebre amarilla	100%
29. En el paciente en terapia biológica o con antirreumáticos sintéticos con blanco dirigido, podrá administrarse la vacuna DPT en caso de requerirse	93%
30. La vacuna contra el VPH es eficaz y segura en mujeres con enfermedades reumáticas y su administración debe realizarse según los lineamientos nacionales	100%
31. Todos los pacientes con enfermedades reumáticas deben vacunarse contra el SARS-CoV-2 siguiendo las recomendaciones para la población general, manteniendo el esquema actualizado	100%
32. Para la vacunación contra el SARS-CoV2 algunas terapias requieren modificaciones para obtener una adecuada inmunogenicidad (véase tabla 1).	100%

tasa de eventos adversos graves comparable a la de la población general<sup>76-79</sup>. La vacuna viva atenuada contra HZ tiene mayor costo-efectividad en las personas entre los 60 y los 69 años<sup>80</sup>.

Las mujeres con enfermedades reumáticas y tratamiento inmunosupresor están en mayor riesgo que la población general de infección por el virus del papiloma humano (VPH) y el posterior desarrollo de cáncer de cuello uterino<sup>81,82</sup>. La vacuna tetravalente contra el VPH es bien tolerada, razonablemente eficaz y no induce un aumento de la actividad de la enfermedad<sup>83-85</sup>. Adicionalmente, la evidencia respalda el hecho de que los anti-TNF no afectan la seroconversión posterior a la vacunación<sup>86,87</sup>.

La información actualmente disponible acerca de la correlación entre los niveles de los títulos y la respuesta inmunitaria con las vacunas contra el SARS-CoV-2 es limitada, y se conoce que la respuesta esperada para muchos pacientes con enfermedades reumáticas inflamatorias autoinmunes que reciben terapias inmunomoduladoras sistémicas está atenuada en su magnitud y duración en comparación con la población general<sup>88-92</sup>. Más allá de las alergias conocidas a los componentes de la vacuna, no se conocen contraindicaciones adicionales para la vacunación COVID-19 en esta población de pacientes, en quienes el beneficio supera el riesgo potencial de autoinmunidad de nueva aparición<sup>89</sup>. Con el propósito de obtener una adecuada inmunogenicidad se recomienda la modificación del tratamiento con FARME en relación con la vacuna<sup>89,93,94</sup> (tabla 5). Finalmente, los casos particulares pueden evaluarse junto con infectología, siempre teniendo en consideración el riesgo-beneficio de postergar la vacunación

cuando se va a iniciar un tratamiento biológico o de inhibidores de JAK, por ejemplo, ante la presencia de episodios previos de herpes o de recurrencia de este, alto uso de glucocorticoides u otros inmunosupresores. En todos los casos, se insta a los profesionales de atención clínica a revisar el inserto de cada medicamento frente a la seguridad en vacunación y otras potenciales interacciones.

### Cirugía

La evidencia proveniente de metaanálisis<sup>95-99</sup> reporta un aumento del riesgo perioperatorio de infección y debe considerarse el riesgo-beneficio de la suspensión o no del biológico o antirreumáticos sintéticos con blanco dirigido. Las guías del *American College of Rheumatology* y la *American Association of Hip and Knee Surgeons*<sup>100</sup> recomiendan la suspensión de los medicamentos biológicos con un intervalo de una a 13 semanas, según la vida media de cada medicamento (tabla 6). Metaanálisis recientes muestran un aumento significativo en la incidencia de complicaciones infecciosas posoperatorias en pacientes con anti-TNF<sup>97</sup>, y recomiendan retener un anti-TNF durante dos vidas medias del fármaco antes de la cirugía<sup>99</sup> y reiniciar después de dos a tres semanas si la cicatrización de la herida ha sido adecuada<sup>101</sup>.

La vigilancia estricta a la cicatrización de la herida y a los signos de respuesta inflamatoria sistémica es importante, particularmente en cirugías de emergencia cuando no fue posible suspender el biológico, especialmente si el paciente tiene otros factores de riesgo de infección como una mayor actividad de la enfermedad, uso de glucocorticoides, tabaquismo y diabetes<sup>99</sup> o un alto riesgo de dehiscencia<sup>102</sup>. El reinicio del medicamento

**Tabla 5 – Consideraciones sobre temporalidad de la terapia inmunomoduladora y la vacunación por COVID-19**

Fármaco	Consideraciones
Abatacept (IV)	Programar la vacunación para una semana antes de la siguiente dosis de abatacept (IV)
Abatacept (SC)	Suspender durante una a dos semanas (según lo permita la actividad de la enfermedad) después de cada dosis de la vacuna COVID-19
Belimumab (SC)	Suspender durante una a dos semanas (según lo permita la actividad de la enfermedad) después de cada dosis de la vacuna COVID-19
Anti-TNF, inhibidores de IL-6, IL-1, IL-17, IL-12/23, IL-23 y otros inhibidores de citoquinas	Previamente se indicó no modificar, sin embargo, actualmente no hay consenso sobre la conveniencia o no de interrumpirlas temporalmente después de cada dosis de vacuna COVID-19, incluyendo tanto la vacunación primaria como la dosis suplementaria/de refuerzo
Rituximab u otros agentes depletores de células B anti-CD20	Discutir el momento óptimo de dosificación y vacunación antes de proceder. Algunos profesionales miden los linfocitos B CD19 para programar la dosis de refuerzo de COVID-19 y la posterior de rituximab, si esto no es factible, se debe proporcionar una dosis de vacuna suplementaria de dos a cuatro semanas antes de la siguiente dosis de rituximab prevista
Todos los demás fármacos convencionales y específicos inmunomoduladores o inmunosupresores excepto los mencionados arriba	Suspender durante una a dos semanas (si la actividad de la enfermedad lo permite) después de cada dosis de la vacuna COVID-19.

Nivel moderado de recomendación a partir de consenso de *American College of Rheumatology Guidance for COVID-19 Vaccination in Patients With Rheumatic and Musculoskeletal Diseases: Version 4*

**Tabla 6 – Manejo de biológicos y otros fármacos en contextos perioperatorios en pacientes con enfermedades reumáticas inflamatorias**

Medicamento*	Intervalo de dosificación	Momento recomendado de la cirugía desde la última dosis del medicamento
Infliximab	Cada cuatro, seis u ocho semanas	Semanas 5, 7 o 9
Adalimumab	Cada dos semanas	Semana 3
Etanercept	Cada semana	Semana 2
Abatacept	Mensual (IV) o semanal (SC)	Semana 5; Semana 2
Certolizumab	Cada dos o cuatro semanas	Semana 3 o 5
Golimumab	Cada cuatro semanas (SC) o cada ocho semanas (IV)	Semana 5 SC y semana 9 IV
Rituximab	Dos dosis con dos semanas de diferencia cada cuatro a seis meses	Mes 7
Tocilizumab	Cada semana (SC) o cada cuatro semanas (IV)	Semana 2; semana 5
Anakinra	A diario	Día 2
Secukinumab	Cada cuatro semanas	Semana 5
Ustekinumab	Cada 12 semanas	Semana 13
Ixekizumab	Cada cuatro semanas	Semana 5
Guselkumab	Cada ocho semanas	Semana 9
Tofacitinib	Diariamente o dos veces al día	Día 4
Baricitinib	Diario	Día 4
Upadacitinib	Diario	Día 4

SC: subcutánea; IV: intravenoso; VO: vía oral.

\* SUSPENDA estos medicamentos antes de la cirugía y prográmela al final del ciclo de la dosificación. REANUDAR los medicamentos como mínimo 14 días después la cirugía, en ausencia de problemas de cicatrización de heridas, infección del sitio quirúrgico o infección sistémica. Tomado y modificado: Goodman et al.<sup>100</sup>

deberá ser lo antes posible, tras la cicatrización completa de la herida<sup>103,104</sup>. La [tabla 7](#) resume las recomendaciones en relación con los procedimientos quirúrgicos en pacientes que usan biológicos o inhibidores JAK.

#### Enfermedad cardiovascular

Varios FARME, como los anti-TNF, el abatacept y los inhibidores de IL-6, parecen mejorar varios marcadores de enfermedad cardiovascular<sup>105</sup> (reducción significativa de

la leptina y la resistina y aumento de la adiponectina, reducción del índice aterogénico y del índice de resistencia a la insulina) y reducir los eventos cardiovasculares en estudios en cohortes de pacientes con enfermedades reumáticas<sup>106-108</sup>. En pacientes con aterosclerosis tratados con tofacitinib<sup>106</sup> y en aquellos con artritis reumatoide tratados con anti-TNF o inhibidores JAK<sup>109</sup>, estudios de cohortes han mostrado una ligera disminución del grosor de la íntima-media carotídea. Sin embargo, no se sabe con certeza

**Tabla 7 – Resumen de las recomendaciones para intervenciones quirúrgicas en personas con terapias biológicas o de antirreumáticos sintéticos con blanco dirigido**

Recomendación	Nivel de acuerdo
33. En pacientes en tratamiento con agentes biológicos o antirreumáticos sintéticos con blanco dirigido que se van a someter a una cirugía se recomienda continuar con la dosis habitual de los siguientes fármacos durante la intervención quirúrgica: metotrexato, leflunomida, hidroxicloroquina, sulfasalazina o apremilast	93%
34. Para procedimientos quirúrgicos en pacientes en terapia biológica se recomienda suspender una dosis y programar la cirugía en el momento que corresponde la siguiente dosis (véase tabla 2)	100%
35. En pacientes en tratamiento con inhibidores de JAK que se van a someter a una cirugía se recomienda suspender el fármaco (tofacitinib, baricitinib y upadacitinib) cuatro días antes de la intervención quirúrgica	100%
36. En pacientes en quienes se suspendió el tratamiento antes de someterse a una cirugía, se deberá reiniciar el tratamiento después de la intervención quirúrgica si no hay evidencia de infección y una vez que la cicatrización de la herida sea satisfactoria	100%
37. En pacientes con cirugías no programadas, cuando no fue posible la suspensión del biológico o del inhibidor de JAK, deberá realizarse un estricto control de signos de infección y posibles complicaciones de la cicatrización	100%

**Tabla 8 – Resumen de recomendaciones con respecto a enfermedad cardiovascular en personas con terapias biológicas o de antirreumáticos sintéticos con blanco dirigido**

Recomendación	Nivel de acuerdo
38. Todos los pacientes con enfermedades reumáticas deben someterse a un tamizaje de factores de riesgo cardiovascular tradicionales y estratificación del riesgo cardiovascular	93%
39. Los pacientes en quienes se identifique un riesgo cardiovascular superior al esperado podrían ser remitidos a la especialidad médica correspondiente para adoptar medidas adicionales de prevención de la enfermedad cardiovascular	86%
40. En todos los pacientes con enfermedades reumáticas se sugiere realizar la evaluación del riesgo cardiovascular al menos una vez cada cinco años y reevaluar tras cambios importantes en el tratamiento antirreumático	79%

si se debe a la reducción de la actividad de la enfermedad en general o a efectos ateroprotectores específicos.

Ensayos clínicos con tocilizumab<sup>110</sup> y baricitinib<sup>111</sup> muestran un aumento significativo de los niveles de colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) sin diferencias significativas en desenlaces clínicos cardiovasculares mayores. Los antirreumáticos sintéticos con blanco dirigido podrían conferir un riesgo ligeramente mayor de episodios trombóticos que el tratamiento estándar en algunos pacientes, pero la evidencia es limitada y se necesitan estudios clínicos a largo plazo<sup>112</sup>.

Las recomendaciones actuales acerca de forma y frecuencia de tamizaje de riesgo cardiovascular surgen de los lineamientos de guías internacionales y consensos de expertos<sup>113</sup>. El panel enfatiza la necesidad de estratificación del riesgo para Colombia, con el uso de la escala de Framingham adaptada a nuestro país, por parte de cualquier médico del equipo multidisciplinario de atención y decisiones individualizadas de evaluación y mitigación del riesgo cardiovascular en los pacientes en terapia biológica o sintética dirigida (tabla 8).

#### Embarazo y lactancia

En general, los estudios sobre los efectos a largo plazo de los biológicos o sintéticos con blanco dirigidos durante el embarazo o la lactancia en la salud y el desarrollo infantil son escasos y a menudo de baja calidad, por lo que se deben considerar factores propios de la enfermedad (indicaciones del tratamiento, dosificación del fármaco, actividad de la enfermedad, grado de inflamación sistémica, afectación de órganos, comorbilidades, otros tratamientos farmacológicos, riesgo de brote de la enfermedad materna o de una enfermedad activa en el embarazo); factores relacionados con el

medicamento (estructura molecular, probabilidad de atravesar la barrera placentaria, tiempo de exposición, momento de administración y efectos clínicamente significativos y a largo plazo sobre el neonato expuesto *in utero*)<sup>114</sup> y otras consideraciones como la experiencia personal con un medicamento determinado, la disponibilidad del medicamento en el país y la clasificación teratogénica.

Los estudios muestran que las mujeres que desean embarazarse y están en tratamiento biológico no tienen tasas de abortos espontáneos y malformaciones congénitas mayores que las gestantes con uso de biológico previamente al embarazo<sup>115</sup>. Los estudios de mejor calidad que evalúan la seguridad durante el embarazo han sido reportados para algunos medicamentos. La transferencia placentaria más alta se ha reportado para infliximab y adalimumab, baja para etanercept y extremadamente baja para certolizumab<sup>116,117</sup>. Las recomendaciones acerca de los tiempos de uso de los fármacos durante la gestación obedecen a la evidencia de asociaciones potenciales con eventos adversos fetales<sup>118-121</sup>.

Según los datos disponibles, el uso materno de agentes anti-TNF es compatible con la lactancia materna<sup>122</sup>. A pesar de los datos limitados se cree que la transferencia de estos biológicos del suero a la leche materna es mínima (0,1-1%)<sup>123,124</sup>. Con relación a la seguridad de los biológicos o antirreumáticos sintéticos con blanco dirigido, la evidencia es limitada pero no se han encontrado riesgos en los lactantes, por lo que puede considerarse su uso durante este periodo.

En todos los casos, se insta a los profesionales de atención clínica a revisar el inserto de cada medicamento frente a su seguridad durante la gestación y la lactancia. En la tabla 9 se resumen los cuidados durante el embarazo y la lactancia.

**Tabla 9 – Resumen de las recomendaciones para el uso de terapias biológicas o de antirreumáticos sintéticos con blanco dirigido en el contexto de embarazo y lactancia**

Recomendación	Nivel de acuerdo
41. El certolizumab es el más seguro de los biológicos y puede usarse durante toda la gestación	100%
42. Otras opciones permitidas durante el embarazo son: infliximab o adalimumab (hasta la semana 20) o etarnecept (hasta la semana 30-32). En caso de ser necesario podrán ser usados durante todo el embarazo haciendo un balance riesgo-beneficio	93%
43. No utilizar durante el embarazo medicamentos antirreumáticos sintéticos con blanco dirigido o biológicos, como ustekinumab, rituximab, belimumab, secukinumab o tocilizumab, entre otros	86%
44. Si la madre continúa con el biológico después de las 22 semanas, las vacunas vivas atenuadas (BCG, rotavirus, poliomielitis oral) deberán administrarse al lactante después de los seis meses de edad. Las vacunas inactivas se podrán administrar según los lineamientos del país	100%
45. El uso de terapias biológicas no se contraindica durante la lactancia	90%

### Consecuencias inmunológicas

La evidencia ha indicado la asociación de la hipogammaglobulinemia con el uso repetido de medicamentos como el rituximab, dependiendo de la dosis acumulada de los fármacos<sup>125-127</sup>. El tratamiento posterior con rituximab en los pacientes ha resultado en una mayor disminución de los niveles de inmunoglobulina, por lo cual se justifica determinar sus concentraciones y monitorizar la hipogammaglobulinemia persistente.

No existe evidencia suficiente acerca de la medición de inmunoglobulinas previamente al inicio del rituximab. No obstante, en la experiencia del trabajo con inmunólogos clínicos se ha hecho la medición basal de inmunoglobulina G (IgG), como única predictora clínica de infección y una medición posterior para comparar los efectos del medicamento. Esta conducta de medición basal de IgG fue aprobada por el 43% del panel de expertos de este consenso, y el 79% consideró su evaluación previamente a cada ciclo de rituximab. El tema continúa siendo controversial, por lo que se considera que factores como la edad, el antecedente de infecciones recurrentes y las circunstancias clínicas particulares deben guiar el juicio clínico para determinar la periodicidad de la evaluación de inmunoglobulinas en cada caso.

### Agradecimientos

Se agradece al panel extendido de expertos su participación en el debate y selección final de las recomendaciones: Santiago Bernal Macías, médico internista, reumatólogo, especialista en epidemiología; Juan Carlos Cataño Correa, médico internista e infectólogo; Jeimmy Andrea Chaparro Sanabria, médico reumatólogo; Oscar Jair Felipe Díaz, médico internista, reumatólogo; María Constanza Latorre Muñoz, médico internista, reumatólogo; Diana Marcela Muñoz Urbano, médico reumatólogo; Jorge Luis Quinteros Barrios, médico internista, neumólogo; Luis Orlando Roa Pérez, médico internista, reumatólogo, especialista en economía; Wilmer Gerardo Rojas Zuleta, médico internista, reumatólogo.

### Actualización del consenso

La evaluación de la necesidad de actualización de este consenso deberá realizarse en tres años, o antes, de acuerdo con la publicación de evidencia relevante que pueda cambiar las

indicaciones. Esta decisión está sujeta a las consideraciones de ASOREUMA.

### Declaración de independencia editorial

El desarrollo de la actualización del consenso fue realizado de manera independiente, transparente e imparcial por parte del grupo desarrollador. Las entidades financiadoras no tuvieron injerencia en el contenido de este consenso ni en el documento final.

### Financiación

Se recibieron tres apoyos financieros irrestrictos de Janssen Colombia, Novartis Colombia y Abbvie S.A.S Colombia.

### Conflicto de intereses

La declaración de conflicto de intereses fue realizada por todos los participantes al inicio del proceso y previamente al consenso de expertos. Las declaraciones se presentan en el [material suplementario 1](#). Declaración de intereses.

### Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en [doi:10.1016/j.rcreu.2024.01.007](https://doi.org/10.1016/j.rcreu.2024.01.007).

### Bibliografía

#### BIBLIOGRAFÍA

- Patel SV, Khan DA. Adverse reactions to biologic therapy. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2017;37:397-412, <http://dx.doi.org/10.1016/j.iac.2017.01.012>.
- Boyman O, Comte D, Spertini F. Adverse reactions to biologic agents and their medical management. *Nat Rev Rheumatol.* 2014;10:612-27, <http://dx.doi.org/10.1038/nrrheum.2014.123>.
- Mayall SJ, Banerjee AK. *Therapeutic risk management of medicines.* Great Britain: Elsevier Science & Technology; 2014. p. 9-23.
- McLornan DP, Pope JE, Gotlib J, Harrison CN. Current and future status of JAK inhibitors. *Lancet.* 2021;398:803-16, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00438-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00438-4).



5. Forero E, Chalem M, Vásquez G, Jauregui E, Medina LF, Pinto Peñaranda LF, et al. Gestión de riesgo para la prescripción de terapias biológicas. *Rev Colomb Reumatol.* 2016;23:50–67, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rcreu.2016.02.004>.
6. Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto Costo, Cuenta de Alto Costo (CAC). Situación de la artritis reumatoide en Colombia 2021. Bogotá: Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto Costo; 2022 [citado 14 de enero de 2023]. Disponible en: <https://cuentadealtocosto.org/publicaciones/situacion-de-la-artritis-reumatoide-en-colombia-2021/>
7. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *PLoS Med.* 2009;6:e1000100, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1000100>.
8. Anton C, Dominguez Machado F, Ahumada Ramirez JM, Manzoni Bernardi R, Palominos PE, Brenol CV, et al. Latent tuberculosis infection in patients with rheumatic diseases. *J Bras Pneumol.* 2019;45:e20190023, <http://dx.doi.org/10.1590/1806-3713/e20190023>.
9. O'Young CKY, Ho KM, So H, Yun Wing Mok T, Leung CC, Chi-Hung C, et al. Recommendations on management of latent tuberculosis infection in patients initiating anti-tumor necrosis factor biologics. *J Clin Rheumatol Immunol.* 2021;21:51–7, <http://dx.doi.org/10.1142/S2661341721500012>.
10. Wang PH, Lin CH, Chang TH, Wu CS. Chest roentgenography is complementary to interferon-gamma release assay in latent tuberculosis infection screening of rheumatic patients. *BMC Pulm Med.* 2020;20:232, <http://dx.doi.org/10.1186/s12890-020-01274-9>.
11. Baričević D, Popović Grle S, Morović Vergles J, Čuković Čavka S, Jakopović M, Redžepi G, et al. QuantiFERON-TB gold in-tube test in the diagnosis of latent tuberculosis infection in arthritis patients treated with tumor necrosis factor antagonists. *Acta Clin Croat.* 2017;56:203–9, <http://dx.doi.org/10.20471/acc.2017.56.02.02>.
12. Al-Taweel T, Strohl M, Pai M, Martel M, Bessissow T, Bitton A, et al. A Study of optimal screening for latent tuberculosis in patients with inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci.* 2018;63:2695–702, <http://dx.doi.org/10.1007/s10620-018-5178-1>.
13. Koker O, Sahin S, Adrovic A, Yildiz M, Barut K, Gulle B, et al. A controversial topic in juvenile idiopathic arthritis: Association between biologic agents and malignancy. *Int J Rheum Dis.* 2020;23:1210–8, <http://dx.doi.org/10.1111/1756-185X.13906>.
14. Malaviya A, Thakaran R, Rawat R, Kapoor S, Garg S, Baghel S, et al. Real life experience of a screening strategy for latent tuberculosis before treatment with biologicals in indian patients with rheumatic diseases. *Indian J Rheumatol.* 2018;13:233–9, <http://dx.doi.org/10.4103/injr.injr.66.18>.
15. República de Colombia, Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución 227 de 2020. Bogotá: Secretaría Jurídica Distrital; 2020. p. 50–8.
16. Bautista-Molano W, González L, Fernández-Ávila D, Cardozo R, Ruiz Ó. Frecuencia de positividad de la prueba de intradermorreacción a tuberculina en una cohorte de pacientes con artritis reumatoide. *Biomedica.* 2021;41:5416–80, <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.5416>.
17. Fragoulis GE, Dey M, Zhao S, Schoones J, Courvoisier D, Galloway J, et al. Systematic literature review informing the 2022 EULAR recommendations for screening and prophylaxis of chronic and opportunistic infections in adults with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *RMD Open.* 2022;8:e002726, <http://dx.doi.org/10.1136/rmdopen-2022-002726>.
18. Cuomo G, D'Ambrosia V, Iacono D, Pantano I. The conversion rate of tuberculosis screening tests during biological therapies in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 2017;36:457–61, <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-016-3462-z>.
19. Shimabuco AY, den Medeiros-Ribeiro AC, Miossi R, Bonfiglioli KR, de Moraes JCB, Gonçalves CR, et al. Ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis: revisiting screening of latent tuberculosis infection and its follow-up during anti-tumor necrosis factor therapy in an endemic area. *Clinics (Sao Paulo).* 2020;75:e1870, <http://dx.doi.org/10.6061/clinics/2020/e1870>.
20. Yang QY, Liu YJ, Xu Y, Zhang L, Wang CD. Monitoring frequency of interferon gamma release assay for tuberculosis surveillance following infliximab therapy in patients with Crohn's disease. *J Dig Dis.* 2021;22:473–80, <http://dx.doi.org/10.1111/1751-2980.13032>.
21. Goel N, Torralba K, Downey C, Salto L. Screening for acquired latent tuberculosis in rheumatoid arthritis patients on tumor necrosis factor inhibition therapy in Southern California. *Clin Rheumatol.* 2020;39:2291–7, <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-020-04991-y>.
22. Taxonera C, Ponferrada Á, Riestra S, Bermejo F, Saro C, Martín-Arranz MD, et al., CONVERT study group from GETECCU. Serial tuberculin skin tests improve the detection of latent tuberculosis infection in patients with inflammatory Bowel disease. *J Crohns Colitis.* 2018;12:1270–9, <http://dx.doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjy104>.
23. Gomes Gonçalves Chaer F, de Lucena Valim JM, Castro Reis R, Burlamaqui Klautau G, Dias Batista de Souza B. Use of biologic agents and risk of tuberculosis in Brazil, a tuberculosis high-burden country. *Drugs Context.* 2020;9:212598, <http://dx.doi.org/10.7573/dic.212598>.
24. Lai HC, Chang CH, Cheng KS, Chen TW, Tsai YY, Chou JW. QuantiFERON-TB gold test conversion is associated with active tuberculosis development in inflammatory Bowel disease patients treated with biological agents: an experience of a medical center in Taiwan. *Gastroenterol Res Pract.* 2019;2019:7132875, <http://dx.doi.org/10.1155/2019/7132875>.
25. Pettipher C, Benitha R. Tuberculosis in biologic users for rheumatic diseases: results from the South African Biologics Registry (SABIO). *Ann Rheum Dis.* 2020;79:292–9, <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-216128>.
26. Fragoulis GE, Nikiphorou E, Dey M, Zhao SS, Courvoisier DS, Arnaud L, et al. 2022 EULAR recommendations for screening and prophylaxis of chronic and opportunistic infections in adults with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2023;82:742–53, <http://dx.doi.org/10.1136/ard-2022-223335>.
27. de Almeida Lopes DM, Goes Ferreira Pinheiro V, Serra Azul Monteiro H. Diagnosis and treatment of latent tuberculosis infection in patients undergoing treatment with immunobiologic agents: a four-year experience in an endemic area. *J Bras Pneumol.* 2019;45:e20180225, <http://dx.doi.org/10.1590/1806-3713/e20180225>.
28. Handa R, Upadhyaya S, Kapoor S, Jois R, Pandey BD, Bhatnagar AK, et al. Tuberculosis and biologics in rheumatology: A special situation. *Int J Rheum Dis.* 2017;20:1313–25, <http://dx.doi.org/10.1111/1756-185X.13129>.
29. Akyuz F, Cavus B, Iliaz R, Soyer OM, Ormeci A, Evirgen S, et al. Inflammatory bowel disease and mycobacteria: how much can we trust isoniazid prophylaxis during antitumor necrosis factor therapy? *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2019;31:777–80, <http://dx.doi.org/10.1097/MEG.0000000000001403>.
30. Goletti D, Petrone L, Ippolito G, Niccoli L, Nannini C, Cantini F. Preventive therapy for tuberculosis in rheumatological

- patients undergoing therapy with biological drugs. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2018;16:501–12, <http://dx.doi.org/10.1080/14787210.2018.1483238>.
31. Cantini F, Niccoli L, Capone A, Petrone L, Goletti D. Risk of tuberculosis reactivation associated with traditional disease modifying anti-rheumatic drugs and non-anti-tumor necrosis factor biologics in patients with rheumatic disorders and suggestion for clinical practice. *Expert Opin Drug Saf.* 2019;18:415–25, <http://dx.doi.org/10.1080/14740338.2019.1612872>.
  32. Zhang Z, Fan W, Yang G, Xu Z, Wang J, Cheng Q, et al. Risk of tuberculosis in patients treated with TNF- $\alpha$  antagonists: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open.* 2017;7:e012567, <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2016-012567>.
  33. Bernal JA, Andrés M, Jovaní V, García Sevilla R, Begazo A, Vela P. Primoinfección tuberculosa en pacientes con anti-TNF- $\alpha$  y cribado inicial negativo. *Reumatol Clin.* 2016;12:81–4, <http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2015.04.001>.
  34. Gruss A, Contrera M, Piñeiro N, Perna A, Gambogi R, Alemán A, et al. Incidencia de tuberculosis en pacientes que reciben fármacos anti-TNF  $\alpha$ . *Rev Med Urug.* 2020;36:23–43, <http://dx.doi.org/10.29193/RMU.36.1.2>.
  35. Sartori NS, Picon P, Papke A, Neyeloff JL, Mendonça da Silva Chakr R. A population-based study of tuberculosis incidence among rheumatic disease patients under anti-TNF treatment. *PLoS One.* 2019;14:e0224963, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0224963>.
  36. Kordzadeh-Kermani E, Khalili H, Karimzadeh I, Salehi M. Prevention strategies to minimize the infection risk associated with biologic and targeted immunomodulators. *Infect Drug Resist.* 2020;13:513–32, <http://dx.doi.org/10.2147/IDR.S233137>.
  37. Godfrey MS, Friedman LN. Tuberculosis and biologic therapies: anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  and beyond. *Clin Chest Med.* 2019;40:721–39, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccm.2019.07.003>.
  38. Elewski BE, Baddley JW, Deodhar AA, Magrey M, Rich PA, Soriano ER, et al. Association of secukinumab treatment with tuberculosis reactivation in patients with psoriasis, psoriatic arthritis, or ankylosing spondylitis. *JAMA Dermatol.* 2021;157:43–51, <http://dx.doi.org/10.1001/jamadermatol.2020.3257>.
  39. Kammüller M, Tsai TF, Griffiths CE, Kapoor N, Kolattukudy PE, Brees D, et al. Inhibition of IL-17A by secukinumab shows no evidence of increased Mycobacterium tuberculosis infections. *Clin Transl Immunology.* 2017;6:e152, <http://dx.doi.org/10.1038/cti.2017.34>.
  40. Kelsey A, Chirch LM, Payette MJ. Tuberculosis and interleukin blocking monoclonal antibodies: Is there risk? *Dermatol Online J.* 2018;24:1–5, <http://dx.doi.org/10.5070/D3249041425>.
  41. Evangelatos G, Koulouri V, Iliopoulos A, Fragoulis GE. Tuberculosis and targeted synthetic or biologic DMARDs, beyond tumor necrosis factor inhibitors. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2020;12, <http://dx.doi.org/10.1177/1759720X20930116>, 1759720X20930116.
  42. Soare A, Gheorghiu AM, Aramă V, Bumbăcea D, Dobrotă R, Oneață R, et al. Risk of active tuberculosis in patients with inflammatory arthritis receiving TNF inhibitors: a look beyond the baseline tuberculosis screening protocol. *Clin Rheumatol.* 2018;37:2391–7, <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-017-3916-y>.
  43. Ramos GP, Stroh G, Al-Bawardy B, Faubion WA, Papadakis KA, Escalante P. Outcomes of treatment for latent tuberculosis infection in patients with inflammatory Bowel disease receiving biologic therapy. *Inflamm Bowel Dis.* 2018;24:2272–7, <http://dx.doi.org/10.1093/ibd/izy133>.
  44. Thi AA, Abbara A, Bouri S, Collin SM, Wolfson P, Owen L, et al. Challenges in screening for latent tuberculosis in inflammatory bowel disease prior to biologic treatment: a UK cohort study. *Frontline Gastroenterol.* 2018;9:234–40, <http://dx.doi.org/10.1136/flgastro-2017-100951>.
  45. Borren NZ, Ananthakrishnan AN. Safety of biologic therapy in older patients with immune-mediated diseases: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019;17:1736–43.e4, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2018.12.032>.
  46. Hou LQ, Jiang GX, Chen YF, Yang XM, Meng L, Xue M, et al. The comparative safety of TNF inhibitors in ankylosing spondylitis-a meta-analysis update of 14 randomized controlled trials. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2018;54:234–43, <http://dx.doi.org/10.1007/s12016-017-8623-6>.
  47. Li J, Zhang Z, Wu X, Zhou J, Meng D, Zhu P. Risk of adverse events after anti-TNF treatment for inflammatory rheumatological disease. A meta-analysis. *Front Pharmacol.* 2021;12:746396, <http://dx.doi.org/10.3389/fphar.2021.746396>.
  48. Maneiro JR, Souto A, Gomez-Reino JJ. Risks of malignancies related to tofacitinib and biological drugs in rheumatoid arthritis: Systematic review, meta-analysis, and network meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 2017;47:149–56, <http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2017.02.007>.
  49. Pundole X, Suarez-Almazor ME. Cancer and rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2020;46:445–62, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rdc.2020.05.003>.
  50. Xie W, Xiao S, Huang Y, Sun X, Gao D, Ji L, et al. A meta-analysis of biologic therapies on risk of new or recurrent cancer in patients with rheumatoid arthritis and a prior malignancy. *Rheumatology (Oxford).* 2021;60:2495, <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keaa871>.
  51. Kim SC, Pawar A, Desai RJ, Solomon DH, Gale S, Bao M, et al. Risk of malignancy associated with use of tocilizumab versus other biologics in patients with rheumatoid arthritis: A multi-database cohort study. *Semin Arthritis Rheum.* 2019;49:222–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2019.03.002>.
  52. Huss V, Bower H, Wadström H, Frisell T, Askling J, ARTIS group. Short- and longer-term cancer risks with biologic and targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs as used against rheumatoid arthritis in clinical practice. *Rheumatology (Oxford).* 2022;61:1810–8, <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keab570>.
  53. Mastorino L, Dapavo P, Avallone G, Merli M, Cariti C, Rubatto M, et al. Biologic treatment for psoriasis in cancer patients: should they still be considered forbidden? *J Dermatolog Treat.* 2022;33:2495–502, <http://dx.doi.org/10.1080/09546634.2021.1970706>.
  54. Castañeda OM, Romero FJ, Salinas A, Citera G, Mysler E, Rillo O, et al. Safety of tofacitinib in the treatment of rheumatoid arthritis in Latin America compared with the rest of the world population. *J Clin Rheumatol.* 2017;23:193–9, <http://dx.doi.org/10.1097/RHU.0000000000000498>.
  55. Fiorentino D, Ho V, Lebwohl MG, Leite L, Hopkins L, Galindo C, et al. Risk of malignancy with systemic psoriasis treatment in the psoriasis longitudinal assessment registry. *J Am Acad Dermatol.* 2017;77:845–54.e5, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2017.07.013>.
  56. Simon TA, Boers M, Hochberg M, Baker N, Skovron ML, Ray N, et al. Comparative risk of malignancies and infections in patients with rheumatoid arthritis initiating abatacept versus other biologics: a multi-database real-world study. *Arthritis Res Ther.* 2019;21:228, <http://dx.doi.org/10.1186/s13075-019-1992-x>.
  57. Abreu C, Sarmiento A, Magro F. Screening, prophylaxis and counselling before the start of biological therapies: A

- practical approach focused on IBD patients. *Dig Liver Dis*. 2017;49:1289–97, <http://dx.doi.org/10.1016/j.dld.2017.09.002>.
58. Hall SAL, Shaikh A, Teh K, Tantiogco M, Coghlan D, Karapetis CS, et al. Hepatitis B screening before rituximab therapy: a multicentre South Australian study of adherence. *Intern Med J*. 2018;48:936–43, <http://dx.doi.org/10.1111/imj.13740>.
  59. Drößler L, Lehmann C, Töpelt K, Nierhoff D, Vehreschild JJ, Rybniker J, et al. HBsAg-negative/anti-HBc-positive patients treated with rituximab: prophylaxis or monitoring to prevent hepatitis B reactivation? *Infection*. 2019;47:293–300, <http://dx.doi.org/10.1007/s15010-019-01271-z>.
  60. Lopetuso LR, Mocchi G, Marzo M, D'Aversa F, Rapaccini GL, Guidi L, et al. Harmful effects and potential benefits of anti-tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$  on the liver. *Int J Mol Sci*. 2018;19:2199, <http://dx.doi.org/10.3390/ijms19082199>.
  61. Magri S, Chessa L, Demurtas M, Cabras F, Mocchi G. Review article: safety of new biologic agents for inflammatory bowel disease in the liver. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2021;33:623–30, <http://dx.doi.org/10.1097/MEG.0000000000002076>.
  62. Harigai M, Winthrop K, Takeuchi T, Hsieh TY, Chen YM, Smolen JS, et al. Evaluation of hepatitis B virus in clinical trials of baricitinib in rheumatoid arthritis. *RMD Open*. 2020;6:e001095, <http://dx.doi.org/10.1136/rmdopen-2019-001095>.
  63. Kuo MH, Tseng CW, Lu MC, Tung CH, Tseng KC, Huang KY, et al. Risk of hepatitis B virus reactivation in rheumatoid arthritis patients undergoing tocilizumab-containing treatment. *Dig Dis Sci*. 2021;66:4026–34, <http://dx.doi.org/10.1007/s10620-020-06725-1>.
  64. Subesinghe S, Bechman K, Rutherford AI, Goldblatt D, Galloway JB. A Systematic review and metaanalysis of antirheumatic drugs and vaccine immunogenicity in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2018;45:733–44, <http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.170710>.
  65. Richi P, Martín MD, Navío MT, González-Hombrado L, Salido M, Llorente J, et al. Antibody responses to influenza vaccine in patients on biological therapy: Results of RIER cohort study. *Med Clin*. 2019;153:380–6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2019.02.003>.
  66. Furer V, Zisman D, Kaufman I, Arad U, Berman M, Sarbagil-Maman H, et al. Immunogenicity and safety of vaccination against seasonal influenza vaccine in patients with psoriatic arthritis treated with secukinumab. *Vaccine*. 2020;38:847–51, <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.10.081>.
  67. Richi P, Martín MD, de Ory F, Gutiérrez-Larraya R, Casas I, Jiménez-Díaz AM, et al. Secukinumab does not impair the immunogenic response to the influenza vaccine in patients. *RMD Open*. 2019;5:e001018, <http://dx.doi.org/10.1136/rmdopen-2019-001018>.
  68. Winthrop KL, Silverfield J, Racewicz A, Neal J, Lee EB, Hrycaj P, et al. The effect of tofacitinib on pneumococcal and influenza vaccine responses in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:687–95, <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-207191>.
  69. Furer V, Rondaan C, Heijstek MW, Agmon-Levin N, van Assen S, Bijl M, et al. 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2020;79:39–52, <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215882>.
  70. Colmegna I, Useche ML, Rodriguez K, McCormack D, Alfonso G, Patel A, et al. Immunogenicity and safety of high-dose versus standard-dose inactivated influenza vaccine in rheumatoid arthritis patients: a randomised, double-blind, active-comparator trial. *Lancet Rheumatol*. 2020;2:e14–23, [http://dx.doi.org/10.1016/S2665-9913\(19\)30094-3](http://dx.doi.org/10.1016/S2665-9913(19)30094-3).
  71. Adawi M, Bragazzi NL, McGonagle D, Watad S, Mahroum N, Damiani G, et al. Immunogenicity, safety and tolerability of anti-pneumococcal vaccination in systemic lupus erythematosus patients: An evidence-informed and PRISMA compliant systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev*. 2019;18:73–92, <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2018.08.002>.
  72. van Aalst M, Langedijk AC, Spijker R, de Bree GJ, Grobusch MP, Goorhuis A. The effect of immunosuppressive agents on immunogenicity of pneumococcal vaccination: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 2018;36:5832–45, <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.07.039>.
  73. Berho J, Monsalvez MP, Rojas J, Inostroza J, Quezada A. Pneumococcal vaccine in patients with idiopathic juvenile arthritis in treatment with tumor necrosis factor inhibitors. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2021;49:149–54, <http://dx.doi.org/10.15586/aei.v49i4.203>.
  74. Winthrop KL, Bingham CO 3rd, Komocsar WJ, Bradley J, Issa M, Klar R, et al. Evaluation of pneumococcal and tetanus vaccine responses in patients with rheumatoid arthritis receiving baricitinib: results from a long-term extension trial substudy. *Arthritis Res Ther*. 2019;21:102, <http://dx.doi.org/10.1186/s13075-019-1883-1>.
  75. Nived P, Jönsson G, Settergren B, Einarsson J, Olofsson T, Jørgensen CS, et al. Prime-boost vaccination strategy enhances immunogenicity compared to single pneumococcal conjugate vaccination in patients receiving conventional DMARDs, to some extent in abatacept but not in rituximab-treated patients. *Arthritis Res Ther*. 2020;22:36, <http://dx.doi.org/10.1186/s13075-020-2124-3>.
  76. Winthrop KL, Wouters AG, Choy EH, Soma K, Hodge JA, Nduaka CI, et al. The safety and immunogenicity of live zoster vaccination in patients with rheumatoid arthritis before starting tofacitinib: a randomized phase II trial. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69:1969–77, <http://dx.doi.org/10.1002/art.40187>.
  77. Calabrese LH, Abud-Mendoza C, Lindsey SM, Lee SH, Tatulych S, Takiya L, et al. Live zoster vaccine in patients with rheumatoid arthritis treated with tofacitinib with or without methotrexate, or adalimumab with methotrexate: a post hoc analysis of data from a phase IIIb/IV randomized study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020;72:353–9, <http://dx.doi.org/10.1002/acr.24010>.
  78. Curtis J, Cofield S, Bassler J. Results from a randomized controlled trial of the safety of the live varicella vaccine in TNF-treated patients. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71 Suppl 10.
  79. Croce E, Hatz C, Jonker EF, Visser LG, Jaeger VK, Bühler S. Safety of live vaccinations on immunosuppressive therapy in patients with immune-mediated inflammatory diseases, solid organ transplantation or after bone-marrow transplantation - A systematic review of randomized trials, observational studies and case reports. *Vaccine*. 2017;35:1216–26, <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.01.048>.
  80. Gómez Muñoz JM, Gómez Rincón JC, Munive AA, Cano Gutierrez CA, Coral Alvarado PX, Coronell Rodríguez W, et al. Guías para la inmunización del adolescente y adulto en Colombia. Documento de actualización, 2016. *Infectio*. 2016;20:192–210, <http://dx.doi.org/10.1016/j.infect.2016.08.001>.
  81. Kim SC, Glynn RJ, Giovannucci E, Hernández-Díaz S, Liu J, Feldman S, et al. Risk of high-grade cervical dysplasia and cervical cancer in women with systemic inflammatory diseases: a population-based cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:1360–7, <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204993>.

82. Zard E, Arnaud L, Mathian A, Chakhtoura Z, Hie M, Touraine P, et al. Increased risk of high grade cervical squamous intraepithelial lesions in systemic lupus erythematosus: A meta-analysis of the literature. *Autoimmun Rev*. 2014;13:730–5, <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2014.03.001>.
83. Mok CC, Ho LY, Fong LS, To CH. Immunogenicity and safety of a quadrivalent human papillomavirus vaccine in patients with systemic lupus erythematosus: a case-control study. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:659–64, <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-201393>.
84. Dhar JP, Essenmacher L, Dhar R, Magee A, Ager J, Sokol RJ. The safety and immunogenicity of Quadrivalent HPV (qHPV) vaccine in systemic lupus erythematosus. *Vaccine*. 2017;35:2642–6, <http://dx.doi.org/10.1186/1546-0096-11-29>.
85. Infante V, Miyaji KT, Soares PC, Sartori AMC. Systematic review and meta-analysis of HPV vaccination in women with systemic lupus erythematosus (SLE). *Expert Rev Vaccines*. 2021;20:309–18, <http://dx.doi.org/10.1080/14760584.2021.1889375>.
86. Pellegrino P, Radice S, Clementi E. Immunogenicity and safety of the human papillomavirus vaccine in patients with autoimmune diseases: A systematic review. *Vaccine*. 2015;33:3444–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.05.041>.
87. Heijstek MW, Scherpenisse M, Groot N, Tacke C, Schepp RM, Buisman AM, et al. Immunogenicity and safety of the bivalent HPV vaccine in female patients with juvenile idiopathic arthritis: a prospective controlled observational cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:1500–7, <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-203429>.
88. Fagni F, Simon D, Tascilar K, Schoenau V, Sticherling M, Neurath MF, et al. COVID-19 and immune-mediated inflammatory diseases: effect of disease and treatment on COVID-19 outcomes and vaccine responses. *Lancet Rheumatol*. 2021;3:e724–36, [http://dx.doi.org/10.1016/S2665-9913\(21\)00247-2](http://dx.doi.org/10.1016/S2665-9913(21)00247-2).
89. Curtis JR, Johnson SR, Anthony DD, Arasaratnam RJ, Baden LR, Bass AR, et al. American College of Rheumatology Guidance for COVID-19 vaccination in patients with rheumatic and musculoskeletal diseases: version 4. *Arthritis Rheumatol*. 2022;74:e21–36, <http://dx.doi.org/10.1002/art.4210>.
90. Jena A, Mishra S, Deepak P, Kumar-M P, Sharma A, Patel YI, et al. Response to SARS-CoV-2 vaccination in immune mediated inflammatory diseases: systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev*. 2022;21:102927, <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2021.102927>.
91. Friedman MA, Curtis JR, Winthrop KL. Impact of disease-modifying antirheumatic drugs on vaccine immunogenicity in patients with inflammatory rheumatic and musculoskeletal diseases. *Ann Rheum Dis*. 2021;80:1255–65, <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-221244>.
92. Medeiros-Ribeiro AC, Bonfiglioli KR, Domiciano DS, Shimabuco AY, da Silva HC, Saad CGS, et al. Distinct impact of DMARD combination and monotherapy in immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2022;81:710–9, <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-221735>.
93. Park JK, Lee EB, Shin K, Sung YK, Kim TH, Kwon SR, et al. COVID-19 vaccination in patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases: clinical guidance of the Korean College of Rheumatology. *J Korean Med Sci*. 2021;36:e95, <http://dx.doi.org/10.3346/jkms.2021.36.e95>.
94. Santosa A, Xu C, Arkachaisri T, Kong KO, Lateef A, Lee TH, et al. Recommendations for COVID-19 vaccination in people with rheumatic disease: Developed by the Singapore Chapter of Rheumatologists. *Int J Rheum Dis*. 2021;24:746–57, <http://dx.doi.org/10.1111/1756-185X.14107>.
95. Qiu Y, Zheng Z, Liu G, Zhao X, He A. Effects of preoperative anti-tumour necrosis factor alpha infusion timing on postoperative surgical site infection in inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis. *United European Gastroenterol J*. 2019;7:1198–214, <http://dx.doi.org/10.1177/2050640619878998>.
96. Xu Y, Yang L, An P, Zhou B, Liu G. Meta-analysis: the influence of preoperative infliximab use on postoperative complications of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2019;25:261–9, <http://dx.doi.org/10.1093/ibd/izy246>.
97. Law CC, Bell C, Koh D, Bao Y, Jairath V, Narula N. Risk of postoperative infectious complications from medical therapies in inflammatory bowel disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;10:CD013256, <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD013256>.
98. Del Olmo L, Hernández B, Galindo-Izquierdo M, Tébar D, Balsa A, Carmona L. Manejo perioperatorio de los fármacos modificadores de la enfermedad en Reumatología: recomendaciones basadas en un metaanálisis [Peri-operative management of disease modifying anti-rheumatic drugs: recommendations based on a meta-analysis]. *Rev Esp Cir Ortop Traumatol*. 2012;56:393–412, <http://dx.doi.org/10.1016/j.recot.2012.05.001>.
99. Goodman SM, Menon I, Christos PJ, Smethurst R, Bykerk VP. Management of perioperative tumour necrosis factor  $\alpha$  inhibitors in rheumatoid arthritis patients undergoing arthroplasty: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55:573–82, <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kev364>.
100. Goodman SM, Springer BD, Chen AF, Davis M, Fernandez DR, Figgie M, et al. 2022 American College of Rheumatology/American Association of Hip and Knee Surgeons Guideline for the Perioperative Management of Antirheumatic Medication in Patients With Rheumatic Diseases Undergoing Elective Total Hip or Total Knee Arthroplasty. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2022;74:1399–408, <http://dx.doi.org/10.1002/acr.24893>.
101. Goodman SM. Optimizing perioperative outcomes for older patients with rheumatoid arthritis undergoing arthroplasty: emphasis on medication management. *Drugs Aging*. 2015;32:361–9, <http://dx.doi.org/10.1007/s40266-015-0262-0>.
102. Mege D, Michelassi F. Is anti-TNF therapy associated with an increased risk of postoperative morbidity after surgery for ileocolonic Crohn disease? *Ann Surg*. 2018;267:229–30, <http://dx.doi.org/10.1097/SLA.0000000000002586>.
103. Albrecht K, Poddubnyy D, Leipe J, Sewerin P, Iking-Konert C, Scholz R, et al. Perioperative management of patients with inflammatory rheumatic diseases: Updated recommendations of the German Society for Rheumatology. *Z Rheumatol*. 2023;82 Suppl 1:1–11, <http://dx.doi.org/10.1007/s00393-021-01150-9>.
104. Lightner AL, Grass F, Alsughayer AM, Harmsen WS, Petersen M, Loftus EV Jr. Are biologics safe in the immediate postoperative period? A single-center evaluation of consecutive Crohn's surgical patients. *Dis Colon Rectum*. 2020;63:934–43, <http://dx.doi.org/10.1097/DCR.0000000000001649>.
105. Corrado A, Colia R, Rotondo C, Sanpaolo E, Cantatore FP. Changes in serum adipokines profile and insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF- $\alpha$ . *Curr Med Res Opin*. 2019;35:2197–205, <http://dx.doi.org/10.1080/03007995.2019.1654988>.
106. Atzeni F, Rodríguez-Carrio J, Popa CD, Nurmohamed MT, Szűcs G, Szekanecz Z. Cardiovascular effects of approved drugs for rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*.

- 2021;17:270–90,  
<http://dx.doi.org/10.1038/s41584-021-00593-3>.
107. Day AL, Singh JA. Cardiovascular disease risk in older adults and elderly patients with rheumatoid arthritis: what role can disease-modifying antirheumatic drugs play in cardiovascular risk reduction? *Drugs Aging*. 2019;36:493–510,  
<http://dx.doi.org/10.1007/s40266-019-00653-0>.
108. Atzeni F, Nucera V, Galloway J, Zoltán S, Nurmohamed M. Cardiovascular risk in ankylosing spondylitis and the effect of anti-TNF drugs: a narrative review. *Expert Opin Biol Ther*. 2020;20:517–24,  
<http://dx.doi.org/10.1080/14712598.2020.1704727>.
109. Rojas-Giménez M, López-Medina C, Calvo-Gutiérrez J, Puche-Larrubia MÁ, Gómez-García I, Seguí-Azpilcueta P, et al. Association between carotid intima-media thickness and the use of biological or small molecule therapies in patients with rheumatoid arthritis. *Diagnostics (Basel)*. 2021;12:64,  
<http://dx.doi.org/10.3390/diagnostics12010064>.
110. Gladman DD, Charles-Schoeman C, McInnes IB, Veale DJ, Thiers B, Nurmohamed M, et al. Changes in lipid levels and incidence of cardiovascular events following tofacitinib treatment in patients with psoriatic arthritis: a pooled analysis across phase III and long-term extension studies. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019;71:1387–95,  
<http://dx.doi.org/10.1002/acr.23930>.
111. Ytterberg SR, Bhatt DL, Connell CA. Cardiovascular and cancer risk with tofacitinib in rheumatoid arthritis. Reply. *N Engl J Med*. 2022;386:1768,  
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMc2202778>.
112. Ytterberg SR, Bhatt DL, Mikuls TR, Koch GG, Fleischmann R, Rivas JL, et al. Cardiovascular and cancer risk with tofacitinib in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2022;386:316–26,  
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2109927>.
113. Agca R, Heslinga SC, Rollefstad S, Heslinga M, McInnes IB, Peters MJ, et al. EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:17–28,  
<http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209775>.
114. Soh MC, Moretto M. The use of biologics for autoimmune rheumatic diseases in fertility and pregnancy. *Obstet Med*. 2020;13:5–13,  
<http://dx.doi.org/10.1177/1753495X19841799>.
115. Ghalandari N, Dolhain RJEM, Hazes JMW, van Puijenbroek EP, Kapur M, Crijns HJM. Intrauterine exposure to biologics in inflammatory autoimmune diseases: a systematic review. *Drugs*. 2020;80:1699–722,  
<http://dx.doi.org/10.1007/s40265-020-01376-y>.
116. Paizis K. Immunomodulatory drugs in pregnancy and lactation. *Aust Prescr*. 2019;42:97–101,  
<http://dx.doi.org/10.18773/austprescr.2019.026>.
117. Ponticelli C, Moroni G. Fetal toxicity of immunosuppressive drugs in pregnancy. *J Clin Med*. 2018;7:552,  
<http://dx.doi.org/10.3390/jcm7120552>.
118. Götestam Skorpen C, Hoeltzenbein M, Tincani A, Fischer-Betz R, Elefant E, Chambers C, 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,  
<http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-208840>.
119. Chambers CD, Johnson DL, Xu R, Luo Y, Lopez-Jimenez J, Adam MP, et al. Birth outcomes in women who have taken adalimumab in pregnancy: A prospective cohort study. *PLoS One*. 2019;14:e0223603,  
<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0223603>.
120. Eworuke E, Panucci G, Goulding M, Neuner R, Toh S. Use of tumor necrosis factor-alpha inhibitors during pregnancy among women who delivered live born infants. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2019;28:296–304,  
<http://dx.doi.org/10.1002/pds.4695>.
121. Geldhof A, Slater J, Clark M, Chandran U, Coppola D. Exposure to infliximab during pregnancy: post-marketing experience. *Drug Saf*. 2020;43:147–61,  
<http://dx.doi.org/10.1007/s40264-019-00881-8>.
122. De Felice KM, Kane S. Safety of anti-TNF agents in pregnancy. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;148:661–7,  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2021.07.005>.
123. Góralczyk A, Kolossa K, Waszczak-Jeka M, Adamczak R, Jeka S. The exposure to biologic and targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs in pregnancy and lactation. *Postepy Dermatol Alergol*. 2020;37:306–12,  
<http://dx.doi.org/10.5114/ada.2020.96294>.
124. Ghalandari N, Dolhain RJEM, Hazes JMW, Siezen CLE, van der Laan JW, Crijns HJM, et al. The pre- and post-authorisation data published by the European medicines agency on the use of biologics during pregnancy and lactation. *Br J Clin Pharmacol*. 2020;86:580–90,  
<http://dx.doi.org/10.1111/bcp.14145>.
125. Yates M, Watts RA, Bajema IM, Cid MC, Crestani B, Hauser T, et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:1583–94,  
<http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209133>.
126. Padoan R, Felicetti M, Gatto M, Polito P, Doria A, Schiavon F. Rituximab-associated hypogammaglobulinaemia in ANCA-associated vasculitis and connective tissue diseases: a longitudinal observational study. *Clin Exp Rheumatol*. 2020;38 Suppl 124:188–94.
127. Wade SD, Kyttaaris VC. Rituximab-associated hypogammaglobulinemia in autoimmune rheumatic diseases: a single-center retrospective cohort study. *Rheumatol Int*. 2021;41:1115–24,  
<http://dx.doi.org/10.1007/s00296-021-04847-x>.