

Original

# Seguridad de terapias biológicas en una cohorte de pacientes paraguayos

Paloma de Abreu Trigueros<sup>1</sup>, Sonia Cabrera Villalba<sup>2,3</sup>, Lourdes Román<sup>4</sup>, Patricia Melgarejo Paniagua<sup>5</sup>, Vannia Valinotti Cabrera<sup>3</sup>, Angélica Amarilla Ortiz<sup>1</sup>, Alexis Pineda<sup>6</sup>, Paola Pusineri<sup>2</sup>, Mariela Zarza Torres<sup>3</sup>, Raquel Aranda<sup>2</sup>, Clyde Parodi<sup>2</sup>, Evelyn Leiva Ríos<sup>1</sup>, Laura Martínez<sup>2</sup>, Paola Jara Gómez<sup>3</sup>, Zoilo Morel Ayala<sup>3</sup>, Roger Rolón Campuzano<sup>3</sup>, Magali Zanutti Cavazzoni<sup>1</sup>, Cynthia Vega Balbuena<sup>7</sup>, Pedro Babak<sup>1</sup>, Gabriela Ávila Pedretti<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Sociedad Paraguaya de Reumatología. Asunción, Paraguay.

<sup>2</sup>Universidad Nacional de Asunción, Facultad de Ciencias Médicas, Hospital de Clínicas, Departamento de Reumatología. San Lorenzo, Paraguay.

<sup>3</sup>Universidad Católica Nuestra Señora de la Asunción, Instituto de Previsión Social, Hospital Central, Servicio de Reumatología. Asunción, Paraguay.

<sup>4</sup>Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social, Hospital de Villa Elisa. Villa Elisa, Paraguay.

<sup>5</sup>Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social, Hospital de Villarrica. Villarrica Paraguay.

<sup>6</sup>Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social, Hospital Nacional de Itauguá. Itauguá, Paraguay.

<sup>7</sup>Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social, Hospital Pediátrico Niños de Acosta Ñu, San Lorenzo, Paraguay.

<sup>8</sup>Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social, Hospital Regional de Encarnación, Encarnación, Paraguay

## RESUMEN

### Fecha de envío

03/04/2025

### Fecha de aprobación

18/05/2025

### Palabras clave

terapia biológica, registro, seguridad, enfermedades reumáticas inflamatorias.

### Autor para correspondencia

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

**Objetivos:** analizar la seguridad de las terapias biológicas (FAME-b) en la cohorte de pacientes paraguayos del registro BIOBADAGUAY (registro paraguayo-uruguayo de acontecimientos adversos (AA) en pacientes con enfermedades reumáticas inflamatorias).

**Material y Método:** BIOBADAGUAY es un registro para evaluar prospectivamente la eficacia y seguridad de los FAME-b. 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 1000 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 696 pacientes (71,3% mujeres) con 1077 AA predominantemente leves (88,6%). La incidencia global fue 323,8 por 1000 pacientes año. Las infecciones fueron el AA más frecuente (55,3%). El tratamiento con anti-TNF se asoció a una menor incidencia de AA, mientras que segundas y posteriores líneas de tratamiento se asociaron con más AA.

**Conclusiones:** Este estudio ha proporcionado datos valiosos sobre la seguridad de los FAME-b en una cohorte de pacientes paraguayos con enfermedades reumáticas inflamatorias. La mayoría de AA fueron leves y los procesos infecciosos fueron el AA más frecuente. Es importante continuar con estos registros para contribuir a un control riguroso y permanente de esta población de pacientes.

Editor Responsable: María Isabel Acosta<sup>8</sup>

Universidad Nacional de Asunción, Facultad de Ciencias Médicas, Reumatología. San Lorenzo, Paraguay.



Este es un artículo publicado en acceso abierto bajo una licencia Creative Commons

# Safety of biological therapies in a cohort of paraguayan patients

## ABSTRACT

### Keywords

biologic therapy, registry, safety, inflammatory rheumatic diseases.

**Objectives:** to analyze the safety of biologic therapies (FAME-b) in the Paraguayan patient cohort of the BIOBADAGUAY registry (Paraguayan-Uruguayan registry of adverse events (AE) in patients with inflammatory rheumatic diseases.

**Material and Methods:** BIOBADAGUAY is a registry to prospectively evaluate the efficacy and safety of b-DMARDs. The complete methodology is available at <https://biobadaguay.ser.es>. Variables associated with the safety of therapies were used for the present study. The incidence of EA 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:** We analyzed 696 patients (71.3% women) with 1077 predominantly mild AE (88.6%). The overall incidence was 323.8 per 1000 patient-years. Infections were the most frequent AA (55.3%). Anti-TNF treatment was associated with a lower incidence of EA, while second and subsequent lines of treatment were associated with more AE.

**Conclusions:** This study has provided valuable data on the safety of FAME-b in a cohort of Paraguayan patients with inflammatory rheumatic diseases. Most of AEs were mild and infectious processes were the most frequent AE. It is important to continue with these registries to contribute to a rigorous and permanent control of this patient population.

### Corresponding author

Email:  
pdeabreut@gmail.com  
(P. de Abreu.)

## INTRODUCCIÓN

El desarrollo de terapias biológicas ha transformado el manejo de las enfermedades reumáticas inflamatorias crónicas, permitiendo que un mayor número de pacientes alcance la remisión o mantenga una baja actividad de la enfermedad<sup>1,2</sup>. Aunque los ensayos clínicos han demostrado la eficacia y seguridad de los FAME-b, estos estudios incluyen poblaciones altamente seleccionadas, con un seguimiento riguroso que no siempre refleja la práctica clínica real. Por ello, los registros de vida real son fundamentales para evaluar el perfil de seguridad de estas terapias en poblaciones más heterogéneas y en contextos específicos<sup>3</sup>.

En América Latina, los datos sobre la seguridad de los FAME-b siguen siendo limitados, especialmente en países con características genéticas, demográficas y socioeconómicas particulares. Factores como el acceso al tratamiento, las diferencias en la farmacogenética y la carga de enfermedades infecciosas podrían influir en la incidencia y el tipo de efectos adversos asociados a estas terapias. En respuesta a esta necesidad, la Sociedad Paraguaya de Reumatología (SPR) y la Sociedad Uruguaya de Reumatología impulsaron la creación del registro Biobadaguay, un esfuerzo conjunto para documentar y analizar la seguridad de los FAME-b en la región.

El presente estudio tiene como objetivo evaluar la seguridad de las terapias biológicas en la cohorte paraguaya del registro Biobadaguay, proporcionando datos

relevantes sobre los eventos adversos en esta población y contribuyendo al conocimiento global sobre el uso de estos tratamientos en entornos latinoamericanos.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Biobadaguay es un estudio prospectivo observacional de la seguridad en pacientes con enfermedades reumáticas inflamatorias crónicas. Este registro, que abarca a dos países de Latinoamérica, se inició en el año 2016 y su metodología ha sido descrita en artículos previos. 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<sup>4</sup>. Más información sobre la metodología está disponible en la página web del registro (<https://biobadaguay.ser.es>).

### Población y variables del estudio

Se incluyó en el análisis a todos los pacientes (tanto adultos como pediátricos) incluidos en el registro desde julio de 2016 a octubre de 2022. Se analizaron variables clínicas, epidemiológicas y tratamiento recibido (FAME-b, y FAME-sc). Para el análisis de los AA, se registró el tipo de AA, el desenlace y su gravedad. Se consideró grave aquel evento que produjera la muerte, ponga en peligro la vida, requiera hospitalización o la prolongue, produzca discapacidad persistente o importante o malformaciones congénitas. Se utilizó la nomenclatura MedDRA (Medical Dictionary for Drug

Regulatory Activities) para clasificar cada uno de los AA (www.meddra.org).

## Análisis estadístico

Se analizaron las variables epidemiológicas, clínicas y terapias recibidas. Las variables continuas se evaluaron en las medias con su correspondiente desviación estándar (DS) y las categóricas en frecuencia y porcentaje. Para el análisis de incidencia de AA se calculó la tasa de incidencia (IR) por 1000 pacientes-año, (IC) 95% y la razón de tasa de incidencia (IRR) mediante regresión de Poisson.

## RESULTADOS

En el presente estudio se analizaron los datos de 11 centros en Paraguay.

### Características clínicas de los pacientes y tratamiento:

Se registraron 696 pacientes con FAME-b, 809 (71,3 %) fueron mujeres, con una edad media al inicio del primer tratamiento de 39,8 ±17,7 años y una duración media de la enfermedad al inicio del primer tratamiento de 7,5± 8,2 años. El diagnóstico más frecuente fue la artritis reumatoide (AR) 399 (57,3%). Las principales características de la población incluida en el registro se presentan en la Tabla 1. Se administraron un total de 847 tratamientos. Los fármacos más utilizados como primera línea de tratamiento (primer FAME-b utilizado) fueron adalimumab original (52,4%) y etanercept original (18,1%). En segunda línea y posteriores de tratamiento los fármacos más frecuentemente registrados

**Tabla 1** Características de los pacientes al inicio.

Pacientes, n	696
Edad media, n ± DE	39,8 ±17,7
Duración de la enfermedad, n ± DE	7,5 ± 8,2
Mujeres, n (%)	496 (71,7)
Diagnóstico	
Artritis reumatoide, n (%)	399 (57,3)
Artritis idiopática juvenil, n (%)	89 (12,8)
Espondilitis anquilosante, n (%)	74 (10,6)
Otros, n (%)	134 (19,25)
Comorbilidades	
Hipertensión arterial, n (%)	132 (19,3)
Dislipidemia, n (%)	29 (4,2)
Diabetes, n (%)	29 (4,2)
Osteoporosis, n (%)	23 (3,9)
Fumadores, n (%)	14 (2,1)
Cardiopatía isquémica, n (%)	6 (0,8)
Insuficiencia renal, n (%)	5 (0,7)
EPOC, n (%)	4 (0,6)
Cáncer, n (%)	4 (0,6)

DE: desviación estándar (años), EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Otros: diagnósticos con valores < 5% del total.

**Tabla 2** Descriptivo de terapias y motivos de suspensión.

Fármaco	1° línea de tratamiento n (%)	2° y posteriores líneas de tratamiento n (%)	Todos n (%)
Anti-TNF original			
Adalimumab	365 (52,4)	45 (29,8)	410 (48,4)
Etanercept	126 (18,1)	29 (19,2)	155 (18,3)
Golimumab	1 (0,1)	0 (0,0)	1 (0,1)
Anti-TNF biosimilar			
Infliximab	43 (6,2)	4 (2,6)	47 (5,5)
Adalimumab	13 (1,9)	1 (0,7)	14 (1,7)
Inhibidores de IL-6			
Tocilizumab original	74 (10,6)	60 (39,7)	134 (15,8)
Anti CD20			
Rituximab original	73 (10,5)	11 (7,3)	84 (9,9)
Anti-TNF	547 (78,6)	79 (52,3)	626 (73,9)
No anti-TNF	149 (21,4)	72 (47,7)	221 (23,1)
Todos ciclos	696 (100)	151 (100)	847 (100)
Motivos de Suspensión	n (%)	n (%)	n (%)
Ineficacia	66 (25,6)	23 (34,3)	89 (27,4)
Acontecimiento adverso	45 (17,4)	16 (23,9)	61 (18,8)
Pérdida paciente	37 (14,3)	11 (16,4)	48 (14,8)
Remisión	27 (14,3)	2 (3,0)	39 (12,0)
Embarazo o DG	13 (5,0)	4 (6,0)	17(5,2)
Razones no médicas	13 (5,0)	3 (4,5)	16 (4,9)
Desconocido	7 (2,7)	3 (4,5)	19 (3,1)
Otros	7 (2,7)	3 (4,5)	10 (3,1)
Total suspensiones	258 (100)	67 (100)	325 (100)

Anti-TNF: inhibidores del 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%).

fueron adalimumab original (29,8%), etanercept original (8,3%) y tocilizumab original (15,8%). El metotrexato fue el tratamiento concomitante más comúnmente utilizado tanto en la primera línea de tratamiento (73,3%) como en la segunda y posteriores líneas de tratamiento (63,6%). Los glucocorticoides fueron utilizados en un 61,9 % del total de tratamientos. Se registraron 325 suspensiones de tratamiento, la ineficacia y/o pérdida de eficacia (27,4%) fueron las principales causas de retirada de tratamiento. En la Tabla 2 se muestra la descripción de las líneas de tratamiento y los motivos de suspensión.

### Seguridad de las terapias biológicas:

Se registraron 1047 acontecimientos adversos, 928 (88,6%) fueron leves, 110 (10,5%) graves y 9 (0,8%) mortales. En la Tabla 3 se muestran las frecuencias y porcentajes de los AA. Los AA globales más frecuentes fueron los procesos infecciosos: 579 (55,3%), de ellos 516 (89,1%) fueron leves, 59 (10,2%) graves y 4 (0,7%) mortales. La infección respiratoria fue la más frecuente del total de infecciones 267 (43,3%), de estas 242 (93,1%) fueron leves y 16 (6,1%) fueron graves y 2 (0,7%) mortales. En el Gráfico 1 se muestran la distribución de infecciones por tipo y gravedad. Entre los AA infecciosos graves se registraron 8 casos de tuberculosis, de los cuales 5 fueron graves y todos se recuperaron sin secuelas. Se observaron 6 neoplasias

Columna 1	Total	Leve	Grave	Mortal
Infecciones totales	579	516	59	4
Infecciones respiratorias	260	242	8	2
Infecciones virales	122	110	12	0
Infecciones cutáneas	83	79	4	0
Infecciones gastrointestinales	44	36	8	0
Infecciones urinarias	36	32	4	0
Otras	34	22	10	2

\*Las infecciones con menos del 2% de frecuencia se clasifican como otras.

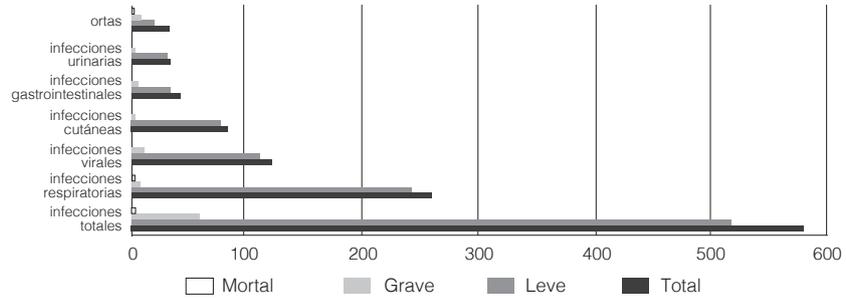


Gráfico 1 Infecciones: distribución por tipo y severidad.

Tabla 3 Descripción de acontecimientos adversos con terapias biológicas.

Tipo de acontecimiento adverso	Total n (%)	Leves n (%)	Graves n (%)	Mortales n (%)
Infecciones	579 (55,3)	516 (85,6)	59 (53,6)	4 (44,4)
Procedimientos médicos y quirúrgicos	54 (5,2)	43 (4,6)	10 (9,1)	1 (11,1)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	46 (4,4)	44 (4,7)	2 (1,8)	0 (0,0)
Trastornos gastrointestinales	45 (4,3)	41 (4,4)	3 (2,7)	1 (11,1)
Trastornos sistema nervioso	41 (3,9)	37 (4,0)	2 (1,8)	2 (22,2)
Trastornos vasculares	30 (2,9)	22 (2,4)	8 (7,3)	0 (0,0)
Trastornos hematológicos	29 (2,8)	28 (3,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Traumatismos/intoxicaciones/complicaciones de procedimientos terapéuticos	27 (2,6)	24 (2,6)	3 (2,7)	0 (0,0)
Trastornos metabolismo y nutrición	27 (2,6)	25 (2,7)	2 (1,8)	0 (0,0)
Exploraciones complementarias	23 (2,5)	23 (2,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
Trastornos hepatobiliares	21 (2,0)	20 (2,2)	1 (0,9)	0 (0,0)
Trastornos de sistema inmune	20 (1,9)	13 (1,4)	7 (6,4)	0 (0,0)
Trastornos musculoesqueléticos y tejido conjuntivo	19 (1,8)	17 (1,8)	2 (1,8)	0 (0,0)
Neoplasias	13 (1,2)	7 (0,7)	5 (4,5)	1 (11,1)
Trastornos aparato reproductor y de la mama	12 (1,1)	11 (1,2)	1 (0,9)	0 (0,0)
Trastornos oculares	12 (1,1)	11 (1,2)	1 (0,9)	0 (0,0)
Trastornos respiratorios / torácicos / mediastínicos	10 (0,9)	9 (1,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Trastornos renales /urinarios	8 (0,8)	8 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
Trastornos psiquiátricos	8 (0,8)	8 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
Trastornos cardíacos	8 (0,8)	6 (0,6)	2 (1,8)	0 (0,0)
Trastornos generales y del lugar de aplicación	6 (0,6)	6 (0,6)	2 (1,8)	0 (0,0)
Trastornos endocrinos	4 (0,4)	4 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Embarazo/puerperio/enfermedades perinatales	3 (0,3)	3 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Trastorno oído /laberinto	2 (0,2)	2 (0,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
Total de Acontecimientos adversos	1047 (100)	928 (100)	110 (100)	9 (100)

malignas, el más frecuente fue el cáncer de mama en un 66,7%. Se registraron 10 defunciones (dos sepsis, una neumonía, dos fibrosis pulmonares, una leucemia linfocítica aguda, dos accidentes cerebrovasculares, una peritonitis y una cirugía cardíaca).

La tasa de incidencia (IR) global de AA por 1000 pacientes año (IC 95%) fue de 323,8 (304,5-265,5), al

estratificar en función de la gravedad, la IR de AA leves fue 219,7 (IC 95%, 207,4-344,0) y de 34,0 (IC 95%, 28,0-41,0) para graves y 2,8 (1,3-5,3) para 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 286,2 (266,5-306,9) y como segunda opción o posteriores 534,5 (471,7-603,2). Se observó que segunda línea y posteriores de tratamiento se asociaron de modo significativo a una mayor tasa de AA globales (IRR=1,9 [IC 95% (1,4-2,5)], p=0,00001). Se analizó la incidencia de AA según tipo de AA y tratamiento (antiTNF o no-antiTNF). La IR de AA globales con terapia antiTNF fue de 284,9 (264,6- 306,4) y con terapia no-antiTNF fue 468,4 (418,5-522,5), se observó que la terapia antiTNF se asociaba de modo significativo a una menor tasa de incidencia de AA globales (IRR=0,6 [IC 95% (0,5-0,8)], p=0,0004). Se analizó la incidencia de AA en función de la gravedad y línea de tratamiento. Se observó que segundas líneas y posteriores de tratamiento se asociaban a una mayor IR de AA globales. Del mismo modo al analizar la IR en función de la gravedad y tipo de tratamiento, la terapia anti-TNF se asoció a una menor tasa de AA globales que el tratamiento no-antiTNF (ver Tabla 4, Figura 1 y Figura 2).

La IR global de AA infecciosos fue de 179,1(168,8-194,3), para infecciones leves 159,6 (146,1-174,0) y para graves y mortales 19,5 (14,0-25,0). Se analizó la IR global de infección en función de la línea de tratamiento (1º línea con 2ª y posteriores), se observó que segundas líneas de tratamiento se asociaban a una mayor IR de AA infecciosos (IRR=1,6 [IC 95% (1,2-2,2)], p=0,003). No se encontraron diferencias significativas al analizar la IR infección en función de terapia anti-TNF y no-TNF (IRR =0.8 [IC 95% (0,6-1,1),] p= 0,09).

Al analizar la IR en función del diagnóstico y gravedad se observó que la AR mostró una mayor IR de AA global, leves y graves-mortales que otros diagnósticos (IRR= 1,4 [IC 95%, (1,1-1,8)], p=0,01), (IRR=1,3 [IC 95% (1,0-1,7)], p=0,04) y (IRR= 2,1 [IC 95%, (1,3-3,3)], p=0,004) respectivamente. La artritis psoriásica (APSo)

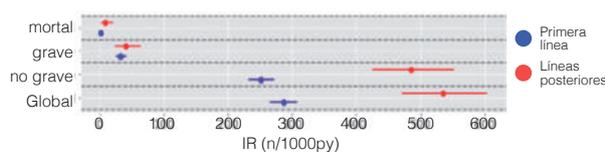
**Tabla 4** Tasa de incidencia de acontecimientos adversos en función de la gravedad según línea de tratamiento y tipo de tratamiento.

AA	Primera línea		Líneas posteriores		IRR test	
	Eventos	IR (IC 95%)	Eventos	IR (IC 95%)	IRR (IC 95%)	P
Global	785	286,2 (266,5-306,9)	262	534,5 (471,7-603,2)	1,9 (1,4-2,5)	0,00001
Leve	690	251,5 (233,1-271,0)	238	485,5 (425,7-551,2)	1,9 (1,4-2,6)	0,00001
Grave	90	32,8 (26,4-40,3)	20	40,8(17,9-40,1)	1,24 (0,7-2,3)	0,4733
Mortal	8	1,8 (0,8-3,5)	5	5,3 (1,7-12,3)	4,5 (1,2-16,8)	0,0206

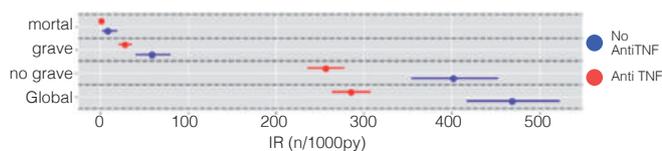
  

AA	No-antiTNF		AntiTNF		IRR test	
	Eventos	IR (IC 95%)	Eventos	IR (IC 95%)	IRR (IC 95%)	P
Global	321	468 (418,5-522,05)	726	284,69(264,6-306,4)	0,6 (0,5-0,8)	0,0003
Leve	275	401,3 (355,2-451,6)	653	256,3 (236,9-276,7)	0,6 (0,5-0,9)	0,0030
Grave	40	58,4 (41,7-79,5)	70	27,5 (21,4-34,7)	0,5 (0,3-0,7)	0,0015
Mortal	6	8,8 (3,2-19,1)	3	1,8 (0,2-3,4)	0,1 (0,0-0,5)	0,0046

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



**Figura 1** Incidencia de acontecimientos adversos en función de la gravedad según línea de tratamiento.



**Figura 2** Incidencia de acontecimientos adversos en función de la gravedad y terapia antiTNF vs no-antiTNF.

mostró una menor tasa de AA globales y leves que otros diagnósticos, (IRR = 0,6 [IC 95% (0,3-1,0)], p=0,03) y (IRR = 0,6 [IC 95% (0,3-1,0)], p=0,05) respectivamente.

En el análisis multivariante de AA globales (usando de referencia la primera línea de tratamiento), las líneas posteriores de tratamiento 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 APSO y la espondilitis anquilosante (EA) mostraron una menor tasa de AA globales (IRR=0,6 [IC 95% (0,5-0,9)] p =0.009) y (IRR=0,7 [IC 95% (0,6-1,0)] p =0.02) respectivamente. En análisis multivariante de AA globales en función de la terapia recibida (usando de referencia el adalimumab original); el tocilizumab original y el etanercept original presentaron un mayor riesgo de AA globales (IRR=1,6 [IC 95% (1,4-1,9)], p<0.0001) y (IRR=1,2 [IC 95% (1,0-1,4)], p=0,02) respectivamente; en cambio el rituximab original mostró menor riesgo (IRR=0,4 [IC 95% (0,2-0,6)], p <0.0005). No hubo diferencias en el uso concomi-

tante de corticoides o FAME convencionales. El análisis multivariante de AA graves y mortales, las mujeres presentaron un menor riesgo de AA graves y mortales (IRR=0,5 [IC 95% (0,4-0,9)], p=0,02). Al analizar en función del diagnóstico (usando de referencia la AR), la artritis idiopática juvenil (AIJ) y la EA se asoció con un menor riesgo (IRR=0,4 [IC 95% (0,2-0,9)], p=0,02) y (IRR=0,4 [IC 95% (0,2-1,0)], p=0,02) respectivamente. Al analizar en función de la terapia recibida (usando de referencia adalimumab original), el tocilizumab original está asociado a un mayor riesgo (IRR=1,9 [IC 95% (1,3-3,1)], p= 0.006). No hubo diferencias en el uso concomitante de corticoides o FAME convencionales ni líneas de tratamiento.

## DISCUSIÓN

Este estudio proporciona datos de importancia sobre la seguridad de terapias biológicas en pacientes paraguayos con enfermedades reumáticas inflamatorias, utilizando datos del registro BIOBADAGUAY. Los resultados muestran la presencia de AA de predominio leve, siendo más frecuentes los procesos infecciosos. Por estas razones se requiere una vigilancia continua y específica de los pacientes en este aspecto.

En esta cohorte predomina el sexo femenino y el diagnóstico más frecuente es la artritis reumatoide, datos similares a lo observado en otros registros sudamericanos como Biobadasar, Biobadamex, BiobadaBrasil<sup>5,6,7</sup>. 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 y Biobadabrasil<sup>5,6,7</sup> encontramos una exposición variable de las distintas terapias, probablemente esté en relación con la 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, Biobadamex y Biobadaser<sup>5,6,8</sup>. Así mismo, en un estudio de colaboración de registros de 17 países, Kim Lauper et al. observaron las mismas causas de discontinuación<sup>9</sup>.

La incidencia de AA globales fue menor que la observada en Biobadaser<sup>10</sup>. El AA más frecuentemente observado fue la infección similar a lo comunicado en otros registros<sup>11,12</sup>. Siendo las infecciones del tracto respiratorio las más frecuentes. 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. Estos datos están en concordancia con lo publicado en los registros Biobadasar y Biobadaser<sup>5,13</sup>. En este sentido, esta frecuencia está dentro de los valores descritos para la población de la región<sup>14</sup> y lo que nos insta a intensificar los estudios de detección precoz.

El análisis de incidencia de AA según línea de tratamiento mostró mayor incidencia de AA en segundas o posteriores líneas de tratamiento. 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<sup>13,15</sup>. 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.

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 pacientes<sup>16</sup>.

Nuestro estudio tiene puntos fuertes y limitaciones. Este estudio representa datos de la práctica clínica real de una cohorte de pacientes bajo tratamiento con terapias biológicas, lo cual aporta datos de nuestra realidad y colabora al seguimiento de nuestros pacientes; así mismo constata la necesidad de continuar con una constante vigilancia de seguridad a través del registro. Con relación a las limitaciones se puede mencionar el hecho 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 oca-

sionar 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.

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.

## CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## CONTRIBUCIÓN DE AUTORES:

PAT: desarrolló el diseño del estudio, realizó la recolección y análisis de datos, redactó el manuscrito, traducción al inglés.

SCV: desarrolló el diseño del estudio, realizó la recolección y análisis de datos, redactó el manuscrito.

LR: realizó la recolección y análisis de datos.

PMP: realizó la recolección y análisis de datos.

VVC: realizó la recolección y análisis de datos.

AAO: realizó la recolección y análisis de datos.

AP: realizó la recolección y análisis de datos.

PP: realizó la recolección y análisis de datos.

MZT: realizó la recolección y análisis de datos.

RA: realizó la recolección y análisis de datos.

CP: realizó la recolección y análisis de datos.

ELR: realizó la recolección y análisis de datos

LM: realizó la recolección y análisis de datos.

PJG: realizó la recolección y análisis de datos

ZMA: realizó la recolección y análisis de datos.

RRC: realizó la recolección y análisis de datos.

MZC: realizó la recolección y análisis de datos.

CVB: realizó la recolección y análisis de datos.

PB: realizó la recolección y análisis de datos.

GAP: desarrolló el diseño del estudio, realizó la recolección y análisis de datos, redactó el manuscrito.

## FINANCIACIÓN

No se recibió financiación en la elaboración de este estudio.

## 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.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Sanmarti R, Garcia-Rodriguez S, Alvaro-Gracia JM, Andreu JL, Balsa A, Caliz R, et al. 2014 update of the Consensus Statement of the Spanish Society of Rheumatology on. *Reumatol Clin*. 2015;11:279-94.
2. Smolen JS, Aletaha D, Koeller M, Weisman MH, Emery P. New therapies for treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet* 2007;370(9602):1861-74.
3. 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-ii39.
4. de Abreu P, Ávila- Pedretti G, Morel Z 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(5):396-404.
5. Carolina A. Isnardi, Karen Roberts, Ida Exeni 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 (1): 3-15.
6. Ventura-Rios L, Banuelos-Ramirez D, Hernandez-Quiroz Mdel C, Robles-San Roman M, Irazoque-Palazuelos F, Goycochea-Robles MV. Patient survival and safety with biologic therapy. Results of the Mexican National Registry Biobadamex 1.0.
7. Titton DC, Silveira IG, 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.
8. 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
9. Lauper k, Ludia M, Mogin D, et al. Effectiveness of TNF-inhibitors, abatacept, IL6-inhibitors and JAK-inhibitors in 31 846 patients with rheumatoid arthritis in 19 registers from the 'JAK-pot' collaboration. *Ann Rheum Dis* 2022; 81:1358-1366.
10. Informe Biobadaser fase III 2023, disponible en: <https://biobadaser.ser.es/>
11. 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: 601-610 Este para AR
12. Cecconi M, Ranza R, Titton D, 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. *Journal of clinical Rheumatology* 2020; 26 (2): 73-77.
13. Castrejon I, Molina Collada J, Pérez-García C, et al. POS1439 Cancer in patients with rheumatic diseases exposed to different biologic and targeted synthetic DMARDs in real-world clinical practice: data from a multicenter register. *Ann Rheum Dis* 2022; 81:1063.
14. 17 Atlas de mortalidad por cáncer en Paraguay 2015-2019 disponible en: <https://www.mspbs.gov.py/dependencias/portal/adjunto/c37716-AtlasMortalidadporCancer20152019.pdf>
15. Ranza R, de la Vega MC, Laurindo I, Gómez MG, et al. Changing rate of serious infections in biologic exposed rheumatoid arthritis patients. Data from South American registries BIOBADABRASIL and BIOBADASAR *Clin Rheumatol* (2019) 38:2129-2139.
16. Macfarlane GJ, Barnish MS, Jones EA, Kay L, Keat A, Meldrum KT, et al. The British Society for Rheumatology Biologics Registers in Ankylosing Spondylitis (BSRBR-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.