



**REGISTRO URUGUAYO – PARAGUAYO DE ACONTECIMIENTOS ADVERSOS DE  
TERAPIAS DIRIGIDAS EN ENFERMEDADES REUMÁTICAS**

**(Fase III)**

**Informe 2022**



## CONTENIDO

<b>1. Estado y situación del registro BIOBADAGUAY fase III .....</b>	<b>2</b>
<b>1.1 Centros participantes .....</b>	<b>4</b>
<b>1.2 Listado de investigadores participantes en Biobadaguay fase III .....</b>	<b>4</b>
<b>2. Monitorización On-line .....</b>	<b>5</b>
<b>2.1 Proceso de la monitorización online .....</b>	<b>5</b>
<b>2.2 Resultados de la Monitorización .....</b>	<b>6</b>
<b>3. Descripción del registro .....</b>	<b>7</b>
<b>Tabla 1. Características de los pacientes al inicio del tratamiento .....</b>	<b>7</b>
<b>Tabla 2. Diagnóstico de los pacientes .....</b>	<b>8</b>
<b>Tabla 3. Descriptivo de terapias biológicas .....</b>	<b>8</b>
<b>Tabla 4. Descripción de terapias Biológicas: anti-TNF / no anti-TNF .....</b>	<b>8</b>
<b>Tabla 5. Descripción del tratamiento concomitante a la Terapia Biológica .....</b>	<b>9</b>
<b>Tabla 6. Descriptivo de evolución de índices de la actividad de la enfermedad .....</b>	<b>9</b>
<b>Tabla 7. Descriptivo de las causas de discontinuación de terapias biológicas .....</b>	<b>9</b>
<b>Tabla 8. Frecuencia de acontecimientos adversos por grupos .....</b>	<b>10</b>
<b>Tabla 9. Acontecimientos adversos infecciosos por frecuencia y gravedad .....</b>	<b>10</b>
<b>Tabla 10. Frecuencia de acontecimientos adversos graves y mortales .....</b>	<b>11</b>
<b>Tabla 11. Tasa de incidencia de acontecimientos adversos globales .....</b>	<b>12</b>
<b>Tabla 12. Tasa de incidencia de acontecimientos adversos globales según terapia con antiTNF o No-antiTNF .....</b>	<b>12</b>
<b>Tabla 13. Tasa de incidencia de acontecimientos adversos graves y mortales.....</b>	<b>13</b>
<b>Tabla 14. Tasa de incidencia de acontecimientos adversos graves y mortales según línea de tratamiento .....</b>	<b>13</b>
<b>Tabla 15. Tasa de incidencia de acontecimientos adversos graves y mortales según terapia con antiTNF o No-antiTNF .....</b>	<b>14</b>
<b>4. Publicaciones 2020-2022 .....</b>	<b>14</b>

## 1. Estado y situación del registro BIOBADAGUAY fase III

.....

BIOBADAGUAY es el registro uruguayo-paraguayo de acontecimientos adversos con terapias dirigidas (biológicos, biosimilares y compuestos sintéticos con diana identificable) en pacientes con enfermedades reumáticas. Está promovido por la Sociedad Uruguaya de Reumatología (SUR) y la Sociedad Paraguaya de Reumatología (SPR).

En el 2008 Uruguay inicio el registro de acontecimientos adversos con terapias biológicas BIOBADAURUGUAY. Posteriormente en mayo de 2012 Paraguay inicia el registro BIOBADAPARAGUAY. Estos registros se desarrollaron en el marco de la colaboración creado entre la Sociedad Española de Reumatología (SER) y la liga Panamericana de Asociaciones de Reumatología (PANLAR), dentro del proyecto BIOBADAMERICA.

En el año 2016 se inicia una nueva fase del proyecto, con el fin de adaptarse a la llegada de los agentes biosimilares. En este contexto, la SUR y la SPR se unieron a esta nueva fase en una plataforma conjunta de la que surgió BIOBADAGUAY. De este modo se podrían obtener un número mayor de registros, realizar un trabajo común y establecer diferencias entre las cohortes de ambos países. Cada país participaría de manera independiente, pero con un coordinador común a ambos países, lo cual facilitaría resolución de problemas logísticos. Los datos serían registrados en la plataforma virtual diseñada para el proyecto, se accederá en la dirección web: <https://biobadaguay.ser.es/>.

La aparición de la pandemia COVID-19 afectó de manera clara el reclutamiento de pacientes y seguimiento de los ya ingresados, sobre todo a lo largo del año 2020 y 2021. Las visitas presenciales se interrumpieron en la mayoría de los casos y se pasó al modo telefónico, lo que dificultó tener índices de actividad de la enfermedad. En 2022 poco a poco se volvió a la normalidad y se retomó a la actividad en la mayoría de los centros.

Desde el año 2020 al 2022 BIOBADAGUAY ha tenido un incremento en el número centros habilitados en el registro, se han realizados talleres de capacitación para el manejo de la plataforma y se han implementado nuevos mecanismos de comunicación con los centros y sus investigadores en relación con el estado del registro a lo largo de estos años.

En Uruguay se incorporaron dos nuevos centros, Hospital Militar y el centro del COSEM. En Paraguay se abrieron dos nuevos centros, Hospital General Pediátrico Niños de Acosta Ñu y el hospital de Villa Elisa.

El año el 2021 se recibió el patrocinio de ABBVIE y Bioethic Pharma y en el 2022 de Casa Boller-Roche en el proyecto. En todos los casos ha sido un auspicio de colaboración económica que garantiza la independencia del registro.

### **Comité Científico de BIOBADAGUAY:**

- Coordinadora y monitora de proyecto en ambos países: Dra. Paloma de Abreu.
- El Comité Científico en Paraguay: Dra. Gabriela Ávila, Dra Sonia Cabrera, Dra. Lourdes Román
- El Comité científico en Uruguay: Dra Raquel Teilleiro, Dra, Alicia Ramagli, La Dra. Margarita Calegari, Dra. Inés Corbacho, Dr. Miguel Albanese y el Dr. Daniel Palleiro.
- Estadística: Alonso

## 1.1 Centros participantes

En el año 2022 han participado 22 centros, 11 en Uruguay y 11 en Paraguay.

El Listado de centros participantes activos con fecha del 31 de diciembre de 2022 es el siguiente:

### Centros en Uruguay.

1. Instituto Nacional de Reumatología (INRU).
2. CASMU (Centro de Asistencia del Sindicato Médico del Uruguay).
3. Centro Colonia.
4. Centro de Controles de Uruguay.
5. Hospital Infantil Pereira Rosell.
6. Hospital Maciel.
7. Centro De Paysandú.
8. Centro de San José.
9. CAMS IAMPP Soriano
10. Hospital Militar
11. COSEM

### Centros en Paraguay

1. Hospital Central del Instituto de Previsión Social, Servicio de Reumatología.
2. Hospital Regional de Encarnación.
3. Hospital de Clínicas de la Universidad Nacional de Asunción, Departamento de Reumatología.
4. Hospital de Clínicas de la Universidad Nacional de Asunción, Cátedra de Pediatría.
5. Hospital Nacional Itauguá.
6. Hospital General de Luque.
7. Instituto de Previsión Social de Villarrica.
8. Centro de Controles del Hospital de Clínicas de la Universidad Nacional de Asunción, Departamento de Reumatología.
9. Centro de atención privada.
10. Hospital General Pediátrico Niños de Acosta Ñu
11. Hospital de Villa Elisa

## 1.2 Listado de investigadores participantes en Biobadaguay fase III

Los investigadores de los centros activos desde 2020 al 2022 se citan a continuación por países y sus respectivos centros.

### Uruguay:

- Dr. Miguel Albanese, Dra. Inés Corbacho, Dra. Alicia Ramagli, Dra. Margarita Chaves (CASMU, Centro de asistencia del Sindicato Médico del Uruguay).
- Dr. Darwin Octavio Cordovilla, Dr. Daniel Palleiro, Dra. Alicia Ramagli, Dra Cristina Brunengo, Dra. Macarena Soto, Dra. Belén Acevedo (Instituto Nacional de reumatología, INRU).
- Dr. Darwin Octavio Cordovilla, Dr. Daniel Palleiro, Dra. Alicia Ramagli (Centro de Controles Uruguay).
- Dra. Mariela Haguindeguy (Centro de Colonia).
- Dra. Sandra Consani (Hospital Maciel).
- Dra. Pamela Velázquez (Centro de Paysandú).

- Dra. María Bertola (Centro San José).
- Dr. Gonzalo Barteshagi (CAMS IAMPP Soriano).
- Dra. Lucía Drago, (Hospital Pereira Rosell).
- Dra. Sandra Consani, Dra. Carolina Díaz; Dr. Alejandro Fernández (COSEM).
- Dra. Virginia Peregalli y Dra. Luisa Servioli (Hospital Militar).

Paraguay:

- Dra. Gabriela Ávila, Dra. Sonia Cabrera, Dra. Angelica Amarilla, Dra. Mariela Zarza Dr. Roger Rolón, Dra. Paloma De Abreu, Dr. Ernesto Paredes, Dra. Agustina Maidana (Hospital Central del Hospital del Instituto de Previsión Social).
- Dr. Pedro Babak (Hospital Regional de Encarnación).
- Dr. Juan Fernando Borja (Hospital Nacional De Itauguá).
- Dra. Patricia Melgarejo (Instituto de Previsión Social de Villarrica).
- Dra. Carmen Martínez, Dr. Marcos Franco (Hospital General de Luque).
- Dra. Lourdes Román, Dra. Vania Valinotti, Dr. Rodrigo Acosta, Dra. Gabriela Ávila, Dra. Sonia Cabrera, Dra. Alexis Pineda, Dra. Paola Pusineri, Dra. Evelyn Leiva, Dra. Clyde Parodi, Dra. Astrid Paats, Dra. Paloma de Abreu (Centro de Controles de la Universidad Nacional de Asunción, Servicio Reumatología).
- Dra. Magali Zanotti (Centro de atención privada).
- Dr. Zoilo Morel (Hospital de Clínicas de la Universidad Nacional de Asunción, Cátedra de Pediatría).
- Dra. Sonia Cabrera, Dra. Vania Valinotti, Dr. Rodrigo Acosta, Dra. Lourdes Román, Dra. Alexis Pineda, Dra. Paola Pusineri, Dra. Evelyn Leiva, Dra. Clyde Parodi, Dra. Astrid Paats (Centro de Biológicos Hospital de Clínicas de la Universidad Nacional de Asunción, Servicio Reumatología).
- Dra. Cynthia Vega (Hospital General Pediátrico niños de Acosta Ñu).
- Dra. Lourdes Román (Hospital de Villa Elisa).

## 2. Monitorización On-line

.....

La monitorización de todos los pacientes se realizó on-line, para el control de la calidad de los datos registrados en la plataforma.

Los objetivos de la monitorización on-line son

- Revisar los datos de todos pacientes incluidos en cada centro en la plataforma desde enero de 2020 hasta finales de octubre de 2022.
- Localizar los datos erróneos, contradictorios o problemáticos mediante la revisión de los datos recogidos en la plataforma. Con esta información se elabora un Excel donde se recogen las incidencias de cada centro para su posterior envío y resolución por parte de los investigadores.
- Reducir el número de datos sin responder (“missing”) en los pacientes, solicitando información a los investigadores.

### 2.1 Proceso de la monitorización online

Para la realización de la monitorización se establecen las siguientes medidas y plazos temporales:

- Se revisaron todos los pacientes que fueran de nueva inclusión desde enero de 2020 hasta finales de octubre de 2022 (fecha en que se descargó la base para el análisis).

- Se revisaron los nuevos tratamientos y revisiones que se hubieran incluido desde enero de 2020 hasta finales de octubre de 2022.
- Se revisaron todos los acontecimientos adversos incluidos en el periodo citado.

Se revisan todas las variables recogidas en el CRD, especialmente en los siguientes puntos:

- Coherencia de las fechas (nacimiento, diagnóstico, tratamientos, acontecimientos adversos).
- Situación del paciente (activo, pérdida y sus causas).
- Índices de actividad y sus variables en artritis reumatoide (AR), espondilitis anquilosante (EA), artritis psoriásica (APs) y Lupus.
- Valores anómalos y/o ausentes de FR y Anti-CCP.
- En los tratamientos se vigiló el correcto registro de dosis y periodicidad de los tratamientos biológicos
- Cumplimentación de estudio de tuberculosis latente.
- Tratamientos concomitantes del biológico.
- Motivo suspensión de tratamiento.
- Fechas de tratamiento por si están solapadas y los intervalos de tratamiento.
- Realizar y cumplimentar visitas de seguimiento anual, de manera que los pacientes tengan una visita anual.
- Fechas de los acontecimientos adversos en intervalo de tratamiento
- Acontecimientos que continúen en estudio
- Gravedad del acontecimiento adverso
- Desenlace del acontecimiento adverso
- Relación del acontecimiento adverso con el fármaco (algoritmo de naranjo)

## 2.2 Resultados de la Monitorización

Se monitorizaron 1312 pacientes, 435 de Uruguay y 877 de Paraguay.

Se han realizado revisiones de los pacientes de modo trimestral y se ha notificado a sus investigadores vía plataforma y vía mail.

Las incidencias de cada centro se recogieron en un archivo Excel que se enviaron a cada centro para que las pudieran resolver y enviar las respuestas antes de proceder a la descarga de los datos.

En relación con las incidencias más frecuentes las referimos por apartados de la plataforma:

Sección del paciente: el dato faltante con mayor frecuencia es la talla y el peso. El registro de comorbilidades e índice de Charlson ha mejorado a lo largo del año ya que en un principio era frecuente que estuviera incompleto. Lo valores de FR, y anti-CCP, estos datos faltan, aunque con menor frecuencia.

Sección Tratamiento: en general no hay fallos salvo en ocasiones datos de estudio de tuberculosis latente. El mayor problema la falta de visitas de seguimiento anuales.

Sección de acontecimientos adversos: ha mejorado a lo largo del año el registro del algoritmo naranjo. No se suele registrar la parte de infecciones ni de tratamientos concomitantes. Dado que en este periodo estuvimos en Pandemia hubo falta de comunicación de acontecimientos adversos.

### 3. Descripción del registro

---

Los resultados del presente informe se basan en los análisis realizados con los datos descargados de la plataforma BIOBADAGUAY, el 31 de octubre de 2022, y en los que se han incluido a los pacientes reclutados en los centros presentados en la sección previa.

El número total de pacientes registrados fue de 1312: 1104 terapias biológicas y 208 controles. Los pacientes controles tienen el diagnóstico de artritis reumatoide y las comparaciones se establecen con los pacientes con el mismo diagnóstico de terapias biológicas. 985 (75.1 %) fueron mujeres, con una edad media al inicio del primer tratamiento de  $44.3 \pm 16.7$  años y una duración media de la enfermedad al inicio del primer tratamiento biológico de  $7.4 \pm 7.9$  años. Los diagnósticos registrados con mayor frecuencia fueron artritis reumatoide 894 (68.1%), espondilitis anquilosante 119 (9.1%), artritis idiopática juvenil 106 (8.1%), artritis psoriásica 66 (5%), otros (diagnóstico con valores menores del 5%) 127 (9.7%). Las principales características de la población incluida en el registro se presentan en la tabla 1.

**Tabla1. Características de los pacientes al inicio del tratamiento.**

<b>Variables</b>	<b>Global</b>	<b>Terapia Biológica</b>	<b>Controles</b>
Pacientes n	1312	1104	208
Edad media n $\pm$ DE	44.3 (16.7)	43.0 (17.1)	51.4 (12.8)
Duración de la enfermedad n $\pm$ DE	7.4 (7.9)	7.8 (8.0)	4.7 (7.0)
Mujeres n (%)	985 (75.1)	809 (73.3)	176 (84.6)
<b>Comorbilidades</b>			
Hipertensión arterial n (%)	317 (24.5)	256 (23.5)	61 (29.8)
Fumadores n (%)	116 (9.7)	105 (10.4)	11 (5.8)
Dislipidemia n (%)	107 (8.3)	79 (7.28)	28 (13.7)
Diabetes n (%)	68 (5.2)	53 (4.8)	15 (7.3)
Osteoporosis n (%)	78 (6.2)	52 (4.9)	26 (13.0)
EPOC n (%)	19 (1.5)	15 (1.4)	4 (1.9)
Cáncer n (%)	16 (1.2)	10 (0.9)	6 (2.9)
Cardiopatía isquémica n (%)	14 (1.1)	11 (1.0)	3 (1.5)
Insuficiencia renal n (%)	5 (0.4)	5 (0.5)	0 (0.0)
Insuficiencia cardíaca n (%)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.5)

*DE: desviación estándar (años). EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica*

El diagnóstico más frecuentemente registrado fue la artritis reumatoide 894 (68.1%) seguido de espondilitis anquilosante 119 (9.1%), artritis idiopática juvenil 106 (8.1%), artritis psoriásica (5.0%). Se muestra la distribución de pacientes considerando el diagnóstico en la tabla 2.

**Tabla 2. Diagnóstico de los pacientes**

Variables	Total	Terapia Biológica	Controles
AR n (%)	894 (68.1)	686 (62.1)	208 (100)
EA n (%)	119 (9.1)	119 (10.8)	0 (0)
AIJ n (%)	106 (8.1)	106 (9.6)	0 (0)
APSo n (%)	66 (5.0)	66 (6.0)	0 (0)
Otros n (%)	127 (9.7)	127 (11.5)	0 (0)

Otros: diagnósticos con valores < 5%, AR: artritis reumatoide, EA: espondilitis anquilosante, AIJ: artritis idiopática juvenil, APSo: artritis psoriásica.

En la **tabla 3** aparece la descripción de los ciclos de tratamientos biológicos utilizados desde el inicio de Biobadaguay. La información aparece según la línea de tratamiento (si el tratamiento se ha utilizado como primera opción terapéutica, o si se ha utilizado como segunda opción o posteriores, es decir, que el paciente haya tenido al menos un tratamiento biológico previo y éste ha sido suspendido).

**Tabla 3. Descriptivo de terapias biológicas**

Fármaco	Biológico 1 <sup>o</sup> opción	Biológico 2 <sup>a</sup> y posteriores	Todos
Humira n (%)	561 (50.8)	73 (26.9)	634 (46.1)
Enbrel n (%)	219 (19.8)	49 (18.1)	268 (19.5)
Actemra n (%)	109 (9.9)	65 (24.0)	174 (12.7)
Mabthera n (%)	105 (9.5)	48 (17.7)	153 (11.1)
Remicade n (%)	11 (1.0)	9 (3.3)	20 (1.5)
Rinvoq n (%)	18 (1.6)	9 (3.3)	27 (2.0)
Amgevita n (%)	13 (1.3)	1 (0.4)	14 (1.0)
Simponi n (%)	21 (1.9)	5 (1.8)	26 (1.9)
Remsima n (%)	43 (3.9)	4 (1.5)	47 (3.4)
Consentyx	0 (0)	4 (1.5)	4 (0.3)
Stelara n (%)	0 (0)	1 (0.4)	1 (0.1)
Xeljanz	3 (0.3)	1(0.4)	4 (0.3)
Orencia n (%)	0 (0)	1 (0.4)	1 (0.1)
<b>Todos ciclos n (%)</b>	<b>1104 (100)</b>	<b>271 (100)</b>	<b>1375 (100)</b>

Se administraron un total de 1375 ciclos de tratamiento. Los fármacos más utilizados como primera línea de tratamiento fueron Humira (50.8%) y Enbrel (19.8%). En segunda línea y posteriores de tratamiento Humira (26.9%) y Actemra (24%) fueron los más registrados. Cabe destacar reciente introducción en el registro de los inhibidores de las JAK, Rinvoq y Xeljanz; así como Amgevita, biosimilar de adalimumab.

Las terapias anti-TNF se usaron con mayor frecuencia como primera línea de tratamiento (76.1%); en cambio la frecuencia fue similar al considerar segunda y posteriores líneas de tratamiento (tabla 4). El metotrexato fue el tratamiento concomitante más frecuentemente registrado tanto en la primera como en la segunda y posteriores líneas de tratamiento (tabla 5).

**Tabla 4. Descripción de terapias Biológicas: anti-TNF / no anti-TNF**

	Biológico 1 <sup>a</sup> opción	Biológico 2 <sup>a</sup> opción y posteriores	Todos
Anti- TNF n (%)	847 (76,1)	136 (50.2)	983 (71.5)
No anti-TNF n (%)	257 (23.3)	135 (49.8)	392 (28.5)
<b>Total n (%)</b>	<b>1104 (100)</b>	<b>271 (100)</b>	<b>1375 (100)</b>



**Tabla 5. Descripción del tratamiento concomitante a la Terapia Biológica**

Fármaco	Biológico 1ª opción	Biológico 2ª opción y posteriores	Biológicos total
Metotrexato n (%)	752 (68.1)	160 (59.0)	912 (66.3)
Corticoides n (%)	570 (51.6)	133 (49.1)	703 (51.3)
Leflunomida	375 (34.0)	74 (27.3)	449 (32.7)
Hidroxicloroquina	263 (23.8)	40 (14.8)	303 (22.0)
Otros	167 (15.1)	8 (3.0)	175 (12.7)
<b>Total n (%)</b>	<b>1104 (100)</b>	<b>271 (100)</b>	<b>1375 (100)</b>

*Los % totales se realizaron con cada fármaco ya que se han podido usar más de 1 fármaco en cada ciclo.*

En la tabla 6 se incluye información sobre los datos de la actividad de la enfermedad al inicio del tratamiento, así como en seguimientos posteriores. Se observa una disminución de la actividad de la enfermedad entre el inicio del tratamiento y las revisiones posteriores.

**Tabla 6. Descriptivo de evolución de índices de la actividad de la enfermedad**

	1º año media (DS)			2º año o más media (DS)		
	Inicio	Revisión	Diferencia	Inicio	Revisión	Diferencia
<b>DAS 28 AR</b>	5.7 (1.1)	3.1 (1.32)	-2.60 (1.6)	5.4 (1.3)	2.3 (1.5)	-3.2 (1.5)
<b>DAS 28 APSO</b>	5.2 (0.6)	2.2 (0.8)	-3.0 (1.1)	4.9 (0.75)	2.6 (1.2)	-2.3 (0.9)
<b>BASDAI SPA</b>	6.8 (1.8)	3.6 (2.0)	-3.2 (2.1)	7.1 (1.6)	2.4 (1.4)	-4.7 (1.7)
<b>BASDAI APSO</b>	5.2 (0.6)	2.3 (0.8)	-3.0 (-2.9)	4.9 (0.8)	2.6 (1.2)	-2.3 (0.94)

*AR: artritis reumatoide, APSO: artritis psoriásica, SPA: espondiloartritis, DS: desviación estándar, DAS28: Disease Activity Score, BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index.*

En la tabla 7 se muestran las causas de suspensión de tratamiento. La causa más frecuente de discontinuación de tratamiento fue la ineficacia o pérdida de eficacia (29.9%) seguido por la presencia de un acontecimiento adverso (22.5%).

**Tabla 7. Descriptivo de las causas de discontinuación de terapias biológicas**

	Biológico 1ª opción	Biológico 2ª opción y posteriores	Biológicos total
Ineficacia n (%)	130 (29.0)	43 (33.1)	173 (29.9)
Acontecimiento adverso n (%)	103 (22.9)	27 (20.8)	130 (22.5)
Pérdida paciente n (%)	80 (17.8)	31 (23.8)	111 (19.2)
Remisión n (%)	44 (9.8)	2 (1.5)	46 (7.9)
Embarazo o DG n (%)	16 (3.6)	5 (3.8)	21 (3.6)
Razones no médicas n (%)	13 (2.9)	4 (3.1)	17 (2.9)
Desconocido n (%)	9 (2.0)	4 (3.1)	13 (2.2)
Otros (n%)	54 (12.0)	14 (10.8)	68 (11.7)
<b>Total n (%)</b>	<b>449 (100)</b>	<b>130 (100)</b>	<b>579 (100)</b>

*DG: deseo gestacional*

Se registraron 1365 acontecimientos adversos en del total de pacientes con terapia biológica, 1191 (85.26%) fueron de carácter leve, 161 (11.79%) graves y 13 (0.95%) mortales. En la tabla 8 se muestran las frecuencias y porcentajes de los distintos acontecimientos adversos (AA) registrados por la clasificación de sistemas de órganos (SOC) según el diccionario medDRA. El AA más frecuente fueron los procesos infecciosos, 751 (55.02%) de ellos 661 (88.02%) leves y 90 (11.98%) graves y mortales; la infección respiratoria fue la más frecuente del total de infecciones 339 (45.14%). En la tabla 9 figura la frecuencia y gravedad de acontecimientos adversos infecciosos.

**Tabla 8. Frecuencia de acontecimientos adversos por sistemas de órganos**

<b>Tipo de AA</b>	<b>n</b>	<b>% del total de AA</b>
Infecciones e infestaciones	751	55.02
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	68	4.98
Procedimientos médicos y quirúrgicos	55	4.03
Trastornos gastrointestinales	50	3.66
Trastornos de la sangre	49	3.59
Trastornos sistema nervioso	46	3.37
Traumatismos/intoxicaciones/complicaciones de procedimientos terapéuticos	39	2.86
Trastornos vasculares	39	2.86
Trastornos metabolismo y nutrición	32	2.34
Trastornos hepatobiliares	30	2.20
Trastornos de sistema inmune	30	2.20
Trastornos musculoesqueléticos y tejido conjuntivo	23	1.68
Exploraciones complementarias	23	1.68
Neoplasias	21	1.54
Trastornos respiratorios/torácicos/mediastínicos	20	1.47
Trastornos oculares	15	1.10
Trastornos cardiacos	14	1.03
Trastornos aparato reproductor y de la mama	13	0.95
Trastornos renales /urinarios	13	0.95
Trastornos generales y del lugar de aplicación	10	0.73
Trastornos psiquiátricos	9	0.66
Trastorno oído /laberinto	6	0.44
Trastornos endocrinos	6	0.44
Embarazo/puerperio y enfermedades perinatales	3	0.22

**Tabla 9. Acontecimientos adversos infecciosos por frecuencia y gravedad.**

<b>Tipo infección</b>	<b>Total</b>	<b>Leve</b>	<b>Grave/Mortal</b>
Respiratoria n (%)	339 (100)	303 (89.38)	36 (10.62)
Viral n (%)	131 (100)	117 (89.31)	14 (10.69)
Cutánea n (%)	114 (100)	103 (90.35)	11 (9.65)
Urinaria n (%)	77 (100)	71 (92.21)	6 (7.79)
Gastrointestinal	50 (100)	41 (82.00)	9 (18.00)
Otros	40 (100)	26 (65.00)	14 (35.00)

*Otros: los tipos con menos del 2% de frecuencia*

La frecuencia de los acontecimientos adversos graves y mortales se muestran en la tabla 10. La infección fue el acontecimiento adverso más frecuentemente registrado tanto en casos graves 86 (53.42%) como mortales 4 (30.77%).

**Tabla 10. Frecuencia de acontecimientos adversos graves y mortales.**

<b>Tipo de AA</b>	<b>Graves</b>	<b>Mortales</b>
Total n (%)	161 (100)	13 (100)
Infecciones e infestaciones n (%)	86 (53.42)	4 (30.77)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo n (%)	3 (1.86)	0 (0.00)
Procedimientos médicos y quirúrgicos n (%)	10 (6.21)	1 (7.69)
Trastornos gastrointestinales n (%)	4 (2.48)	1 (7.69)
Trastornos de la sangre n (%)	2 (1.24)	0 (0.00)
Trastornos sistema nervioso	2 (1.24)	2 (15.38)
Traumatismos/intoxicaciones/complicaciones de procedimientos terapéuticos n (%)	6 (3.73)	0 (0.00)
Trastornos vasculares n (%)	12 (7.45)	1 (7.69)
Trastornos metabolismo y nutrición n (%)	2 (1.24)	0 (0.00)
Trastornos hepatobiliares n (%)	1 (0.62)	0 (0.00)
Trastornos de sistema inmune n (%)	10 (6.21)	0 (0.00)
Trastornos musculoesqueléticos y tejido conjuntivo n (%)	4 (2.48)	0 (0.00)
Neoplasias	8 (4.97)	2 (15.38)
Trastornos respiratorios/torácicos/mediastínicos n (%)	3 (1.86)	2 (15.38)
Trastornos oculares n (%)	2 (1.24)	0 (0.00)
Trastornos cardíacos n (%)	3 (1.86)	0 (0.00)
Trastornos aparato reproductor y de la mama n (%)	1 (0.62)	0 (0.00)
Trastornos renales /urinarios n (%)	1 (0.62)	0 (0.00)

En la tabla 11 se presenta la tasa de incidencia de todos los acontecimientos adversos, organizado por grupos de órganos y sistemas. La tasa de incidencia total fue 251.75 (IC al 95% 238.58-265.47) acontecimientos adversos por cada 1000 pacientes-año. La tasa de incidencia de acontecimientos adversos graves 29.67 (25.27-35.63) y la de acontecimientos adversos mortales 2.40 (1.28-4.10).

La tasa de incidencia de acontecimientos adversos globales de los biológicos usados como primera opción de tratamiento fue 233.22 (IC al 95% 219.28-247.80) y con segunda opción o líneas posteriores de tratamiento 333 (303.12-378.30). Para el cálculo de tasa de incidencia por órganos y sistemas se agruparon en “otros” aquellos acontecimientos adversos con menos de 15 eventos.

Las infecciones e infestaciones fueron nuevamente el grupo de acontecimientos adversos globales que presentaron una tasa de incidencia más elevada tanto en biológicos usados como primera línea como en líneas posteriores siendo su tasa de incidencia total 138.41 (IC al 95% 128.69-148.67) por cada 1000 pacientes año.

**Tabla 11. Tasa de incidencia de acontecimientos adversos globales (IC 95%) x1000 pacientes año.**

<b>Tipo por órganos y sistemas</b>	<b>Biológico 1º opción</b>	<b>Biológico 2ª opción o posterior</b>	<b>Total</b>
Infecciones infestaciones	131.6 (121.5-142.6)	170.6 (145.4-199.0)	138.4 (128.7-148.7)
Otros	13.6 (10.4-17.5)	13.7 (7.3-23.4)	13.6 (10.7-17.1)
Trastornos de la piel/subcutáneo	12.3 (9.3- 16.0)	13.7 (7.3-23.4)	12.5 (9.7-15.99)
Procedimientos médicos/quirúrgicos	7.2 (4.9-10.1)	24.2 (15.4- 36.4)	10.1 (7.6-13.2)
Trastornos gastrointestinales	9.2 (6.6-12.4)	9.5 (4.3-18.0)	9.2 (6.8-12.2)
Trastornos sangre	7.2 (4.9-10.1)	17.9 (10.4-28.7)	9.0 (6.7-11.9)
Trastornos sistema nervioso	7.2 (4.9-10.1)	14.8 (8.1-24.7)	8.5 (6.2-11.3)
Trastornos vasculares	6.3 (4.2-9.0)	12.6 (6.5-22.1)	7.4 (5.3-10.0)
Traumatismos/intoxicaciones/ complicaciones de procedimientos terapéuticos	6.3 (4.2-9.0)	11.6 (5.8-20.7)	7.2 (5.1-9.8)
Trastornos metabolismo/nutrición	4.7 (3.0-7.2)	11.6 (5.8-20.7)	5.9 (4.0-8.3)
Trastornos inmunológicos	4.2 (1.6-6.6)	11.6 (5.8-20.7)	5.5 (3.7-7.9)
Trastornos hepatobiliares	5.6 (3.6-8.2)	5.3 (1.7-12.3)	5.5 (3.7-7.9)
Exploraciones complementarias	4.2 (2.6-6.6)	4.2 (1.2-10.8)	4.2 (2.7-6.4)
Neoplasias	3.4 (1.9-5.5)	6.3 (2.3-13.8)	3.9 (2.4-5.9)
Trastornos musculoesqueléticos / tejido conectivo	4.2 (2.6-6.6)	4.2 (1.2-10.8)	4.3 (2.7-6.4)
Trastornos respiratorios / torácicos	4.0 (2.4- 6.4)	2.1 (0.3-7.6)	3.7 (2.3-5.7)
Trastornos oculares	2.2 (1.1-4.1)	5.3 (1.7-12.3)	2.8 (1.6-4.6)

Otros: acontecimientos adversos con menos de 15 eventos.

En la tabla 12 se muestran las tasas de incidencia de acontecimientos adversos totales según tipo de terapia antiTNF No-antiTNF. La tasa de incidencia global para antiTNF fue 234.63 (IC 95% 220.09-249.88) y para No-antiTNF (306.31 (276.92-337.98)).

**Tabla 12. Tasa de incidencia de acontecimientos adversos globales (IC 95%) x1000 pacientes año según terapia con antiTNF o No-antiTNF.**

<b>Tipo por órganos y sistemas</b>	<b>No-antiTNF</b>	<b>AntiTNF</b>
<b>Global</b>	306.3 (276.9-338.0)	234.6 (220.1-249.9)
<b>Infecciones infestaciones</b>	145.1 (125.1-167.3)	136.3 (125.3-148.1)
<b>Otros</b>	13.9 (8.2-22.0)	13.6 (10.2-17.6)
<b>Trastornos de la piel/subcutáneo</b>	14.6 (8.8-22.9)	11.9 (8.8-15.7)
<b>Procedimientos médicos/quirúrgicos</b>	20.1 (13.1-29.4)	7.0 (4.7-10.1)
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	8.5 (4.2-16.0)	9.4 (6.7-12.9)
<b>Trastornos sangre</b>	18.2 (11.9-27.6)	6.1 (3.9-8.9)
<b>Trastornos sistema nervioso</b>	13.1 (7.6-21.0)	7.0 (4.7-10.1)
<b>Trastornos vasculares</b>	17.0 (10.6-25.70)	4.4 (2.6-6.9)
<b>Traumatismos/intoxicaciones/ complicaciones de procedimientos terapéuticos</b>	6.9 (3.2-13.2)	7.3 (4.9-10.4)
<b>Trastornos metabolismo/nutrición</b>	11.6 (6.5-19.1)	4.1 (2.4- 6.6)
<b>Trastornos inmunológicos</b>	6.9 (3.2-13.2)	5.1 (3.2-7.8)
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	7.7 (3.7-14.2)	4.8 (3.0-7.5)
<b>Exploraciones complementarias</b>	5.4 (2.2-11.1)	3.9 (2.2-6.3)
<b>Neoplasias</b>	5.4 (2.7-11.1)	3.4 (1.9-5.7)
<b>Trastornos musculoesqueléticos / tejido conectivo</b>	6.9 (3.2-13.2)	3.4 (1.9-5.7)
<b>Trastornos respiratorios / torácicos</b>	3.1 (0.8-7.9)	3.9 (2.2-6.3)
<b>Trastornos oculares</b>	1.5 (0.2-5.6)	3.2 (1.7-5.4)

En la tabla 13 se presentan la tasa de incidencia de todos los acontecimientos adversos graves y mortales organizado por grupos de órganos y sistemas. La tasa de incidencia global fue 32.07 (IC 95% 27.48-37.20) por mil pacientes año. Para el cálculo de tasa de incidencia por órganos y sistemas se agruparon en “otros” aquellos acontecimientos adversos graves y mortales con menos de 5 eventos. Las infecciones e infestaciones mostraron de nuevo una mayor tasa de incidencia de acontecimientos adversos graves y mortales, 16.59 (IC 95% 13.34-20.39).

**Tabla 13. Tasa de incidencia de acontecimientos adversos graves y mortales (IC 95%) x1000 pacientes año.**

Tipo por órganos y sistemas	Eventos	Tasa de incidencia
Global	174	32.1 (27.5-37.2)
Infecciones e infestaciones	90	16.6 (13.3-20.4)
Otros	24	4.4 (2.83-6.6)
Trastornos vasculares	13	2.4 (1.3 -4.1)
Neoplasias	10	1.8 (0.8-3.4)
Procedimientos médicos/quirúrgicos	11	2.0 (1.0-3.6)
Trastornos inmunológicos	10	1.8 (0.8-3.4)
Traumatismos/intoxicaciones/complicaciones de procedimientos terapéuticos	6	1.1 (0.4-2.4)
Trastornos gastrointestinales	5	0.9 (0.3-2.6)
Trastornos respiratorios / torácicos	5	0.9 (0.3-2.6)

*Otros: acontecimientos adversos con menos de 5 eventos.*

En la tabla 14 se presenta la tasa de incidencia global de acontecimientos adversos graves y mortales de los biológicos usados como primera opción de tratamiento, 31.94 (IC al 95% 26.92-37.63) y con segunda opción o líneas posteriores de tratamiento 32.65 (22.19-46.359). Para el cálculo de tasa de incidencia por órganos y sistemas se agruparon en “otros” aquellos acontecimientos adversos con menos de 5 eventos.

**Tabla 14. Tasa de incidencia de acontecimientos adversos graves y mortales (IC 95%) x1000 pacientes año según línea de tratamiento.**

Tipo por órganos y sistemas	Biológico 1º opción	Biológico 2ª opción o posterior
Global	31.9 (26.9-37.6)	32.7 (22.2-46.4)
Infecciones e infestaciones	17.2 (13.6-21.5)	13.7 (7.3-23.4)
Otros	4.7 (2.9-7.2)	3.2 (0.7-9.2)
Trastornos vasculares	2.7 (1.2-4.4)	2.1 (0.3-7.6)
Neoplasias	1.6 (0.6-3.2)	3.2 (0.7-9.2)
Procedimientos médicos/quirúrgicos	2.0 (0.9-3.8)	2.1 (0.3-7.6)
Trastornos inmunológicos	1.3 (0.5-2.9)	4.2 (1.6-10.8)

*Otros: acontecimientos adversos con menos de 5 eventos.*

En la tabla 15 se muestran las tasas de incidencia de acontecimientos adversos graves y mortales según tipo de terapia antiTNF No-antiTNF. La tasa de incidencia global para terapia con antiTNF fue de 28.09 (IC 95% 23.21-33.69) y para No-antiTNF 44.75 (33.98-57.85).

**Tabla 15. Tasa de incidencia de acontecimientos adversos graves y mortales (IC 95%) x1000 pacientes año según terapia con antiTNF o No-antiTNF**

Tipo por órganos y sistemas	AntiTNF	No-antiTNF
Global	28.1 (23.1-33.7)	44.6 (34.0-57.9)
Infecciones e infestaciones	14.5 (11.1-18.7)	23.2 (15.6-33.0)
Otros	3.9 (2.2-6.3)	6.2 (2.66-12.2)
Trastornos vasculares	1.7 (0.7-3.5)	4.6 (1.7-10.1)
Neoplasias	1.7 (0.7-3.5)	2.3 (0.5-6.8)
Procedimientos médicos/quirúrgicos	1.9 (0.8-3.8)	2.3 (0.5-6.8)
Trastornos inmunológicos	1.5 (0.5-3.1)	3.1 (0.8-7.9)

Otros: acontecimientos adversos con menos de 5 eventos

#### 4. Publicaciones 2020-2022

1. G. Ávila Pedretti, N. Cabrera-Rojas, D. Cordovilla, Melgarejo, L. Román, Z. Morel, S. Cabrera Villalba, M. Albanese, D. Palleiro, V. Valinotti, R. Acosta, S. Consani11, P. Babak3, M. Zanotti-Cavazzoni, M. Haguindeguy, G. Barteshagi, J. Borja, R. Rolón, M. Bertola, P. Velázquez, R. Glitz1, M. Vázquez, I. Acosta, A. Ramagli, E. Paredes1, M. Calegari10, M. Franco, M. Martínez, J. Elizaur, and P. de Abreu. BIOBADAGUAY: an UpToDate. Journal of Clinical Rheumatology. 2020; 26(3S): 146.  
<https://journals.lww.com/jclinrheum/toc/2020/04001>
2. Paloma de Abreu, Gabriela Ávila-Pedretti, Zoilo Morel, María Isabel Acosta, Sonia Cabrera-Villalba, Patricia Melgarejo, Marco Franco, Pedro Delgadillo, Lourdes Román, Juan Gabriel Elizaur, Ernesto Paredes, Darwin Octavio Cordovilla, Daniel Palleiro, Miguel Albanese y Julio Mazzoleni. Seguridad y supervivencia de las terapias biológicas: primer informe del registro paraguayo-uruguayo de acontecimientos adversos con terapias biológicas Biobadaguay. reumatol clin 2020;16(5):396–404.  
<https://doi.org/10.1016/j.reuma.2018.08.009>
3. Magali Zanotti-Cavazzoni, Gabriela Ávila-Pedretti, Paloma de Abreu. Análisis del componente subjetivo del DAS28 en dos poblaciones de América del Sur con artritis reumatoide en tratamiento con agentes biológicos. Rev. parag. reumatol. 2020;6(1):22-30. <https://doi.org/10.18004/rpr/2020.06.01.22-30>
4. BIOBADAGUAY: Current registry status. Avila G, Melgarejo P, Cabrera N, Cabrera S, Morel Z, Román L, Babak P, Valinotti V, Acosta R, Glitz R, Rolón R, Borja JF, Cordovilla DO, Zanotti M, Segovia L, Vázquez M, Franco M, Delgadillo P, Acosta MI, Martínez C, Elizaur JG, Romero T, Paredes E, De Abreu P. Journal of Clinical Rheumatology.2021; 27 (5S): 13. <https://journals.lww.com/jclinrheum/toc/2021/08001>

El registro esta apoyado por Casa Boller Roche según un acuerdo de colaboración que garantiza la independencia del registro

