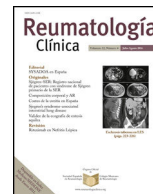




Sociedad Española
de Reumatología -
Colegio Mexicano
de Reumatología

Reumatología Clínica

www.reumatologiaclinica.org



Original

Seguridad de terapias biológicas y sintéticas dirigidas en pacientes con enfermedades inmunomediadas: datos del registro BIOBADAGUAY



Paloma de Abreu^{a,*}, Sonia Cabrera^{b,c}, Darwin Cordovilla^d, Lourdes Román^e, Cristina Brunengo^f, Patricia Melgarejo^g, Macarena Soto^f, Vannia Valinotti^b, Angelica Amarilla^b, Belem Acevedo^f, Alexis Pineda^h, Evelyn Leiva^c, Paola Pusineri^c, Sandra Consaniⁱ, Mariela Zarza^b, Clyde Parodi^c, Zoilo Morel^b, Roger Rolón^b, Paola Jara^b, Raquel Aranda^c, Laura Martínez^c y Gabriela Ávila^{b,c}, en representación del grupo BIOBADAGUAY¹

^a Sociedad Paraguaya de Reumatología, Proyecto Biobadaguay, Asunción, Paraguay

^b Hospital Central del Instituto de Previsión Social, Servicio de Reumatología, Asunción, Paraguay

^c Hospital de Clínicas, Universidad Nacional de Asunción, Facultad de Ciencias Médicas, Departamento de Reumatología, San Lorenzo, Paraguay

^d Hospital Evangélico, Departamento de Reumatología, Montevideo, Uruguay

^e Hospital de Villa Elisa, Departamento de Reumatología, Villa Elisa, Asunción

^f Instituto Nacional de Reumatología, Departamento de Reumatología, Montevideo, Uruguay

^g Hospital Regional de Villarrica, Departamento de Reumatología, Villarrica, Paraguay

^h Hospital Nacional de Itauguá, Departamento de Reumatología, Itauguá, Paraguay

ⁱ COSEM Institución de asistencia médica privada de profesionales, Departamento de Reumatología, Montevideo, Uruguay

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 16 de mayo de 2024

Aceptado el 26 de septiembre de 2024

On-line el 5 de diciembre de 2024

Palabras clave:

Registro

Seguridad

Terapias biológicas

Terapias sintéticas dirigidas

R E S U M E N

Objetivo: Analizar la seguridad de las terapias biológicas (FAME-b) y sintéticas dirigidas (FAME-sd) en el registro paraguayo-uruguayo de acontecimientos adversos (AA) en pacientes con enfermedades reumáticas inflamatorias tratados con FAME-b y sd (BIOBADAGUAY).

Método: BIOBADAGUAY es un registro para evaluar prospectivamente la eficacia y seguridad de los FAME-b y FAME-sd. La metodología completa está disponible en <https://biobadaguay.ser.es>. Para el presente estudio se utilizaron variables asociadas a la seguridad de las terapias. La incidencia de AA se calculó como tasa de incidencia (IR) por 1.000 pacientes-año, con intervalos de confianza (IC) del 95% y la regresión de Poisson para la razón de tasa de incidencia (IRR).

Resultados: Se analizaron 1.104 pacientes (73,3% mujeres) con 1.366 AA, predominantemente leves (87,2%). La incidencia global de AA fue de 251,75 por 1.000 pacientes-año. Las infecciones fueron las más frecuentes (55,0%), con una incidencia de 138,4 por 1.000 pacientes-año. La artritis reumatoide (AR) y el uso de corticoides se asociaron con más AA globales, mientras que la terapia anti-factor de necrosis tumoral (TNF) se asoció con menos AA.

Conclusiones: Este estudio del registro BIOBADAGUAY ha proporcionado datos valiosos sobre la seguridad de los FAME-b y sd en una cohorte de pacientes con enfermedades reumáticas inflamatorias. La incidencia de AA, predominantemente leves y con las infecciones como el evento adverso más frecuente, subraya la necesidad de mantener un monitoreo riguroso y constante en esta población.

© 2024 Sociedad Española de Reumatología (SER), Colegio Mexicano de Reumatología (CMR) y Elsevier España, S.L.U. Se reservan todos los derechos, incluidos los de minería de texto y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: pdeabreut@gmail.com (P. de Abreu).

¹ Nombres de los miembros del grupo BIOBADAGUAY en Anexo 1.

Safety of biologic and synthetic targeted therapies in patients with immune-mediated diseases: data from the BIOBADAGUAY registry

A B S T R A C T

Keywords:
Register
Safety
Biologic therapies
Targeted synthetic therapies

Objective: To analyze the safety of biologic (DMARDs-b) and synthetic targeted therapies (DMARDs-sd) in the BIOBADAGUAY registry (Paraguayan-Uruguayan registry of adverse events (AEs) in patients with inflammatory rheumatic diseases).

Methods: BIOBADAGUAY is a registry to prospectively evaluate the efficacy and safety of FAME-b and FAME-sd. The full methodology is available at <https://biobadaguay.ser.es>. Variables associated with the safety of the therapies were used for the present study. The incidence of AA was calculated as incidence rate (IR) per 1000 patient-years, with 95% confidence intervals (CI) and Poisson regression for the incidence rate ratio (IRR).

Results: 1104 patients (73.3% female) with 1366 AA, predominantly mild (87.2%), were analyzed. The overall incidence of AEs was 251.75 per 1000 patient-years. Infections were the most frequent (55.0%), with an incidence of 138.4 per 1000 patient-years. Rheumatoid arthritis and corticosteroid use were associated with more global AEs, while anti-TNF was associated with less AEs.

Conclusions: This study from the BIOBADAGUAY registry has provided valuable data on the safety of DMARD-b, sd in a cohort of patients with inflammatory rheumatic diseases. The incidence of predominantly mild AEs, with infections as the most frequent adverse event, underscores the need for rigorous and constant monitoring in this population.

© 2024 Sociedad Española de Reumatología (SER), Colegio Mexicano de Reumatología (CMR) y Elsevier España, S.L.U. All rights are reserved, including those for text and data mining, AI training, and similar technologies.

Introducción

El mejor conocimiento de la fisiopatología del proceso inflamatorio, el diagnóstico más temprano, la implementación del tratamiento bajo objetivos específicos y estrictos, en busca de la remisión o en su defecto de la mínima actividad de la enfermedad y el desarrollo de nuevos agentes han mejorado la evolución y el pronóstico de los pacientes^{1,2}. Desde la introducción a finales de la década de los 90 de los inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (TNF), ha habido un incremento de otras clases de fármacos biológicos modificadores de la enfermedad (FAME-b) y más recientemente pequeñas moléculas sintéticas con dianas identificables (FAME-sd)³.

Un gran número de ensayos clínicos randomizados y controlados han demostrado la eficacia y seguridad de estos agentes⁴, pero estos resultados no son siempre valorables ya que presentan criterios de inclusión y exclusión muy estrictos y el tiempo de seguimiento es limitado. Por estas razones, se ha considerado necesario realizar evaluaciones en escenarios reales para conocer la eficacia y la seguridad de este grupo de fármacos en la práctica clínica⁵; con este fin se han llevado a cabo diferentes registros de FAME-b y sd en distintos países⁶⁻⁸. En nuestro entorno, la realidad socioeconómica, genética, demográfica y epidemiológica difiere con la de otros países, lo que podría influir en la respuesta al tratamiento y la presentación de determinados acontecimientos adversos (AA). Debido a esto, la Sociedad Paraguaya de Reumatología (SPR) y la Sociedad Uruguaya de Reumatología promovieron el registro paraguayo-uruguayo de AA en pacientes con enfermedades reumáticas inflamatorias tratados con FAME-b y sd (BIOBADAGUAY). El objetivo del presente estudio es analizar la seguridad de los FAME-b y sd en el registro BIOBADAGUAY.

Diseño de estudio

Este es un estudio prospectivo del registro BIOBADAGUAY 2.0. Este registro, que abarca a dos países de Latinoamérica, inició en el año 2016 y su metodología ha sido descrita en artículos previos⁶. Si bien el registro incluye a pacientes de Paraguay y Uruguay en la misma plataforma, cada país participa de manera independiente, con un coordinador común para ambos países. El

reclutamiento de los pacientes es un proceso dinámico, siendo ingresados al momento de iniciar el tratamiento diana y permanece abierto de forma indefinida. El monitoreo de la base de datos se realiza *online* bajo el control del coordinador. Más información sobre la metodología está disponible en la página web del registro (<https://biobadaguay.ser.es>).

1. Pacientes

Se incluyó en el análisis a todos los pacientes considerados en el registro desde julio de 2016 a octubre de 2022. Fueron incluidos tanto pacientes adultos como pediátricos, con el fin de analizar las tasas globales de AA.

2. Variables

Se analizaron las variables clínico-epidemiológicas del registro. Para los AA, se registró el tipo de AA, el desenlace y su gravedad. Se consideró grave aquel evento que produjera la muerte, pusiera en peligro la vida, requiriera hospitalización o la prolongara, generara discapacidad persistente o importante o malformaciones congénitas. Se utilizó la nomenclatura *Medical Dictionary for Drug Regulatory Activities* (MedDRA) para clasificar cada uno de los AA (www.meddra.org).

3. Análisis estadístico

Para el análisis descriptivo se analizaron las variables epidemiológicas, clínicas y terapias recibidas. Para las variables continuas se evaluaron las medias con su correspondiente desviación estándar (DE) y las categóricas con frecuencia y porcentaje. Para el análisis de incidencia de AA se calculó la tasa de incidencia (IR) por 1.000 pacientes-año, intervalo de confianza (IC) 95% y la razón de tasa de incidencia (IRR) mediante regresión de Poisson.

Resultados

En el presente estudio se analizaron los datos de 22 centros que participan en BIOBADAGUAY: 11 en Paraguay y 11 en Uruguay.

Tabla 1
Características de los pacientes al inicio del tratamiento

	Global	AR	EA	AIJ	APSo	Otros
Pacientes n (%)	1.104 (100)	686 (62,1)	119 (10,8)	106 (9,6)	66 (6,0)	127 (11,5)
Edad media n (DE)	43,0 (± 17,1)	49,4 (± 12,5)	37,9 (± 12,7)	12,3 (± 8,3)	44,0 (± 14,1)	33,8 (± 17,6)
Duración de la enfermedad n ± DE	7,8 (8,0)	9,3 (± 8,3)	6,3 (± 8,2)	5,2 (± 6,4)	7,4 (± 7,4)	3,8 (± 4,4)
Mujeres n (%)	809 (73,3)	585 (85,3)	33 (27,3)	71 (67,0)	33 (50,0)	87 (68,5)
Comorbilidades						
Hipertensión arterial n (%)	256 (23,5)	205 (29,9)	15 (12,6)	2 (1,9)	14 (21,2)	20 (15,7)
Fumadores n (%)	105 (10,4)	69 (10,1)	18 (15,1)	0 (0,0)	12 (18,2)	6 (4,7)
Dislipidemia n (%)	79 (7,28)	55 (8,0)	8 (6,7)	0 (0,0)	9 (13,6)	7 (5,5)
Diabetes n (%)	53 (4,8)	40 (5,8)	0 (0,0)	1 (0,9)	4 (6,1)	8 (6,3)
Osteoporosis n (%)	52 (4,9)	41 (6,0)	5 (4,2)	1 (0,9)	3 (4,5)	2 (1,6)
EPOC n (%)	15 (1,4)	12 (1,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (3,1)	1 (0,8)
Cáncer n (%)	10 (0,9)	7 (1,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,6)
Cardiopatía isquémica n (%)	11 (1,0)	7 (1,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	2 (3,1)	1 (0,8)
Insuficiencia renal n (%)	5 (0,5)	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (3,1)
Insuficiencia cardíaca n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Linfoma n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

DE: desviación estándar (años); AR: artritis reumatoide; EA: espondilitis anquilosante; AIJ: artritis idiopática juvenil; APSo: artritis psoriásica; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; Otros: diagnósticos con valores < 5% del total.

Características clínicas de los pacientes y tratamiento

Se registraron 1.104 pacientes con FAME-b y sd, 809 (73,3%) fueron mujeres, con una edad media al inicio del primer tratamiento de 43,0 ± 17,1 años y una duración media de la enfermedad al inicio del primer tratamiento de 7,8 ± 8,0 años. El diagnóstico más frecuente fue la artritis reumatoide (AR) 686 (62,1%). Las principales características de la población incluida en el registro se presentan en la **tabla 1**. Se administraron un total de 1.375 tratamientos. Los fármacos más utilizados como primera línea de tratamiento (primer FAME-b y sd empleado) fueron adalimumab original (50,8%) y etanercept original (19,8%). En segunda línea y posteriores (segundos o posteriores FAME-b y sd administrados) de tratamiento, el adalimumab original (26,9%) y el tocilizumab (24%) fueron los más frecuentemente registrados. El metotrexato fue el tratamiento concomitante más frecuentemente registrado tanto en la primera línea de tratamiento (68,1%) como en la segunda y posteriores (59%). Los glucocorticoides fueron utilizados en un 51,3% del total de tratamientos. En la **tabla 2** se muestra la descripción de las líneas de tratamiento. Se registraron 579 suspensiones, la ineficacia y/o pérdida de eficacia (29,9%) fueron las principales causas de retirada. En la **tabla 2** se presentan las distintas causas de suspensión del tratamiento.

Seguridad de las terapias biológicas

Se registraron 1.366 AA, 1.192 (87,3%) fueron leves, 161 (11,8%) graves y 13 (1,0%) mortales. En la **tabla 3** se muestran las frecuencias y porcentajes de los AA. Los AA globales más frecuentes fueron los procesos infecciosos, 751 (55,0%), de ellos 661 (88,0%) fueron leves, 86 (11,5%) graves y cuatro (0,5%) mortales. La infección respiratoria fue la más frecuente del total de infecciones 339 (45,1%), de estas 303 (89,4%) fueron leves, 34 (10,0%) fueron graves y dos (0,6%) mortales. Entre los AA infecciosos graves se registraron 12 casos de tuberculosis, de los cuales seis fueron graves y todos se recuperaron sin secuelas. La terapia anti-factor de necrosis tumoral (anti-TNF) fue la más frecuentemente asociada a tuberculosis en un 66,6% de los casos. Se observaron 15 neoplasias malignas, el más recurrente fue el cáncer de mama en un 26,7%, seguido del cáncer de piel no melanoma (13,3%). Se registraron 13 defunciones (dos sepsis, dos neumonías, dos fibrosis pulmonares, un cáncer gastrointestinal metastásico, una leucemia linfocítica aguda, dos accidentes cerebrovasculares, un infarto agudo de miocardio, una peritonitis y una cirugía cardíaca).

La IR global de AA por 1.000 pacientes año (IC 95%) fue de 251,8 (238,6-265,5), al estratificar en función de la gravedad, la IR de AA

Tabla 2
Descriptivo de terapias y motivos de suspensión

Fármaco	1º línea de tratamiento n (%)	2ª y posteriores líneas de tratamiento n (%)	Todos n (%)
Anti-TNF original			
Adalimumab	561 (50,8)	73 (26,9)	634 (46,1)
Etanercept	219 (19,8)	49 (18,1)	268 (19,5)
Infliximab	11 (1,0)	9 (3,3)	20 (1,5)
Golimumab	21 (1,9)	5 (1,8)	26 (1,9)
Anti-TNF biosimilar			
Infliximab	43 (3,9)	4 (1,5)	47 (3,4)
Adalimumab	13 (1,3)	1 (0,4)	14 (1,0)
Inhibidores de IL-6			
Tocilizumab	109 (9,9)	65 (24,0)	174 (12,7)
Inhibidores de IL-17			
Secukinumab	0 (0,0)	4 (1,5)	4 (0,3)
Rituximab original	105 (9,5)	48 (17,7)	153 (11,1)
Ustekinumab	0 (0,0)	1 (0,4)	1 (0,1)
Abatacept	0 (0,0)	1 (0,4)	1 (0,1)
Tofacitinib original	3 (0,3)	1 (0,4)	4 (0,3)
Upadacitinib	18 (1,6)	9 (3,3)	27 (2,0)
Anti-TNF	847 (76,1)	136 (50,2)	983 (71,5)
No anti-TNF	257 (23,3)	135 (49,8)	392 (28,5)
Todos ciclos	1104 (100)	271 (100)	1375 (100)
Motivos de Suspensión n (%)			
Ineficacia	130 (29,0)	43 (33,1)	173 (29,9)
Acontecimiento adverso	103 (22,9)	27 (20,8)	130 (22,5)
Pérdida paciente	80 (17,8)	31 (23,8)	111 (19,2)
Remisión	44 (9,8)	2 (1,5)	46 (7,9)
Embarazo o DG	16 (3,6)	5 (3,8)	21 (3,6)
Razones no médicas	13 (2,9)	4 (3,1)	17 (2,9)
Desconocido	9 (2,0)	4 (3,1)	13 (2,2)
Otros	54 (12,0)	14 (10,8)	68 (11,7)
Total suspensiones	449 (100)	130 (100)	579 (100)

Anti-TNF: anti-factor de necrosis tumoral; DG: deseo gestacional; Otros: pérdida de seguro médico 39 (57,4%), cambio de centro de atención 12 (17,6%), decisión del paciente 8 (11,8%) e intervención quirúrgica 8 (13,2%).

leves fue 219,7 (IC 95%, 207,4-232,5) y de 32,1 (IC 95%, 27,5-37,2) para graves y mortales. Se analizó la incidencia de tipos de AA en función de la línea de tratamiento. La IR de AA globales de la primera línea fue 233,2 (219,3- 247,8) y como segunda opción o posteriores 339,2 (303,1-378,3). Se observó que la segunda línea de tratamiento y posteriores se asociaron de modo significativo a una mayor tasa de AA globales (IRR = 1,5 [IC 95%: 1,1-1,9], p = 0,002). En la **tabla 4** y en la **figura 1** se muestran la IR y la IRR según la línea de tratamiento por tipo de AA. Se analizó la incidencia de AA según el tipo

Tabla 3
Descripción de acontecimientos adversos con FAME biológicos y sintéticos dirigidos

Tipo de Acontecimiento adverso	Total n (%)	Leves n (%)	Gravesn (%)	Mortalesn (%)
Infecciones	751 (55,0)	661 (55,5)	86 (53,4)	4 (30,8)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	68 (5,0)	65 (5,5)	3 (1,9)	0 (0,0)
Procedimientos médicos y quirúrgicos	55 (4,0)	44 (3,7)	10 (6,2)	1 (7,7)
Trastornos gastrointestinales	50 (3,6)	45 (3,8)	4 (2,5)	1 (7,7)
Trastornos hematológicos	49 (3,6)	47 (4,0)	2 (1,2)	0 (0,0)
Trastornos sistema nervioso	46 (3,4)	42 (3,5)	2 (1,2)	2 (15,4)
Traumatismos/intoxicaciones/complicaciones de procedimientos terapéuticos	39 (2,9)	33 (2,8)	6 (3,7)	0 (0,0)
Trastornos vasculares	39 (2,9)	26 (2,2)	12 (7,5)	1 (7,7)
Trastornos metabolismo y nutrición	32 (2,3)	30 (2,5)	2 (1,2)	0 (0,0)
Trastornos hepatobiliares	30 (2,2)	29 (2,4)	1 (0,6)	0 (0,0)
Trastornos de sistema inmune	30 (2,2)	20 (1,7)	10 (6,2)	0 (0,0)
Trastornos musculoesqueléticos y tejido conjuntivo	23 (1,7)	19 (1,6)	4 (2,5)	0 (0,0)
Exploraciones complementarias	23 (1,7)	23 (1,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
Neoplasias	21 (1,5)	11 (0,9)	8 (5,0)	2 (15,4)
Trastornos respiratorios /torácicos / mediastínicos	20 (1,5)	15 (1,3)	3 (1,9)	2 (15,4)
Trastornos oculares	15 (1,1)	13 (1,1)	2 (1,2)	0 (0,0)
Trastornos cardiacos	14 (1,0)	11 (0,9)	3 (1,9)	0 (0,0)
Trastornos aparato reproductor y de la mama	13 (1,0)	12 (1,0)	1 (0,6)	0 (0,0)
Trastornos renales /urinarios	13 (1,0)	12 (1,0)	1 (0,6)	0 (0,0)
Trastornos generales y del lugar de aplicación	10 (0,7)	9 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Trastornos psiquiátricos	9 (0,6)	9 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Trastorno oído /laberinto	6 (0,4)	6 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Trastornos endocrinos	6 (0,4)	6 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Embarazo/puerperio/enfermedades perinatales	4 (0,3)	4 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Total de acontecimientos adversos	1.366 (100)	1.192 (100)	161 (100)	13 (100)

Tabla 4
Incidencia de acontecimiento adversos según tipo por órganos y sistemas y línea de tratamiento

Tipo AA por órganos y sistemas	1ª línea		2ª línea o posterior		IRR test	
	Eventos	IR (IC 95%)	Eventos	IR (IC 95%)	IRR (IC 95%)	p
Globales	1044	233,2 (219-247,8)	322	339,2 (303,1-378,3)	1,5 (1,1-1,9)	0,002
Infecciones infestaciones	589	131,6 (121,5-142,6)	162	170,6 (145,4-199,0)	1,3 (1-1,7)	0,062
Otros ^{&}	61	13,6 (10,4-17,5)	13	13,7 (7,3-23,4)	1,0 (0,6-1,8)	0,987
Trastornos de la piel/subcutáneo	55	12,3 (9,3- 16,0)	13	13,7 (7,3-23,4)	1,1 (0,6-2,1)	0,742
Procedimientos médicos / quirúrgicos	32	7,2 (4,9-10,1)	23	24,2 (15,4- 36,4)	3,4 (1,7-6,8)	0,0006
Trastornos gastrointestinales	41	9,2 (6,6-12,4)	9	9,5 (4,3-18,0)	1,0 (0,5-2,2)	0,926
Trastornos sangre	32	7,2 (4,9-10,1)	17	17,9 (10,4-28,7)	2,5 (1,3-4,8)	0,006
Trastornos sistema nervioso	32	7,2 (4,9-10,1)	14	14,8 (8,1-24,7)	2,1 (0,9-4,6)	0,078
Trastornos vasculares	28	6,3 (4,2-9,0)	12	12,6 (6,5-22,1)	2,0 (1,0-4,0)	0,044
Traumatismos/intoxicaciones/complicaciones de procedimientos AT*	28	6,3 (4,2-9,0)	11	11,6 (5,8-20,7)	1,8 (0,8-3,8)	0,02
Trastornos metabolismo/nutrición	21	4,7 (3,0-7,2)	11	11,6 (5,8-20,7)	2,5 (1,2-5,3)	0,020
Trastornos inmunológicos	19	4,2 (1,6-6,6)	11	11,6 (5,8-20,7)	2,7 (1,2- 6,0)	0,012
Trastornos hepatobiliares	25	5,6 (3,6-8,2)	5	5,3 (1,7-12)	0,9 (0,3-2,8)	0,916
Exploraciones complementarias	19	4,2 (2,6-6,6)	4	4,2 (1,2-10,8)	0,9 (0,3-2,9)	0,989
Neoplasias	15	3,4 (1,9-5,5)	6	6,3 (2,3-13,8)	2,0 (0,7-4,8)	0,186
Trastornos musculoesqueléticos / tejido conectivo	19	4,2 (2,6-6,6)	4	4,2 (1,2-10,8)	0,9 (0,3-2,9)	0,989
Trastornos respiratorios / torácicos	18	4,0 (2,4- 6,4)	2	2,1 (0,3-7,6)	0,5 (0,1-2,2)	0,89
Trastornos oculares	10	2,2 (1,1-4,1)	5	5,3 (1,7-12,3)	2,4 (0,8-7,1)	0,126

* AT: terapéuticos;

& otros: aquellos acontecimientos adversos con menos de 15 eventos; IC: intervalo de confianza; IR: tasa de incidencia; IRR: razón de tasa de incidencia.

de AA y tratamiento (anti-TNF o no-anti-TNF). La IR de AA globales con terapia anti-TNF fue de 234,6 (220,1- 249,9) y con terapia no-anti-TNF fue 306,3 (276,9-337,9), se observó que la terapia anti-TNF se asociaba de modo significativo a una menor IR de AA globales (IRR=0,7 [IC 95%: 0,6-1,0], p=0,02). En la **tabla 5** y en la **figura 2** se muestran la IR y la IRR según el tipo de AA y terapia anti-TNF y no-anti-TNF. Se analizó la incidencia de AA en función de la gravedad y línea de tratamiento. Se observó que las segundas líneas de tratamiento y posteriores se asociaban a una mayor IR de AA globales. Del mismo modo, al analizar la IR en función de la gravedad y el tipo de tratamiento, la terapia anti-TNF se asoció a una menor tasa de AA globales que el tratamiento no-anti-TNF (**tabla 6**, **fig. 3** y **fig. 4**).

La IR global de AA infecciosos fue de 138,4 (128,7-148,7), para infecciones leves 121,8 (112,7-131,5) y para graves y mortales 16,6 (13,3-20,4). Se analizó la IR global de infección en función de la línea de tratamiento (primera línea con segunda y posteriores) y del uso de terapia anti-TNF y no-anti-TNF, no encontrando diferen-

cias significativas (IRR=1,3 [IC 95%: 1,0-1,7], p=0,06) y (IRR=0,9 [IC 95%: 0,7-1,2] p=0,64). Al analizar la incidencia de AA por tipos de infección según la terapia recibida, el rituximab (original) presentó menor incidencia de AA infecciosos respiratorios que otras terapias (IRR=0,5 [IC 95%: 0,3-0,8], p=0,003), pero mayor incidencia de infecciones urinarias (IRR 2,25 [IC 95%: 1,0-4,0], p=0,04). El tocilizumab (original) presentó mayor incidencia de infecciones virales (IRR=1,6 [IC 95%: 1,0-2,7], p=0,05) y gastrointestinales (IRR=2,8 [IC 95%: 1,5-5,4], p=0,001) que el resto de las terapias.

Al analizar la IR en función del diagnóstico y gravedad, se observó que la AR mostró una mayor IR de AA leves y graves-mortales que otros diagnósticos (IRR=1,4 [IC 95%: 1,0-1,7], p=0,02) y (IRR=1,7 [IC 95%: 1,2-2,6], p=0,006), respectivamente. La espondilitis anquilosante (EA) y la artritis psoriásica (APSo) mostraron una menor tasa de AA leves que otros diagnósticos (IRR=0,7 [IC 95%: 0,4-1,0], p=0,05) y (IRR=0,6 [IC 95%: 0,4-0,9], p=0,008), respectivamente.

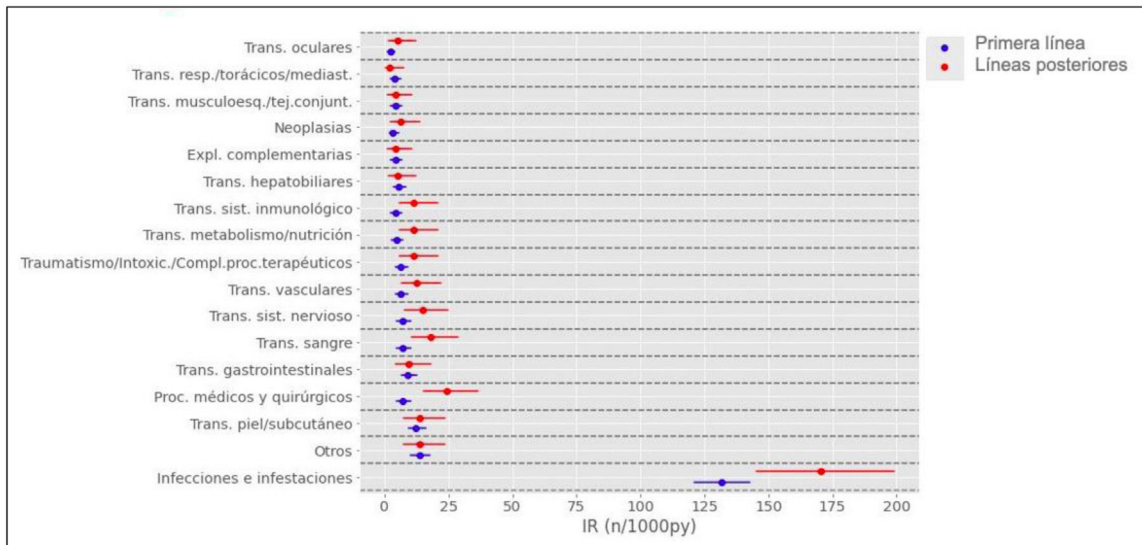


Figura 1. Incidencia de acontecimiento adversos según tipo por órganos y sistemas y línea de tratamiento IR (n/ 1.000py): tasa de incidencia por 1.000 pacientes año; expl: exploraciones; trans: trastornos; proc: procesos; otros: aquellos acontecimientos adversos con menos de 15 eventos.

Tabla 5
Incidencia de acontecimiento adversos según tipo por órganos y sistemas y terapia anti-TNF vs. no- anti-TNF

Tipo por órganos y sistemas	No-anti-TNF		Anti-TNF		IRR test	
	Eventos	IR (IC 95%)	Eventos	IR (IC 95%)	IRR (IC 95%)	P
Global	397	306,3 (276,9-338,0)	969	234,6 (220,1-249,9)	0,7 (0,6-1,0)	0,02
Infecciones	188	145,1 (125,1-167,3)	563	136,3 (125,3-148,1)	0,9 (0,7-1,2)	0,649
Otros ^{&}	18	13,9 (8,2-22,0)	56	13,6 (10,2-17,6)	13,6 (10,2-17,6)	0,938
Trastornos de la piel/subcutáneo	19	14,6 (8,8-22,9)	49	11,9 (8,8-15,7)	11,9 (8,8-15,7)	0,464
Procedimientos médicos/quirúrgicos	26	20,1 (13,1-29,4)	29	7,0 (4,7-10,1)	7,0 (4,7-10,1)	0,002
Trastornos gastrointestinales	11	8,5 (4,2-16,0)	39	9,4 (6,7-12,9)	1,1 (0,5-2,4)	0,783
Trastornos hematológicos	24	18,2 (11,9-27,6)	25	6,1 (3,9-8,9)	0,3 (0,2-0,6)	0,0006
Trastornos sistema nervioso	17	13,1 (7,6-21,0)	29	7,0 (4,7-10,1)	7,0 (4,7-10,1)	0,098
Trastornos vasculares	22	17,0 (10,6-25,7)	18	4,4 (2,6-6,9)	0,3 (0,1-0,5)	0,0003
Traumatismos/intoxicaciones/complicaciones de procedimientos AT [*]	9	6,9 (3,2-13,2)	30	7,3 (4,9-10,4)	1,1 (0,5-2,3)	0,912
Trastornos metabolismo/nutrición	15	11,6 (6,5-19,1)	17	4,1 (2,4- 6,6)	0,4 (0,2-0,8)	0,0007
Trastornos inmunológicos	9	6,9 (3,2-13,2)	21	5,1 (3,2-7,8)	0,7 (0,3-1,6)	0,441
Trastornos hepatobiliares	10	7,7 (3,7-14,2)	20	4,8 (3,0-7,5)	0,6 (0,3-1,4)	0,257
Exploraciones complementarias	7	5,4 (2,2-11,1)	16	3,9 (2,2-6,3)	0,7 (0,3-1,8)	0,467
Neoplasias	7	5,4 (2,7-11,1)	14	3,4 (1,9-5,7)	0,6 (0,3-1,6)	0,314
Trastornos musculoesqueléticos / tejido conectivo	9	6,9 (3,2-13,2)	14	3,4 (1,9-5,7)	0,5 (0,2-1,1)	0,091
Trastornos respiratorios / torácicos	4	3,1 (0,8-7,9)	16	3,9 (2,2-6,3)	1,3 (0,4-3,8)	0,689
Trastornos oculares	2	1,5 (0,2-5,6)	13	3,2 (1,7-5,4)	2,0 (0,5-9,1)	0,350

* AT: terapéuticos;

& otros: aquellos acontecimientos adversos con menos de 15 eventos; IC: intervalo de confianza; IR: tasa de incidencia; IRR: razón de tasa de incidencia; anti-TNF: anti-factor de necrosis tumoral.

Tabla 6
Tasa de incidencia de acontecimientos adversos en función de la gravedad según línea de tratamiento y tipo de tratamiento

AA	Primera línea		Líneas posteriores		IRR test	
	Eventos	IR (IC 95%)	Eventos	IR (IC 95%)	IRR (IC 95%)	P
Global	1044	233,22 (219,3-247,8)	322	339,2 (303,1-378,3)	1,55 (1,1-1,9)	0,0024
Leve	901	201,27 (188,3-214,9)	291	306,50 (272,3-343,8)	1,52 (1,2-1,2)	0,0014
Grave	135	30,2 (25,3-35,7)	26	27,4 (17,9-40,1)	0,9 (0,5-1,5)	0,7109
Mortal	8	1,8 (0,8-3,5)	5	5,3 (1,7-12,3)	3,0 (1,0-9)	0,0588
AA	No-anti-TNF		Anti-TNF		IRR test	
	Eventos	IR (IC 95%)	Eventos	IR (IC 95%)	IRR (IC 95%)	P
Global	397	306,3 (276,9-338,0)	969	234,6 (220,1-249,9)	0,8 (0,6-1,0)	0,0262
Leve	339	261,6 (277,0-338,0)	853	206,5 (192,9-2020,9)	0,8 (0,6-1,0)	0,0651
Grave	50	38,6 (28,6-50,9)	111	26,9 (22,1-32,4)	0,7 (0,5-1,0)	0,0758
Mortal	8	6,17 (2,7-2,2)	5	1,21 (0,4-2,8)	0,2 (0,1-0,6)	0,0043

AA: acontecimiento adverso; IC: intervalo de confianza; IR: tasa de incidencia; IRR: razón de tasa de incidencia; anti-TNF: anti-factor de necrosis tumoral.

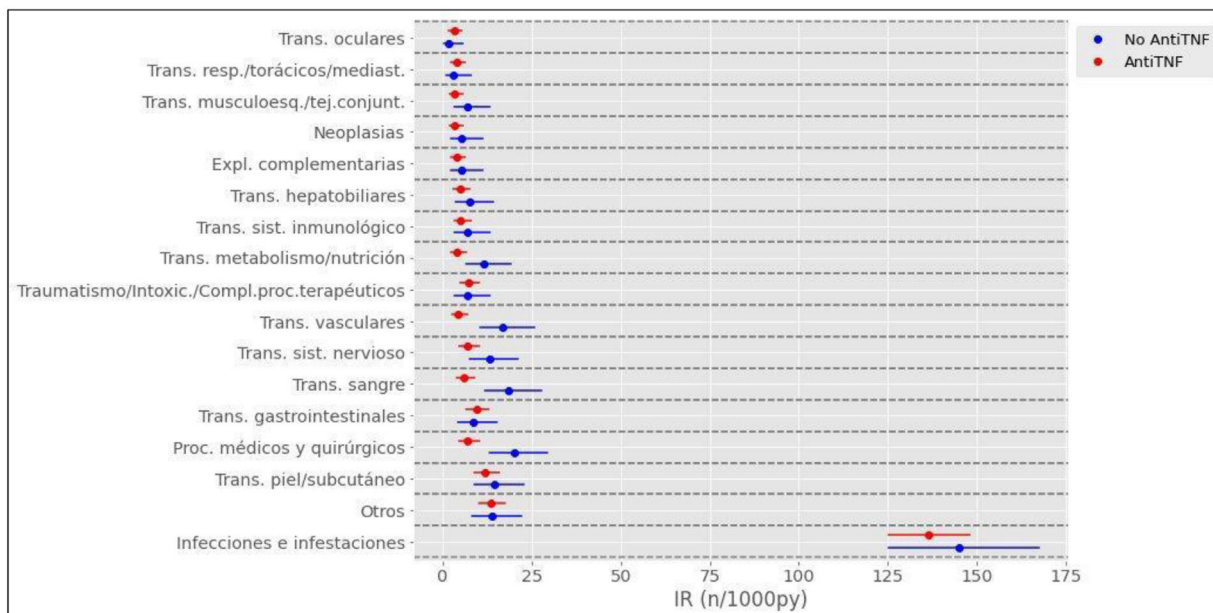


Figura 2. Incidencia de acontecimiento adversos según tipo por órganos y sistemas y terapia anti-TNF vs. no- anti-TNF. IR (n/1000 py): tasa de incidencia por 1.000 pacientes año; TNF: factor de necrosis tumoral; expl: exploraciones; trans: trastornos; proc: procesos; otros: aquellos acontecimientos adversos con menos de 15 eventos.

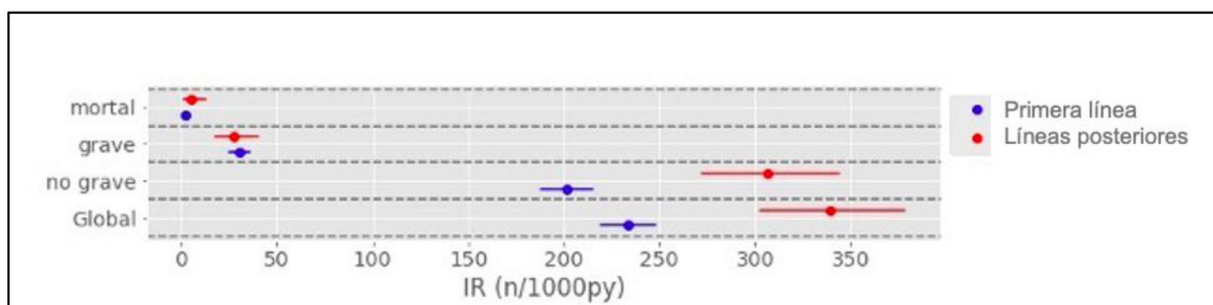


Figura 3. Incidencia de acontecimientos adversos en función de la gravedad según línea de tratamiento. IR (n/1000py): tasa de incidencia por 1.000 pacientes año.

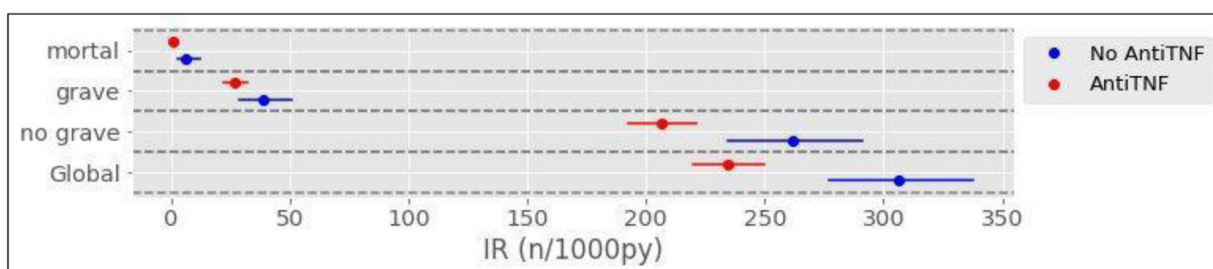


Figura 4. Incidencia de acontecimientos adversos en función de la gravedad y terapia anti-TNF vs. no- anti-TNF. IR (n/1000py): tasa de incidencia por 1.000 pacientes año; TNF: factor de necrosis tumoral.

En el análisis multivariante de AA globales (usando de referencia la primera línea de tratamiento), las líneas posteriores estaban asociadas a un mayor riesgo de AA (IRR = 1,5 [IC 95%: 1,3-1,7], $p < 0,0001$). Al analizar en función del diagnóstico (usando de referencia la AR), la APSó mostró una menor tasa de AA globales (IRR = 0,7 [IC 95%: 0,5-0,9], $p = 0,002$). En el análisis multivariante de AA globales en función de la terapia recibida (usando de referencia el adalimumab original), el tocilizumab presentó un mayor riesgo de AA globales (IRR = 1,6 [IC 95%: 1,4-1,7], $p < 0,0001$); en cambio, el rituximab original mostró menor riesgo (IRR = 0,4 [IC 95%: 0,3-0,5], $p < 0,0001$). El análisis multivariante en función del tratamiento

concomitante con los FAME-b y sd mostró que el uso de corticoides (IRR = 1,2 [IC 95%: 1,1-1,3], $p = 0,004$), el tratamiento con metotrexato (IRR = 1,2 [IC 95%: 1,1-1,4], $p = 0,004$) y con leflunomida (IRR = 1,2 [IC 95%: 1,1-1,4], $p = 0,005$) se asociaron a un mayor riesgo de AA globales.

En el análisis multivariante de AA graves y mortales, las mujeres presentaron un menor riesgo de AA graves y mortales (IRR = 0,6 [IC 95%: 0,4-0,8], $p = 0,002$). Al analizar en función del diagnóstico (usando de referencia la AR), la artritis idiopática juvenil se asoció con un menor riesgo (IRR = 0,4 [IC 95%: 0,2-0,9], $p = 0,02$). Al analizar en función de la terapia recibida (usando de referencia el adali-

mumab original), el tocilizumab está asociado a un mayor riesgo (IRR= 1,9 [IC 95%: 1,3-2,9], $p = 0,002$). No hubo diferencias en el uso concomitante de corticoides o FAME convencionales ni líneas de tratamiento.

Discusión

Este estudio proporciona información relevante sobre la seguridad de las terapias FAME-b y FAME-sd en pacientes con enfermedades reumáticas inflamatorias, utilizando datos del registro BIOBADAGUAY. Los resultados confirman la presencia de eventos adversos, con predominio de aquellos de carácter leve, destacando la importancia de un monitoreo y control continuos para optimizar la seguridad del tratamiento en esta población. La identificación de infecciones como el evento adverso más común subraya la necesidad de vigilancia específica en este aspecto, mientras que la asociación observada con el uso de corticoides resalta la importancia de una evaluación cuidadosa del riesgo-beneficio.

En la cohorte estudiada existe un predominio del sexo femenino, el diagnóstico más frecuente fue la AR, datos similares a lo observado en otros registros sudamericanos BIOBADASAR (Registro Argentino de Acontecimientos Adversos de Terapias Biológicas en Enfermedades Reumáticas), BIOBADAMEX (Registro Mexicano de Acontecimientos Adversos de Terapias Biológicas en Enfermedades Reumáticas), BIOBADABRASIL (Registro Brasileño de Eventos Adversos de Terapias Biológicas nas Doenças Reumáticas)^{7,9,10}. El tratamiento con mayor número de registros fue el adalimumab original, quizás porque fue el primer y único fármaco comercializado durante varios años. En diferentes registros como BIOBADASAR, BIOBADAMEX, BIOBADABRASIL se observa una exposición variable a las distintas terapias^{7,9,10}. Este dato probablemente esté en relación con el momento de comercialización y aprobación de cada agente para su uso en un determinado país.

La principal causa de suspensión de tratamiento fue la ineficacia o pérdida de eficacia, datos similares a los observados en BIOBADASAR Y BIOBADAMEX^{7,9}. Asimismo, en un estudio de colaboración de registros de 17 países, Lauper et al. observaron las mismas causas de discontinuación³. El registro español BIOBADASER (Registro Español de Acontecimientos Adversos de Terapias Dirigidas en Enfermedades Reumáticas) analizó los patrones de interrupción de los FAME-b y sd durante un periodo de 10 años; se observó que durante el primer año el principal motivo de discontinuación de tratamiento fue la pérdida de eficacia, mientras que la retirada por AA permanecía estable a lo largo del tiempo¹¹.

Tanto la incidencia global de AA, así como la de AA graves fueron menores a la observada en el registro BIOBADASER¹². El AA más frecuentemente registrado fue la infección, similar a lo reportado por otros registros^{13,14}, pero en mayor frecuencia que en BIOBADASAR y BIOBADASER^{7,12}, siendo las infecciones del tracto respiratorio las de mayor frecuencia. Quizás esto pudiera tener una causa multifactorial; por lo cual se requerirían análisis más específicos sobre este punto para valorar las causas.

Las neoplasias malignas son otros de los AA de interés, entre los cuales el cáncer de mama fue el más frecuentemente reportado seguido del cáncer de piel no melanoma. Estos datos están en concordancia con lo publicado en los registros BIOBADASAR y BIOBADASER¹⁵. En este sentido, esta frecuencia está dentro de los valores descritos para la población de la región¹⁶.

El análisis de incidencia de AA según la línea de tratamiento mostró mayor incidencia de AA en segundas o posteriores líneas. Estos resultados están en consonancia con publicaciones previas en las cuales se constató que líneas posteriores de tratamiento se han asociado a un mayor riesgo de AA^{15,17}. En este sentido, se ha

postulado que este hallazgo se podría relacionar con pacientes con una enfermedad más grave, por el uso de mayor número de inmunosupresores, quizás mayor dosis acumulativa de corticoides o la suma de dichos factores.

Al analizar la incidencia de AA entre tipos de terapia (anti-TNF vs. no-anti-TNF) se objetivó que los pacientes tratados con anti-TNF presentaban menor tasa de incidencia de AA. En este sentido, la comparación con publicaciones previas es compleja debido a la gran variabilidad en la metodología utilizada en los diferentes estudios, ya que se comparan diferentes fármacos, tipo de poblaciones y líneas de tratamiento. En el registro sueco ARTIS (The Anti-Rheumatic Therapies in Sweden), las tasas brutas de varios desenlaces relacionados con la edad (incluida la mortalidad por todas las causas, las infecciones graves y eventos cardiovasculares graves) fueron aproximadamente el doble con rituximab que con etanercept¹³. En cambio, en el registro japonés REAL (The registry of Japanese RA patients on biologics for long-term safety), los riesgos ajustados de AA e infecciones graves no fueron significativamente diferentes entre tocilizumab y anti-TNF, lo que indica una influencia de las características clínicas de los pacientes en el perfil de seguridad de los biológicos en la práctica clínica¹⁸. Según Sepriano et al., en un metaanálisis en el que se comparaba el riesgo de infecciones graves entre los distintos FAME-b no se encontraron diferencias importantes entre los grupos¹⁹. Del mismo modo, Pawar et al. no encontraron que el tocilizumab tuviera un mayor riesgo de infecciones severas en comparación con los anti-TNF. Sin embargo, el uso de tocilizumab se asoció a un mayor riesgo de infecciones específicas, como infecciones bacterianas graves, infecciones de piel y partes blandas y diverticulitis, en comparación con los anti-TNF²⁰.

La AR se asoció a una mayor incidencia de AA globales. Estos datos podrían estar en relación con múltiples factores como el mayor número de pacientes con AR en el registro BIOBADAGUAY, así como las diferencias de edad y múltiples tratamientos concomitantes de los pacientes²¹.

El análisis multivariante en función del uso de terapia concomitante con FAME-b y sd mostró que el uso de corticoides se asoció a una mayor tasa de AA globales. El aumento de riesgo, en especial a procesos infecciosos, está constatado ampliamente en la literatura. Los datos del registro danés DREAM (Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring) confirmaron que el uso inicial de corticosteroides es un factor de riesgo de eventos infecciosos severos a los cinco años²². Es importante recordar que la AR y el uso de corticosteroides se han identificado como factores de riesgo de eventos infecciosos graves independientes de los FAME-b y sd²³.

Nuestro estudio tiene puntos fuertes y limitaciones. En relación con los primeros, es un registro a nivel de dos países que muestra la práctica clínica real de los pacientes tratados con FAME-b y sd donde se representan todas las enfermedades inmunomediadas seguidas habitualmente en la consulta de reumatología. Además, se presentan datos para un mejor conocimiento sobre las patologías reumatológicas y su seguimiento en la población latinoamericana.

En relación con las limitaciones, se puede mencionar el hecho de que los distintos agentes biológicos han tenido una diferencia temporal de comercialización y disponibilidad, el número de registros es superior para los que fueron primeramente introducidos, lo que puede ocasionar sesgos en el análisis de los datos. Otra limitación importante es el posible sesgo en la información de los AA no cumplimentados por el investigador. Por estos motivos se seguirá trabajando para obtener una mejor notificación, y obtener datos de mayor calidad.

En este reporte mostramos cual es la situación de nuestros pacientes con enfermedades reumáticas tratados con FAME-b y sd, y la necesidad de continuar con una constante vigilancia de

seguridad a través del registro. Este proyecto es resultado de la colaboración de reumatólogos paraguayos y uruguayos con el apoyo de las Sociedades de Reumatología de ambos países. Es importante la continuidad de este tipo de registros para mejorar la información sobre el uso de estas terapias que podrá ser utilizada en la mejor atención de nuestros pacientes.

Financiación

El registro BIOBADAGUAY está patrocinado por la Sociedad Paraguaya de Reumatología y la Sociedad Uruguaya de Reumatología. Recibió subsidios irrestrictos de Casa Boller - Roche, el cual no intervino en el diseño, recolección y análisis de los datos, ni en la redacción del manuscrito.

Autoría

Todos los autores contribuyeron en la investigación.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Los autores agradecen a todos los investigadores que participan y participaron en BIOBADAGUAY, a los pacientes, así como a la Sociedad Paraguaya de Reumatología y la Sociedad Uruguaya de Reumatología por su apoyo y patrocinio.

Anexo 1. Miembros del grupo BIOBADAGUAY

Paraguay: Dra. Gabriela Ávila, Dr. Zoilo Morel, Dra. Sonia Cabrera, Dra. Carmen Martínez, Dr. Pedro Babak, Dr. Gabriel Elizaur, Dr. Marco Franco, Dr. Pedro Delgadillo, Dra. Teresa Romero, Dra. Vania Valinotti, Dra. Romina Glitz, Dr. Roger Rolón, Dra. Paola Jara, Dra. Angelica Amarilla, Dra. Mariela Zarza, Dra. Sany Gómez, Dr. Julio Mazzoleni, Dr. Ernesto Paredes (Hospital Central del Hospital del Instituto de Previsión Social), Dr. Pedro Babak (Hospital Regional de Encarnación), Dr. Juan Fernando Borja, Alexis Pineda (Hospital Nacional De Itauguá) Dra. Patricia Melgarejo (Instituto de Previsión Social de Villarrica), Dr. Pedro Babak (hospital regional de Encarnación), Dra. Lourdes Román (Hospital de Villa Elisa), Dra. Cynthia Vega (Hospital General Pediátrico Niños de Acosta Ñu), 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. Astrid Paats, Dra. Lourdes Román, Dr. Marcos Vázquez, Dra. María Isabel Acosta, Dra. Claudia Coronel, Dra. Clyde Parodi, Dra. Evelyn Leiva, Dra. Laura Martínez, Dra. Paola Pusineri, Dra. Raquel Aranda (Hospital de Clínicas de la Universidad Nacional de Asunción, Departamento de Reumatología). Uruguay: Dr. Miguel Albanese, Dra. Inés Corbacho (CASMU, Centro de asistencia del Sindicato Médico del Uruguay), Dr. Daniel Palleiro, Dr. Miguel Albanese, Dra. Alicia Ramagli, Dra. Margarita Calegari, Dra. Raquel Teijeiro, Dra. Cristina Brunengo, Dra. Macarena Soto, Dra. Belem Acevedo (Instituto Nacional de reumatología, INRU). Dr. Darwin Octavio Cordovilla (Hospital Evangélico) Dra. Mariela Haguindeguy (Centro de Colonia). Dra. Sandra Consani, Dra. Sofía Rostan, Dra. Pilar Garino (Hospital Maciel), Dra. Sandra Consani, Dra. Carolina Díaz, Alejandro Fernández (COSEM Reumatología), Dra. Pamela Velázquez (Centro de Paysandú), Dra. María Bertola (Centro San José), Dr. Gonzalo Barteshagi (Centro de Soriano), Dra. Lucia Drago, Dra. Rosario Jurado (Hospital Pereira Rosell).

Bibliografía

- Smolen JS, Breedveld FC, Burmester GR, Bykerk V, Dougados M, Emery P, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:3–15.
- Smolen JS, Aletaha D, Koeller M, Weisman MH, Emery P. New therapies for treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet.* 2007;370:1861–74.
- Lauper K, Ludici M, Mongin D, Bergstra SA, Choquette D, Codreanu C, et al. Effectiveness of TNF-inhibitors, abatacept, IL-6-inhibitors and JAK-inhibitors in 31.846 patients with rheumatoid arthritis in 19 registers from the Jak-pot collaboration. *Ann Rheum Dis.* 2022;81:1358–66.
- Curtis JR, Singh JA. Use of biologics in rheumatoid arthritis: current and emerging paradigms of care. *Clin Ther.* 2011;33:679–707.
- Pincus T, Sokka T. Should contemporary rheumatoid arthritis clinical trials be more like standard patient care and vice versa? *Ann Rheum Dis.* 2004;63 Suppl 2:ii32–9.
- de Abreu P, Ávila-Pedretti G, Morel Z, Acosta MI, Cabrera-Villalba S, Melgarejo P, et al. Seguridad y supervivencia de las terapias biológicas: primer informe del registro paraguayo-uruguayo de acontecimientos adversos con terapias biológicas Biobadaguay. *Reumatol Clin.* 2020;16:396–404.
- Isnardi CA, Roberts K, Exeni I, de la Sota M, Soriano E, Dubinsky D, et al. Seguridad de las drogas biológicas y sintéticas dirigidas utilizadas en pacientes con enfermedades reumáticas inmunomediadas. Datos del registro BIOBADASAR 3.0. *Rev Argent Reumatol.* 2023;34:3–15.
- Carmona L, de la Vega M, Ranza R, Casado G, Tilton DC, Descalzo MA, et al. BIOBADASER, BIOBADAMERICA, and BIOBADADERM: safety registers sharing commonalities across diseases and countries. *Clin Pharmacol Ther.* 2014;32:S163–167S.
- Ventura-Rios L, Banuelos-Ramirez D, Hernandez-Quiroz MC, Robles-San Roman M, Irazoque-Palazuelos F, Goycochea-Robles MV. Patient survival and safety with biologic therapy. Results of the Mexican National Registry Biobadamerx 1.0. *Reumatol Clin.* 2012;8:189–94.
- Tilton DC, Silveira JG, Louzada-Junior P, Hayata AL, Carvalho HM, Ranza R, et al. Brazilian biologic registry: BiobadaBrasil implementation process and preliminary results. *Rev Bras Reumatol.* 2011;51:152–60.
- Gomez-Reino JJ, Rodriguez-Lozano C, Campos-Fernandez C, Montoro M, Descalzo MA, Carmona L. Change in the discontinuation pattern of tumour necrosis factor antagonists in rheumatoid arthritis over 10 years: Data from the Spanish registry Biobadaser 2.0. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:382–5.
- Informe Biobadaser fase III 2023. [Consultado 26 Oct 2023]. Disponible en: <https://biobadaser.ser.es/>.
- Frisell T, Bower H, Morin M, Baecklund E, Di Giuseppe D, Delcoigne B, et al. Safety of biological and targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs for rheumatoid arthritis as used in clinical practice: results from the ARTIS programme. *Ann Rheum Dis.* 2023;83:601–10.
- Cecconi M, Ranza R, Tilton D, Moraes JCB, Bertolo M, Bianchi W, et al. Incidence of Infectious Adverse Events in Patients With Rheumatoid Arthritis and Spondylarthritis on Biologic Drugs—Data From the Brazilian Registry for Biologics Monitoring. *J Clin Rheumatol.* 2020;26:73–7.
- Castrejon I, Molina Collada J, Pérez-García C, Vela-Casampere P, Diaz-Torne C, Bohorquez C, et al. Cancer in patients with rheumatic diseases exposed to different biologic and targeted synthetic DMARDs in real-world clinical practice: data from BIOBADASER. *Ann Rheum Dis.* 2022;81:1063.
- Atlas de mortalidad por cáncer en Paraguay 2015–2019. [Consultado 28 Ag 2024]. Disponible en: <https://www.msps.gov.py/dependencias/portal/adjunto/c377f6-AtlasMortalidadporCancer20152019.pdf>.
- Ranza R, de la Vega MC, Laurindo I, Gómez MG, Tilton DC, Kakehisi AM, et al. Changing rate of serious infections in biologic exposed rheumatoid arthritis patients. Data from South American registries BIOBADABRASIL and BIOBADASAR. *Clin Rheumatol.* 2019;38:2129–39.
- Sakai R, Cho SK, Nanki T, Watanabe K, Yamazaki H, Tanaka M, et al. Head-to-head comparison of the safety of tocilizumab and tumor necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis patients (RA) in clinical practice: Results from the registry of Japanese RA patients on biologics for long-term safety (REAL) registry. *Arthritis Res Ther.* 2015;17:74.
- Sepriano A, Kerschbaumer A, Smolen JS, van der Heijde D, Dougados M, van Vollenhoven R, et al. Safety of synthetic and biological DMARDs: A systematic literature review informing the 2019 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2020;79:760–70.
- Pawar A, Desai RJ, Solomon DH, Ortiz AJS, Gale S, Bao M, et al. Risk of serious infections in tocilizumab versus other biologic drugs in patients with rheumatoid arthritis: A multidata base cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2019;78:456–64.
- Macfarlane GJ, Barnish MS, Jones EA, Kay L, Keat A, Meldrum KT, et al. The British Society for Rheumatology Biologics Registers in Ankylosing Spondylitis (BSRR-AS) study: Protocol for a prospective cohort study of the long-term safety and quality of life outcomes of biologic treatment. *BMC Musculoskelet Disord.* 2015;16:347.
- Van Dertel SAA, Fransen J, Kievit W, Dutmer EAJ, Brus HLM, Houtman NM, et al. Predictors for the 5-year risk of serious infections in patients with rheumatoid arthritis treated with antitumor necrosis factor therapy: a cohort study in the Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring (DREAM) registry. *Rheumatology.* 2012;52:1052–7.
- Doran MF, Crowson CS, Pond GR, O'Fallon WM, Gabriel SE. Predictors of infection in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2002;46:2294–300.