



Sociedad Española  
de Reumatología -  
Colegio Mexicano  
de Reumatología

# Reumatología Clínica

www.reumatologiaclinica.org



Original

## Seguridad y supervivencia de las terapias biológicas: primer informe del registro paraguayo-uruguayo de acontecimientos adversos con terapias biológicas Biobadaguay



Paloma de Abreu<sup>a,\*</sup>, Gabriela Ávila-Pedretti<sup>b</sup>, Zoilo Morel<sup>b,c</sup>, María Isabel Acosta<sup>c</sup>, Sonia Cabrera-Villalba<sup>b,c</sup>, Patricia Melgarejo<sup>b</sup>, Marco Franco<sup>b</sup>, Pedro Delgadillo<sup>b</sup>, Lourdes Román<sup>c</sup>, Juan Gabriel Elizaur<sup>b</sup>, Ernesto Paredes<sup>b</sup>, Darwin Octavio Cordovilla<sup>d</sup>, Daniel Palleiro<sup>d</sup>, Miguel Albanese<sup>d</sup> y Julio Mazzoleni<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Sociedad Paraguaya de Reumatología, Asunción, Paraguay

<sup>b</sup> Hospital Central del Instituto de Previsión Social, Asunción, Paraguay

<sup>c</sup> Hospital de Clínicas Universidad Nacional de Asunción, Asunción, Paraguay

<sup>d</sup> Instituto Nacional de Reumatología, Montevideo, Uruguay

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 14 de mayo de 2018

Aceptado el 2 de agosto de 2018

On-line el 27 de diciembre de 2018

#### Palabras clave:

Terapia biológica

Registro

Seguridad

Supervivencia

### R E S U M E N

**Objetivos:** Analizar los acontecimientos adversos (AA) y la supervivencia de las terapias biológicas (TB) en el registro paraguayo-uruguayo de AA, Biobadaguay.

**Método:** Estudio observacional, prospectivo de duración indeterminada. Se han incluido pacientes al inicio de la TB y controles. Se han registrado variables clínicas, biológicas y relacionadas con el tratamiento.

**Resultados:** Se realizaron 826 registros (650 TB y 176 controles). El 70,9% fueron mujeres y el diagnóstico más frecuente fue la artritis reumatoide (AR) (63,2%). La TB más utilizada fue el adalimumab (56,6%) y la causa más frecuente de interrupción, la ineficacia (42,1%). La incidencia de AA en pacientes con TB fue de 143,9 (128,8-160,8) por 1.000 pacientes/año. En el estudio comparativo de AA en función del diagnóstico, se observó que la artritis idiopática juvenil (AIJ) se asoció a más AA globales (RTI = 2,3; IC 95%: 1,6-3,4;  $p = 4,27 \times 10^{-6}$ ), mientras que la AR se asoció a un mayor número de AA graves (RTI = 2,20; IC 95%: 1,2-4,1;  $p = 1,17 \times 10^{-2}$ ). Por otro lado, el tratamiento con tocilizumab se asoció a una mayor tasa de AA (RTI = 2,69; IC 95%: 1,90-3,82;  $p = 3,13 \times 10^{-8}$ ). El diagnóstico de AIJ, el tratamiento con corticoides y el número de TB previas se asociaron a la disminución de la supervivencia de las TB.

**Conclusión:** En este primer informe del registro Biobadaguay, la principal causa de interrupción de la TB fue la ineficacia. Con relación al diagnóstico, la AR y la AIJ se asociaron a un mayor riesgo de AA. En este registro, se identificaron variables relacionadas a una menor supervivencia de las TB.

© 2018 Elsevier España, S.L.U. y

Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. Todos los derechos reservados.

### Safety and Survival Associated with Biologic Therapies: First Report of the Biobadaguay on the Paraguayan-Uruguayan Registry of Adverse Events with Biologic Therapies

#### A B S T R A C T

**Objective:** Analyze adverse events (AE) and survival associated with biologic therapies (BT) in the Biobadaguay, the Paraguayan Uruguayan registry of adverse events.

**Methods:** Prospective, observational study of undetermined duration. Patients on BT at initiation and controls were included. Clinical, biological and treatment variables were registered.

#### Keywords:

Biological therapy

Registry

Safety

Survival

\* Autor para correspondencia.

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

**Results:** A total of 826 registers were entered (650 BT and 176 controls); 70.9% were women and rheumatoid arthritis (RA) was the most frequent diagnosis (63.2%). The BT most often used was adalimumab and the main cause of discontinuation was loss of efficacy (42.1%). The incidence of AE of patients on BT was 143.9 (128.8–160.8) per 1000 patients/year. In the comparative study of AE related to diagnosis, juvenile idiopathic arthritis (JIA) was associated with a higher overall number of AE (RTI = 2.3; 95%CI: 1.6–3.4;  $P = 4.27 \times 10^{-6}$ ), whereas RA was associated with a higher number of serious AE (RTI = 2.2; 95%CI: 1.2–4.1;  $P = 1.17 \times 10^{-2}$ ). On the other hand, treatment with tocilizumab was associated with a higher rate of AE (RTI = 2.69; 95%CI: 1.9–3.82;  $P = 3.13 \times 10^{-8}$ ). In JIA, treatment with corticosteroids and number of previous BT was associated with a decrease in BT survival.

**Conclusion:** In this first report of the Biobadaguay registry, the main cause of BT discontinuation was loss of efficacy. In terms of the diagnosis involved, RA and JIA were associated with a higher risk of AE. In this registry, variables related to a shorter survival of BT were identified.

© 2018 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. All rights reserved.

## Introducción

El uso de las terapias biológicas (TB) ha revolucionado el tratamiento de las enfermedades reumáticas crónicas. Al regular el desequilibrio celular y molecular propio de la inflamación objetivada en estas enfermedades, han permitido que un mayor número de pacientes alcancen la remisión o una baja actividad de la enfermedad<sup>1</sup>.

Debido a que la acción de estos agentes no se limita solo a la articulación, su uso puede asociarse a eventos secundarios inesperados. Actualmente existen varios agentes biológicos aprobados para su uso en reumatología, y cada uno de ellos posee estructura molecular y mecanismos de acción diferentes. Esto determina la posibilidad de desarrollar eventos secundarios específicos para cada uno de ellos<sup>2</sup>.

Un gran número de ensayos clínicos y estudios observacionales han demostrado la eficacia y seguridad de las TB, sin embargo, el seguimiento a largo y mediano plazo ha sido limitado<sup>3</sup>. Por esta razón se consideró necesario realizar el seguimiento de estos agentes, en escenarios reales y en pacientes no seleccionados. Es así que surgieron en los últimos años registros de TB en diferentes países, la mayoría de ellos en países desarrollados<sup>4,5</sup>. Actualmente son escasos los datos sobre las TB en los países emergentes<sup>6–8</sup>. Estos países presentan una realidad socioeconómica, epidemiológica y demográfica diferente a la de los países desarrollados, lo que podría influir en la respuesta terapéutica y en la presentación de determinados acontecimientos adversos (AA).

En este sentido, en el año 2008 en el marco de BiobadAmérica se inició el registro uruguayo de AA con terapias biológicas BiobadaUruguay por iniciativa de la Sociedad Uruguaya de Reumatología. Posteriormente, en el año 2012 la Sociedad Paraguaya de Reumatología inició el registro de AA con terapias biológicas BiobadaParaguay. Con el fin de adaptarse a la llegada de los agentes biosimilares, además de establecer un seguimiento más estricto de los pacientes, BiobadAmérica entró en una nueva fase de registro. En este contexto, la sociedad uruguaya y la paraguaya se unieron a esta nueva fase en una plataforma conjunta de la que surgió Biobadaguay (el registro paraguayo-uruguayo de AA con TB).

El objetivo del presente estudio es el analizar la seguridad y la supervivencia de las TB en el registro conjunto Biobadaguay.

## Material y métodos

Biobadaguay es un estudio prospectivo observacional de la seguridad de las TB en pacientes con enfermedades reumatológicas. 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. Los pacientes se incluyen en el

registro a medida que inician el tratamiento diana y permanecen en él mientras lo siguen. Dado que se desconoce si la exposición puntual a biológicos tiene efectos a largo plazo, se considera que los pacientes están expuestos de forma indefinida, de modo que el paciente incluido es seguido aun después de haber suspendido la TB. Los pacientes que entran en el registro son evaluados al menos una vez cada año, salvo que se produzcan notificaciones por presentar cambios en el tratamiento (por ejemplo, suspensión, cambios de fármaco) o por aparición de AA. Dentro del registro, existe un grupo de pacientes con enfermedades reumáticas inflamatorias autoinmunes con tratamiento tradicional sin TB que conforman el grupo control.

En el presente registro se incluye a todos los pacientes de la primera fase del proyecto que cuentan con los datos actualizados requeridos por la nueva plataforma y a todo paciente que inicie una nueva TB.

El registro se realiza en una plataforma electrónica (<https://biobadaguay.ser.es>) a la cual se accede mediante una clave y una contraseña para cada centro participante. El paciente ingresado figura con un número de código para mantenerlo anónimo y preservar la confidencialidad de los datos. El registro presenta 3 apartados: a) datos del paciente, donde se registran datos demográficos (edad, sexo...), datos clínicos (diagnóstico, fecha del diagnóstico y especificaciones de la enfermedad), comorbilidades, índice de comorbilidad de Charlson<sup>9</sup>; b) tratamiento, donde figura el fármaco biológico (dosis y vía de administración) o si es paciente del grupo control, fecha de inicio de tratamiento, estudio de tuberculosis, actividad de la enfermedad al inicio (DAS28 o BASDAI/ASDAS o SLEDAI), tratamiento concomitante, fecha de suspensión del tratamiento y su causa. En este apartado se registra la visita de seguimiento anual (fármaco, dosis y vía de administración), la actividad de la enfermedad y el tratamiento concomitante. El fármaco biológico figura con el nombre comercial para distinguirlo del biosimilar; c) AA, donde se registra el tipo de AA, el desenlace y su gravedad. Se utiliza la nomenclatura MedDRA (*Medical Dictionary for Drug Regulatory Activities*) para clasificar cada uno de los AA ([www.meddra.org](http://www.meddra.org)). Para el estudio de causalidad del AA se utiliza el algoritmo naranjo<sup>10</sup>.

Para el control de calidad de los datos se lleva a cabo un monitoreo del 100% de los casos en línea. El monitor se contacta con el encargado de cada centro mediante mensajes en línea para corregir errores o realizar actualizaciones.

## Análisis estadístico

Para los AA se calculó la tasa de incidencia (TI) por 1.000 pacientes/año con los intervalos de confianza del 95% (IC 95) basados en la distribución de Poisson. Para el estudio comparativo de

incidencia de AA se utilizó la regresión de Poisson, obteniendo la razón de tasa de incidencia (RTI), su IC 95% y el valor de significación estadística *p* (valor de significación nominal 0,05). La supervivencia media de las TB fue determinada con el estimador de Kaplan-Meier. Para evaluar el efecto de las variables predictoras se utilizó el modelo de regresión de Cox, con el que se obtuvieron el valor de significación estadística y el cociente de riesgo. Los pacientes que continuaban recibiendo el tratamiento al momento del cierre del estudio fueron censurados por la derecha. Al analizar de forma independiente la supervivencia respecto a cada motivo de retirada, el resto de los motivos fueron también censurados por la derecha al momento de la retirada. Para el análisis estadístico se utilizó el *software* R v. 3.4.0 (<https://www.r-project.org/>).

## Resultados

En Biobadaguay participaron en Paraguay el Hospital Central del Instituto de Previsión Social y el Hospital de Clínicas de la Universidad Nacional de Asunción. En Uruguay participaron el Instituto Nacional de Reumatología, el Hospital Pereira Rosell y el Centro Asistencial Médico de Soriano. Para el presente estudio se incluyeron todos los pacientes registrados desde el 1 de octubre del año 2008 hasta el 31 de mayo del año 2017.

### Características clínicas de los pacientes y tratamientos

Se realizaron 826 registros desde noviembre de 2016 hasta mayo del 2017, de los cuales 700 pertenecían a la fase anterior del registro (datos registrados desde el 2008 y actualizados a la plataforma actual). De estos, 176 correspondían a controles y 650 a TB. Fueron mujeres 586 (70,9%), el valor de la media de la edad al inicio del tratamiento fue de  $46,6 \pm 14,4$  años y el valor de la media de la duración de la enfermedad al inicio de tratamiento fue de  $11 \pm 8,8$  años. La comorbilidad más frecuentemente observada fue la hipertensión arterial en 197 pacientes (23,8%). El diagnóstico más frecuente fue la artritis reumatoide (AR) en un 63,2% de los pacientes, seguido de la artritis idiopática juvenil (AIJ) en un 11,3%. Las principales características clínico-epidemiológicas de la población se presentan en la *tabla 1* y la distribución de la población considerando los diagnósticos en la *tabla 2*.

Se registraron 973 ciclos de tratamiento, 778 correspondían a TB y 195 a controles. De los 778 tratamientos con TB: 440 (56,6%)

correspondían a adalimumab, 184 (23,70%) a etanercept, 75 (9,6%) a tocilizumab, 44 (5,70%) a rituximab, 27 (3,50%) a infliximab, 4 (0,51%) a golimumab, 3 (0,38%) a un biosimilar de infliximab y uno (0,13%) a abatacept. Los tratamientos concomitantes registrados al inicio de la TB por orden de frecuencia fueron: metotrexato en un 71,9% (*n* = 559), glucocorticoides en un 47,6% (*n* = 370), leflunomida en un 26,7% (*n* = 208), hidroxicloroquina en un 16,6% (*n* = 197), sulfasalazina en un 5,5% (*n* = 50) y, en menos del 5%: azatioprina, ciclosporina, ciclofosfamida, mesalazina y micofenolato. Con relación a los controles, los tratamientos registrados fueron: metotrexato en el 68,7% (*n* = 134), glucocorticoides en el 44,1% (*n* = 86), hidroxicloroquina en el 34,9% (*n* = 68), leflunomida en el 29,7% (*n* = 58), azatioprina en el 6,7% (*n* = 139) y en menos de un 5%: ciclofosfamida, sulfasalazina y micofenolato. Se registraron 254 (26,10%) retiradas del total de los tratamientos, 26 en los controles y 228 en las TB. Los motivos de interrupción estratificada por tratamiento se muestran en la *tabla 3*.

### Seguridad de las terapias biológicas

Se identificaron 358 AA, 330 (92,2%) en el grupo con TB y 28 (7,8%) en el grupo control. Fueron 279 (77,9%) AA leves y 79 (22,01%) AA graves. El porcentaje de AA graves en el grupo control fue del 17,86% y en el grupo de TB, del 22,4%. La TI global de AA en pacientes en TB fue de 143 (IC 95%: 128,8-160,8). Al estratificar por gravedad, se observaron unas TI de 32,6 (IC 95%: 25,3-40,5) y 111,6 (IC 95%: 98,4-126,2) para AA graves y leves, respectivamente. En referencia al grupo control, la TI fue 38,7 (IC 95%: 25,7-58,9), con 31,8 (IC 95%: 20,2-47,7) para AA leves y 6,92 (IC 95%: 2,3-16,1) para AA graves.

Los AA observados en pacientes en tratamiento con TB de acuerdo con la clasificación MedDRA se presentan en la *tabla 4*. De los 330 AA en pacientes con TB, la infección fue el AA más frecuente (*n* = 175; 53% del total de AA con TB); de carácter leve 136 (77,7%) y graves 39 (22,3%). Así mismo, del total de 74 AA graves en TB, la infección fue la más frecuente (50,7%; *n* = 39/74). Entre los 39 AA infecciosos graves, la infección de vías respiratorias fue la más frecuente (43,6%). Entre los AA infecciosos graves se registraron 5 casos de tuberculosis. La incidencia global de infecciones por cada 1.000 pacientes/año con TB fue de 76,3 (IC 95%: 65,4-88,5); 59,3 (49,76-70,2) en las infecciones leves y 17 (12,1-23,3%) en las graves. Se observaron 6 neoplasias, de estas 3 fueron de mama, una

**Tabla 1**  
Características clínico-demográficas de los pacientes al inicio del tratamiento

Variables	Global	Controles	TB
Pacientes (n)	826	176	650
Edad (media $\pm$ DE)	46,6 $\pm$ 14,4	49,4 $\pm$ 14,1	45,7 $\pm$ 14,3
Mujeres (%)	70,9	77,0	68,9
ANA+ (%)	13,1	14,7	12,7
FR (%)	46,3	58,5	43,2
Anti-CCP (%)	42,7	66,3	36
DAS28 (media $\pm$ DE)	5,2 $\pm$ 1,2	4,5 $\pm$ 1,5	5,4 $\pm$ 0,9
BASDAI (media $\pm$ DE)	6,4 $\pm$ 2,04	5,8 $\pm$ 1,49	6,4 $\pm$ 2,1
<i>Comorbilidades n (%)</i>			
Hipertensión arterial	197 (23,8)	58 (32,95)	141 (21,7)
Cardiopatía isquémica	8 (1,0)	3 (1,7)	5 (0,8)
Insuficiencia cardíaca	8 (1,0)	3 (1,7)	5 (0,8)
Diabetes	36 (4,4)	11 (6,3)	25 (3,8)
Dislipidemia	53 (6,4)	16 (9,1)	37 (5,7)
Osteoporosis	29 (3,5)	11 (6,3)	18 (2,8)
Insuficiencia renal	2 (0,2)	0 (0,0)	2 (0,3)
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	10 (1,2)	3 (1,7)	7 (1,1)
Tabaquismo	111 (13,4)	15 (8,5)	96 (14,8)
Cáncer	9 (1,1)	7 (3,9)	2 (0,3)
Índice de Charlson (media $\pm$ DE)	0,29 $\pm$ 0,6	0,31 $\pm$ 0,59	0,29 $\pm$ 0,55

ANA: anticuerpos antinucleares; Anti-CCP: anticuerpos anticitrulínados; BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; DAS28: Disease Activity Score; DE: desviación estándar; FR: factor reumatoide; N: número; TB: terapias biológicas.

**Tabla 2**  
Distribución de los pacientes considerando el diagnóstico

Diagnósticos	Global (n = 826) n (%)	Controles (n = 176) n (%)	TB (n = 650) n (%)
Artritis reumatoide	522 (63,2)	144 (81,8)	378 (58,2)
Artritis idiopática juvenil	93 (11,3)	1 (0,6)	92 (14,2)
Espondilitis anquilosante	87 (19,5)	6 (3,4)	81 (12,5)
Artropatía psoriásica	58 (7,0)	6 (3,4)	52 (8,0)
Lupus eritematoso sistémico	18 (2,2)	16 (9,1)	2 (0,3)
Espondiloartropatía indiferenciada	10 (1,2)	1 (0,6)	9 (1,4)
Artritis enteropática	8 (0,9)	0 (0)	8 (1,2)
Poliartritis seronegativa	6 (0,8)	2 (1,1)	4 (0,6)
Espondiloartropatía indiferenciada juvenil	4 (0,5)	0 (0)	4 (0,6)
Uveítis sin enfermedad reumática	4 (0,5)	0 (0)	4 (0,6)
Polimiositis	3 (0,4)	0 (0)	3 (0,5)
Espondilitis anquilosante juvenil	3 (0,4)	0 (0)	3 (0,5)
Espondilitis axial no radiológica	3 (0,4)	0 (0)	3 (0,5)
Vasculitis	3 (0,4)	0 (0)	3 (0,5)
Síndrome de superposición	1 (0,1)	0 (0)	1 (0,2)
Sarcoidosis	1 (0,1)	0 (0)	1 (0,2)
Artritis reactiva	1 (0,1)	0 (0)	1 (0,2)
Enfermedad mixta del tejido conectivo	1 (0,1)	0 (0)	1 (0,2)

TB: terapias biológicas.

**Tabla 3**  
Interrupción estratificada por tratamiento

Tratamiento	n suspensión	Ineficacia %	AA %	Remisión %	Pérdida %	Otros %
Control (n = 195)	26	23,1	26,9	15,4	15,4	19,2
TB (n = 778)	228	42,1	29,4	7,5	7	14
Adalimumab (n = 440)	139	44,6	27,3	7,2	5,8	15,1
Etanercept (n = 184)	51	45,1	25,5	11,8	9,8	7,84
Tocilizumab (n = 75)	23	21,7	39,1	4,4	8,7	26,1
Rituximab (n = 44)	8	50,0	25,0	0,0	12,5	12,5
Infliximab (n = 27)	7	57,1	42,9	0,0	0,0	0,0
Otros* (n = 8)	0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0

AA: acontecimientos adversos; n suspensión: número de suspensiones; TB: terapia biológica.

\* Golimumab (n = 4), biosimilar de infliximab (n = 3), abatacept (n = 1).

**Tabla 4**  
Acontecimientos adversos en pacientes con terapias biológicas

Acontecimientos adversos TB: 330			
Tipo de AA	N (%)	Leves N (%)	Graves N (%)
Infecciones e infestaciones	175 (53,03)	136 (77,7)	39 (22,3)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	22 (6,67)	22 (100)	0 (0)
Trastornos gastrointestinales	16 (4,84)	14 (87,5)	2 (12,5)
Trastornos vasculares	14 (4,24)	8 (57,1)	(42,9)
Procedimientos médico-quirúrgicos	13 (3,94)	6 (46,1)	7 (53,9)
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	10 (3,03)	7 (70,0)	3 (30,0)
Trastornos del sistema inmune	9 (2,73)	7 (77,8)	2 (22,2)
Trastornos del sistema nervioso	9 (2,73)	8 (88,9)	1 (11,1)
Trastorno de la sangre y del sistema linfático	8 (2,42)	8 (100)	0 (0)
Neoplasias benignas y malignas y no especificadas	8 (2,42)	2 (25,0)	6 (75,0)
Trastornos hepato biliarios	7 (2,12)	6 (85,7)	1 (14,3)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	6 (1,82)	5 (83,3)	1 (16,7)
Trastornos generales y del lugar de administración	4 (1,21)	3 (75,0)	1 (25,0)
Trastornos oculares	4 (1,21)	3 (75,0)	1 (25,0)
Trastornos psiquiátricos	4 (1,21)	4 (100)	0 (0)
Trastornos renales y urinarios	4 (1,21)	4 (100)	0 (0)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	4 (1,21)	1 (25,0)	3 (75,0)
Exploraciones complementarias	3 (0,91)	3 (100)	0 (0)
Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales	2 (0,61)	2 (100)	0 (0)
Trastornos cardíacos	2 (0,61)	1 (50,0)	1 (50,0)
Trastornos del aparato reproductor	2 (0,61)	2 (100)	0 (0)
Trastornos del oído y del laberinto	2 (0,61)	2 (100)	0 (0)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	1 (0,30)	1 (100)	0 (0)
Trastornos endocrinos	1 (0,30)	1 (100)	0 (0)

AA: acontecimiento adverso; TB: terapia biológica.

de pulmón, una de colon y otra gastrointestinal. Se registraron 6 defunciones: una por neumonía, una por sepsis por pseudomonas, una por accidente cerebrovascular, un infarto agudo de miocardio, una por cáncer gastrointestinal y un fallecimiento por cirugía cardíaca.

En la primera parte del estudio comparativo se analizó la TI de AA en pacientes diagnosticados de AR del grupo control con el grupo en tratamiento con TB. Se observó que la exposición a la TB se asocia de forma muy significativa a un mayor riesgo de presentar AA de cualquier índole (RTI = 4,14; IC 95%: 2,37–7,24; p = 6,18 × 10<sup>-7</sup>). El

**Tabla 5**  
Tasas de incidencia y ratios de tasa de incidencia de acontecimientos adversos(1.000 pacientes/año)

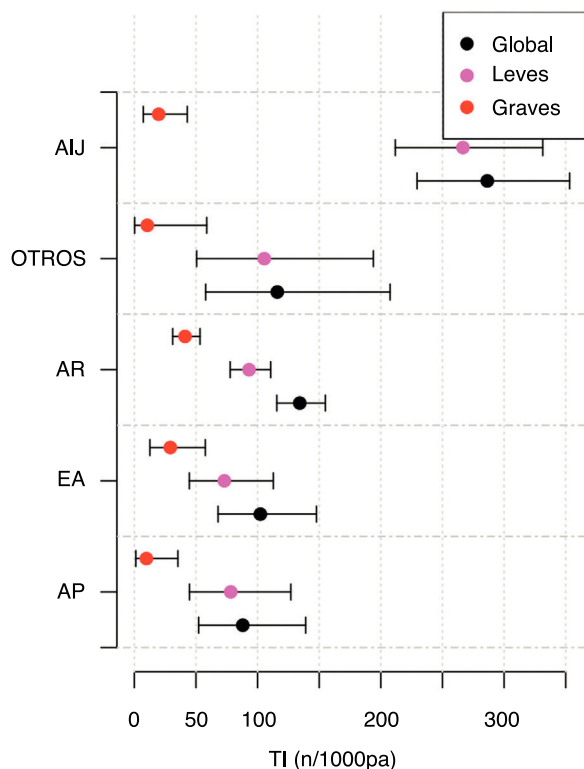
Variable	Incidencia	RTI global	p
Artritis psoriásica	88 (52,2-139,1)	0,59 (0,33-1,04)	$7,03 \times 10^{-2}$
Espondilitis anquilosante	102,3 (68,0-147-8)	0,68 (0,40-1,17)	$1,63 \times 10^{-1}$
Artritis reumatoide	134,2 (115-6-155-0)	0,85 (0,62-1,15)	$2,81 \times 10^{-1}$
Artritis idiopática juvenil	286,4 (229,4-353,2)	2,34 (1,63-3,37)	$4,27 \times 10^{-6}$
Adalimumab	113,5 (96,9-132,1)	0,57 (0,43-0,77)	$1,86 \times 10^{-4}$
Etanercept	190,4 (152,7-234,6)	1,44 (1,03-2,02)	$3,30 \times 10^{-2}$
Rituximab	66,9 (26,9-137,8)	0,45 (0,18-1,13)	$8,93 \times 10^{-2}$
Infliximab	75,0 (24,3-175,0)	0,51 (0,21-1,23)	$1,35 \times 10^{-1}$
Tocilizumab	340,0 (261,8-434,2)	2,69 (1,90-3,82)	$3,13 \times 10^{-8}$

RTI: ratio de tasa de incidencia.

aumento del riesgo observado en pacientes con TB respecto a los controles fue, además, mucho mayor en AA graves (RTI = 12,05; IC 95%: 2,98-48,74) que en leves (RTI = 3,21; IC 95%: 1,74-5,91).

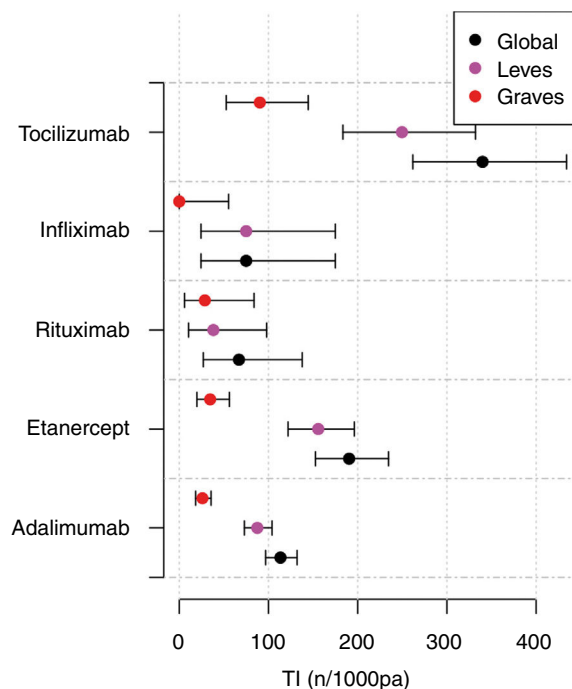
En la segunda parte del estudio comparativo se estudió la incidencia de AA en pacientes con TB en función del diagnóstico, el tipo de TB, la línea de tratamiento y el género. Al analizar la tasa de incidencias de AA con TB en función del diagnóstico (tabla 5) se observó que el diagnóstico de AIJ se asoció de forma muy significativa a un mayor número de AA globales al ser comparado con el resto de los diagnósticos (RTI = 2,3; IC 95%: 1,6-3,4;  $p = 4,27 \times 10^{-6}$ ). Por otro lado, el diagnóstico de AR se asoció de forma significativa a un mayor número de AA graves al compararse con el resto de los diagnósticos (RTI = 2,20; IC 95% 1,2-4,1;  $p = 1,17 \times 10^{-2}$ ). La incidencia de AA en función del diagnóstico y la gravedad del AA se muestra en la figura 1.

A continuación, se analizó la TI en función del tipo de TB y la gravedad del AA (fig. 2, tabla 5). Se analizó también la TI en función del género y la línea de tratamiento. No se obtuvieron diferencias



AIJ: artritis idiopática juvenil, AR: artritis reumatoide, EA: espondilitis anquilosante, AP: artritis psoriásica, TI: tasa de incidencia por 1000 pacientes año

**Figura 1.** Incidencia de acontecimientos adversos en función del diagnóstico.



TI: tasa de incidencia por 1000 pacientes año

**Figura 2.** Incidencia de acontecimientos adversos en función del tratamiento.

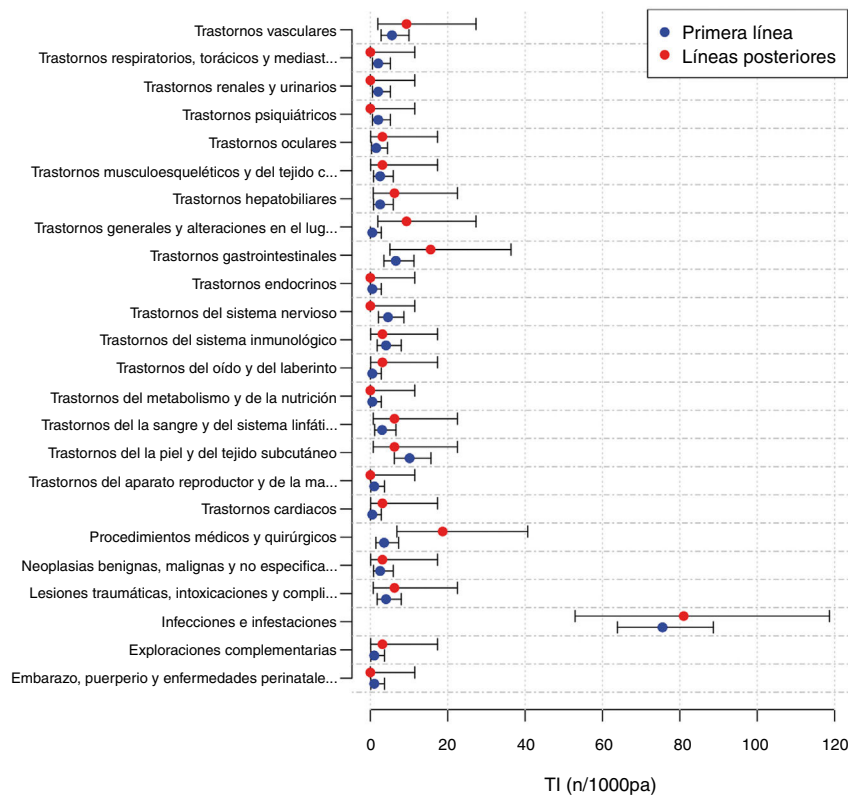
significativas en función de la línea de tratamiento al comparar la incidencia global considerando la 1.ª línea de TB con las posteriores. La incidencia de cada tipo de AA en función de la línea de tratamiento se muestra en la figura 3. En referencia al género, se observó una incidencia global de AA significativamente mayor (RTI = 1,48; IC 95%: 1,05-2,08;  $p = 2,54 \times 10^{-2}$ ) en mujeres (TI = 159,7; IC 95%: 140,6-180,6) que en hombres (TI = 108,1; IC 95%: 85,2-135,4).

#### Supervivencia de las terapias biológicas

La supervivencia media de las TB considerando el diagnóstico fue de  $322 \pm 18$  semanas para la espondilitis anquilosante,  $315 \pm 22,3$  semanas para la artritis psoriásica,  $289 \pm 8,5$  semanas para AR y  $233 \pm 16,7$  semanas para la AIJ (fig. 4). La supervivencia media considerando el agente biológico fue de  $271 \pm 29,8$ ;  $265 \pm 7,1$ ;  $261 \pm 33,9$ ;  $258 \pm 12,6$  y de  $250 \pm 20,1$  para rituximab, adalimumab, infliximab, etanercept y tocilizumab, respectivamente (fig. 5). El efecto de determinadas variables en la supervivencia de las TB se presenta en la tabla 6.

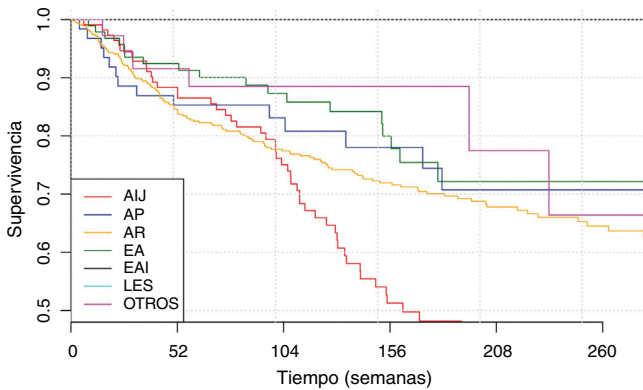
Al analizar la supervivencia de las TB considerando la retirada por ineficacia, se objetivó que el tratamiento concomitante con corticoides (HR = 2,02; IC 95%: 1,33-3,06;  $p = 9,48 \times 10^{-4}$ ), el género femenino (HR = 1,66; IC 95%: 1,01-2,72;  $p = 4,36 \times 10^{-2}$ ) y el número





TI: tasa de incidencia por 1000 pacientes año

Figura 3. Incidencia en función de línea de tratamiento y tipo de acontecimiento adverso.



AIJ: artritis idiopática juvenil, AP: artritis psoriásica, AR: artritis reumatoide, EA: espondilitis anquilosante, EAI: espondiloartritis indiferenciada, LES: lupus eritematoso sistémico

Figura 4. Curvas de supervivencia de la terapia biológica en función del diagnóstico.

de TB previas (HR = 1,66; IC 95%: 1,07-2,78;  $p = 2,56 \times 10^{-2}$ ) se asocian de forma significativa a una mayor interrupción por ineficacia. Al analizar la supervivencia de las TB en el grupo de tratamientos en los que suspendieron la terapia por un AA, se objetivó que el diagnóstico de AR (HR = 1,83; IC 95%: 1,07-3,15;  $p = 0,280 \times 10^{-2}$ ), el número de TB previas (HR = 1,76; IC 95%: 1,00-3,09;  $p = 4,83 \times 10^{-2}$ ) y la edad avanzada (HR = 1,03; IC 95%: 1,02-1,05;  $p = 7,14 \times 10^{-5}$ ) se asociaron de modo significativo a una mayor interrupción. Al analizar la supervivencia de las TB considerando la remisión, se observó que el diagnóstico de AIJ (HR = 30,58; IC 95%: 8,77-106,71;  $p = 7,93 \times 10^{-8}$ ) y el sexo masculino (HR = 1,66; IC 95%: 1,01-2,72;  $p = 4,36 \times 10^{-2}$ ) fueron las variables asociadas a una mayor interrupción. La edad (HR = 0,83; IC 95%: 0,76-0,90;  $p = 7,83 \times 10^{-6}$ ) está asociada a una menor interrupción por remisión.

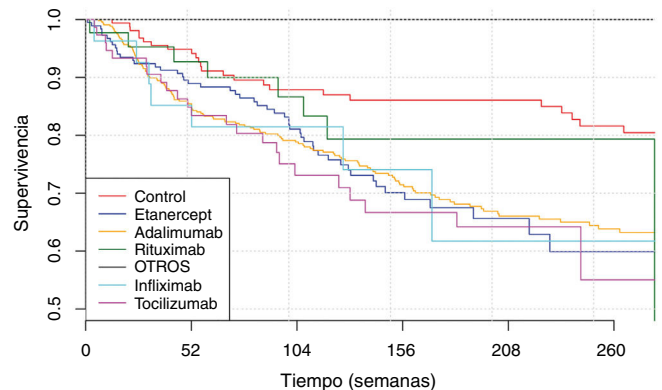


Figura 5. Curvas de supervivencia de las terapias biológicas en función del tratamiento.

**Discusión**

Los efectos a largo plazo así como la seguridad de las TB se han reportado en numerosos estudios y en distintos registros de pacientes, la mayor parte en países desarrollados, y en la mayoría se ratifican la eficacia y seguridad de estos agentes<sup>5,11-14</sup>. Este es el primer reporte desde la unión de los registros paraguayo y uruguayo en Biobadaguay (el registro uruguayo-paraguayo de AA con TB y biosimilares).

En este registro se analizaron los datos clínicos, epidemiológicos y relacionados con el tratamiento de 650 pacientes en tratamiento con TB. Con relación al género se observó que de forma similar a otros registros sudamericanos (por ejemplo, Biobadasar, Biobadamex y BiobadaBrasil) predominó el sexo femenino y el diagnóstico más frecuente fue la AR<sup>6-8</sup>. La comorbilidad más común al inicio de

**Tabla 6**  
Factores asociados a la supervivencia de las terapias biológicas

Variables	Modelo de regresión de Cox	
	p	Hazard-ratio (IC 95%)
Edad	$9,9 \times 10^{-2}$	0,99 (0,99-1,00)
Sexo	$1,5 \times 10^{-1}$	1,25 (0,93-1,68)
NTB	$3,3 \times 10^{-2}$	1,43 (1,03-1,98)
AIJ	$2,3 \times 10^{-4}$	1,80 (1,32-2,46)
AP	$2,3 \times 10^{-1}$	0,72 (0,42-1,23)
AR	$8,5 \times 10^{-1}$	1,03 (0,79-1,34)
EA	$7,6 \times 10^{-2}$	0,65 (0,41-1,05)
Etanercept	$7,9 \times 10^{-1}$	1,04 (0,76-1,43)
Adalimumab	$9,4 \times 10^{-1}$	0,99 (0,76-1,30)
Rituximab	$3,1 \times 10^{-1}$	0,69 (0,34-1,41)
Infliximab	$9,9 \times 10^{-1}$	1,00 (0,47-2,13)
Tocilizumab	$4,4 \times 10^{-1}$	1,19 (0,77-1,83)
Corticoides	$1,5 \times 10^{-2}$	1,38 (1,06-1,79)
Metotrexato	$1,5 \times 10^{-1}$	1,25 (0,92-1,69)
Leflunomida	$5,2 \times 10^{-1}$	0,91 (0,67-1,23)
Sulfasalacina	$3,8 \times 10^{-1}$	1,28 (0,74-2,19)
Azatioprina	$6,2 \times 10^{-2}$	0,27 (0,07-1,07)
Cloroquina	$8,0 \times 10^{-1}$	1,05 (0,74-1,48)

AIJ: artritis idiopática juvenil; AP: artritis psoriásica; AR: artritis reumatoide; EA: espondilitis anquilosante; NTB: número de terapias biológicas previas.

la TB fue la hipertensión arterial, dato similar al reportado por el grupo argentino<sup>15</sup>.

La TB con mayor número de registros fue el adalimumab (56,60%), seguido de etanercept (23,70%). En los diferentes registros se puede observar una exposición variable a las TB. Este dato probablemente esté relacionado con el momento de comercialización y de aprobación de cada agente para su uso en un determinado país. En este sentido, en el registro argentino Biobadasar los fármacos más utilizados fueron etanercept (25,12%) y adalimumab (13,3%), mientras que en BiobadaBrasil fueron infliximab (39,0%) y adalimumab (28,0%) y en Biobadamex fueron etanercept (25,6%) e infliximab (19,8%)<sup>6-8</sup>.

La principal causa de interrupción de los tratamientos fue la ineficacia del fármaco, seguida de los AA. Estos datos están en concordancia con estudios previos en los que se ha objetivado que tanto la ineficacia como los AA son los 2 motivos de retirada más frecuentes<sup>7,8</sup>. El grupo Biobadasar analizó los patrones de interrupción de las TB durante un periodo de 10 años y en su estudio se observaron patrones de retirada diferentes según el motivo. De forma interesante objetivaron que durante el primer año de tratamiento el principal motivo de retirada fue la pérdida de eficacia, mientras la retirada por AA permanecía estable en el tiempo<sup>16</sup>.

Uno de los principales objetivos de este estudio fue el analizar la supervivencia de las TB a lo largo de 9 años de registro en condiciones de práctica clínica. De forma similar a lo publicado previamente, hemos objetivado que la supervivencia media de las TB fue mayor para la espondilitis anquilosante al ser comparada con la AR<sup>17-19</sup>. Se han postulado posibles explicaciones para esta diferencia entre ambas. Se ha propuesto que la menor edad de los pacientes con espondilitis anquilosante, el menor número de comorbilidades, así como también una diferente disponibilidad de TB para el grupo de pacientes con espondilitis anquilosante podrían ser factores determinantes en la supervivencia de las TB en comparación con la AR.

Al analizar la supervivencia de los agentes anti-TNF $\alpha$ , si bien se objetivaron valores medios mayores para el tratamiento con rituximab, seguido por adalimumab, infliximab y etanercept, cabe resaltar que no existieron diferencias significativas al analizar la supervivencia entre los tratamientos. De forma similar a nuestros resultados, Duclos et al. no objetivaron diferencias significativas en la tasa de supervivencia entre el adalimumab, etanercept e infliximab<sup>20</sup>. Cabe mencionar que, en publicaciones previas, sí se

han objetivado diferencias en la supervivencia de los 3 agentes anti-TNF $\alpha$ . Este dato podría estar relacionado con varios aspectos, entre los que se debe mencionar el diferente número de pacientes con un agente biológico determinado, además de las diferencias existentes entre los sistemas de salud en cada uno de los países, lo que podría determinar el mayor uso de un agente con relación a otro<sup>21</sup>.

En el presente estudio los factores asociados de forma significativa a la supervivencia de las TB han sido el número de TB previas (HR = 1,43; IC 95%: 1,03-1,89; p =  $3,32 \times 10^{-2}$ ), el tratamiento concomitante con glucocorticoides (HR = 1,38; IC 95%: 1,06-1,79; p =  $1,54 \times 10^{-2}$ ) y el diagnóstico de AIJ (HR = 1,80; IC 95%: 1,32-2,46; p =  $2,26 \times 10^{-4}$ ). Tanto el número de TB previas como el tratamiento concomitante con glucocorticoides han sido descritas previamente como variables asociadas a una menor supervivencia de las TB<sup>22</sup>. De forma interesante, en nuestro estudio, hemos observado que el diagnóstico de AIJ se asoció a un mayor riesgo de interrupción de la TB. La retirada de la TB en los pacientes con AIJ se asoció con mayor frecuencia a la interrupción por remisión.

Al analizar la influencia del motivo de suspensión en la supervivencia de la TB, hemos observado que existen determinadas variables asociadas según el motivo de retirada. En este estudio, un mayor número de TB previas se ha asociado a un mayor riesgo de interrupción tanto por ineficacia como por AA. Este dato está en concordancia con estudios previos, en los que se observó que un mayor número de TB previas disminuye la supervivencia de las TB sucesivas. Por otro lado, al analizar el subgrupo de tratamientos en los cuales la retirada fue por remisión, hemos observado que el diagnóstico de AIJ y el sexo masculino fueron las variables asociadas de forma significativa a una mayor probabilidad de retirada por remisión. El hallazgo de que el diagnóstico de AIJ esté asociado a una mayor probabilidad de retirada por remisión explica el resultado previo de que el diagnóstico de AIJ se ha asociado a un mayor riesgo de interrupción del tratamiento biológico.

En el registro Biobadaguay se objetivó un 22,4% de AA graves en el grupo de pacientes con TB. Este valor es superior a lo reportado por otros grupos como Biobadamex (8,84%) y Biobadasar (15,2%)<sup>6,8</sup>. Sin embargo, este valor se acerca más a lo publicado por el grupo Biobadasar (19,1%) y el grupo colombiano (22,7%)<sup>11,23</sup>. Al comparar las TI de AA entre el grupo de pacientes con TB con el grupo control, se observó que, de forma significativa, el grupo de pacientes con TB presentó 4 veces mayor riesgo de presentar un AA. Estos datos son similares a los observados en otros registros<sup>6-8</sup>, no obstante, deberán ser confirmados en cohortes que incluyan un mayor número de controles.

De forma similar a lo publicado en otros registros, el AA más frecuentemente reportado en el grupo de pacientes con TB fueron los procesos infecciosos, que fueron en su mayoría de carácter leve<sup>6,11</sup>. Con relación a la TI de infecciones (76,3 por cada 1.000 pacientes/año), el resultado obtenido en el presente registro se encuentra de forma intermedia entre lo reportado por el registro Biobadamex (114 por cada 1.000 pacientes/año)<sup>6</sup> y el registro Biobadasar (56/1.000 pacientes/año)<sup>6,11</sup>. En Biobadaguay la infección más frecuente fue la de las vías respiratorias, datos similares a los reportados por el grupo de Biobadasar<sup>8</sup>, pero diferentes al grupo colombiano, en el que las infecciones más frecuentes fueron de las vías urinarias<sup>24</sup>.

La TI en función del tipo de TB se asoció de modo significativo al tratamiento con tocilizumab tanto para los AA globales como graves; en cambio, el tratamiento con adalimumab se asoció a una menor tasa de AA. Estos datos difieren de los presentados en otros estudios. El grupo japonés REAL encontró un aumento del riesgo significativo de AA graves e infecciones graves cuando compararon tocilizumab y los inhibidores del TNF $\alpha$ , sin embargo, al ajustar el riesgo a variables clínicas y epidemiológicas de los pacientes no se objetivó un aumento de riesgo para AA graves, lo que indica una influencia de las características clínicas de los pacientes en el perfil

de seguridad de la TB<sup>25</sup>. Por otro lado, con relación a los inhibidores del TNF $\alpha$  en publicaciones del registro holandés de AR DREAM (*Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring*), el riesgo de infecciones graves fue significativamente menor con etanercept comparado con infliximab y adalimumab, sin encontrar diferencias entre adalimumab e infliximab<sup>26</sup>; sin embargo, Singh et al. no encontraron diferencias entre etanercept, adalimumab e infliximab<sup>14</sup>.

El diagnóstico de AR se asoció de modo significativo a un mayor riesgo de desarrollar un AA grave. Con relación a este dato, la mayoría de la información sobre la seguridad de las TB proviene de estudios de pacientes con AR, con un limitado número de trabajos que comparen la incidencia de AA entre diferentes enfermedades, lo que dificulta el análisis de este resultado. Al comparar el grupo de pacientes con AR con el grupo de pacientes con espondiloartropatías, el registro británico de espondilitis anquilosante (BSRBR-AS) objetivó un mayor número de AA en el grupo de pacientes con AR y presentó como posible explicación para este hallazgo la mayor edad, número de comorbilidades y tratamientos concomitantes de los pacientes con AR al ser comparados con el grupo de pacientes con espondiloartropatías<sup>27</sup>.

El presente informe presenta ciertas limitaciones como el número de controles, la inclusión de pacientes pediátricos, el diferente número de agentes biológicos y el registro de AA por parte del investigador. En este sentido, debe ampliarse el número de pacientes controles, ya que no se pueden establecer comparaciones significativas. Además, deben realizarse cambios en los datos de la determinación de la actividad en los pacientes con diagnóstico de AIJ, ya que se utilizan escalas diferentes. Dado que en ambos países los distintos agentes biológicos han tenido una diferencia temporal de comercialización y disponibilidad, el número de registros no es uniforme: es superior para los que fueron primeramente adoptados en los diferentes centros analizados, lo que puede ocasionar sesgos en el análisis de los datos. Otro factor limitante es el posible sesgo en la información de los AA no cumplimentados por el investigador. Es probable que se informen más frecuentemente AA en pacientes con TB, ya que tienen un seguimiento más estricto, y es posible que AA de carácter leve se informen con menor frecuencia. Es por eso por lo que en Biobadaguay se está trabajando para obtener una mejor notificación, ampliar el número de pacientes controles y la variedad de tratamientos con el fin de mejorar la calidad de los datos.

Este es el primer reporte de Biobadaguay, que muestra cuál es la situación de nuestros pacientes con enfermedades reumáticas tratados con TB. Tal y como se ha explicado previamente, los resultados están en concordancia con los presentados por otros registros tanto latinoamericanos como europeos. Es resultado de la colaboración de reumatólogos paraguayos y uruguayos y es coordinado por las sociedades de reumatología de ambos países. Con este registro se pretende obtener información sobre el uso de estas terapias, la cual podrá ser utilizada a múltiples niveles, desde la toma de decisiones médicas hasta institucionales y sociales, para incidir en las políticas de salud.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

### Agradecimientos

Los autores agradecen la colaboración de los médicos que participan en Biobadaguay. Paraguay: Pedro Babak, Agustina Maidana, María del Carmen Martínez, Teresa Romero, Yanira Yinde (Hospital Central del Instituto de Previsión Social); Uruguay: Margarita Calegari, Inés Corbacho, Alicia Ramagli, Raquel Teijeiro (Instituto Nacional de Reumatología); Juan Cameto, Rosario Jurado (Hospital Materno Infantil Pereira Rosell), Gonzalo Batersaghi (centro

asistencial médico de Soriano), Mariela Harguindeguy (centro del departamento de Colonia).

### Bibliografía

- Sanmarti R, García-Rodríguez 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 the use of biological therapies in rheumatoid arthritis. *Reumatol Clin.* 2015;11:279–94.
- Feldmann M, Maini RN. Anti-TNF alpha therapy of rheumatoid arthritis: What have we learned? *Annu Rev Immunol.* 2001;19:163–96.
- Curtis JR, Singh JA. Use of biologics in rheumatoid arthritis: current and emerging paradigms of care. *Clin Ther.* 2011;33:679–707.
- Kremers HM. Methods to analyze real-world databases and registries. *Bull NYU Hosp Jt Dis.* 2009;67:193–7.
- Curtis JR, Jain A, Askling J, Bridges SL Jr, Carmona F L, Dixon W, et al. A comparison of patient characteristics and outcomes in selected European and nd U.S. rheumatoid arthritis registries. *Semin Arthritis Rheum.* 2010;40:2–14, e1.
- 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. *Reumatol Clin.* 2012;8:189–94.
- Titton DC, Silveira IG, Louzada-Junior P, Hayata AL, Carvalho HM, Ranza R, et al. Brazilian rheumatoid arthritis registry: BiobadaBrasil implementation process and preliminary results. *Rev Bras Reumatol.* 2011;51:152–60.
- De la Vega M, Casado G, Roberti J, Gómez M, Benítez A, Battagliotti C, et al. Características de los tratamientos biológicos en enfermedades reumáticas en Argentina: quinto informe del registro Biobadasar. *Rev Arg Reumatol.* 2016;27:14–24.
- Charlson ME, Charlson RE, Peterson JC, Marinopoulos SS, Briggs WM, Hollenberg JP. The Charlson comorbidity index is adapted to predict costs of chronic disease in primary care patients. *J Clin Epidemiol.* 2008;61:1234–40.
- Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.* 1981;30:239–45.
- Informe Biobadaser fase III. 2016 [consultado Dic 2016]. Disponible en: <https://biobadaser.ser.es>.
- Carmona L. Update of Biobadaser. *Reumatol Clin.* 2009;5 Suppl 1:66–70.
- Codreanu C, Damjanov N. Safety of biologics in rheumatoid arthritis: Data from randomized controlled trials and registries. *Biologics.* 2015;9:1–6.
- Singh JA, Wells GA, Christensen R, Tanjong Ghogomu E, Maxwell L, Macdonald JK, et al. Adverse effects of biologics: A network meta-analysis and Cochrane overview. *Cochrane Database System Rev.* 2011. Cd008794.
- De la Vega M, Gómez G, Casado G, Battagliotti C, Exeni I, Gobbi C, et al. Tercer reporte de eventos adversos con tratamientos biológicos en Argentina. Informe de registro Biobadasar. *Rev Arg Reumatol.* 2013;24:08–14.
- 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.
- Carmona L, Gomez-Reino JJ. Survival of TNF antagonists in spondylarthritis is better than in rheumatoid arthritis. Data from the Spanish registry Biobadaser. *Arthritis Res Ther.* 2006;8:R72.
- Heiberg MS, Koldingsnes W, Mikkelsen K, Rodevand E, Kaufmann C, Mowinckel P, et al. The comparative one-year performance of anti-tumor necrosis factor alpha drugs in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: Results from a longitudinal, observational, multicenter study. *Arthritis Rheum.* 2008;59:234–40.
- Mok CC, Chan KY, Lee KL, Tam LS, Lee KW. Factors associated with withdrawal of the anti-TNFalpha biologics in the treatment of rheumatic diseases: Data from the Hong Kong Biologics Registry. *Int J Rheum Dis.* 2014;17 Suppl 3:1–8.
- Duclos M, Gossec L, Ruyssen-Witrand A, Salliot C, Luc M, Guignard S, et al. Retention rates of tumor necrosis factor blockers in daily practice in 770 rheumatic patients. *J Rheum.* 2006;33:2433–8.
- Neovius M, Arkema EV, Olsson H, Eriksson JK, Kristensen LE, Simard JF, et al. Drug survival on TNF inhibitors in patients with rheumatoid arthritis comparison of adalimumab, etanercept and infliximab. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:354–60.
- Flouri I, Markatseli TE, Voulgari PV, Boki KA, Papadopoulos I, Settas L, et al. Comparative effectiveness and survival of infliximab, adalimumab, and etanercept for rheumatoid arthritis patients in the Hellenic Registry of Biologics: Low rates of remission and 5-year drug survival. *Semin Arthritis Rheum.* 2014;43:447–57.
- Machado-Alba JE, Ruiz AF, Machado-Duque ME. Adverse drug reactions associated with the use of disease-modifying anti-rheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis. *Rev Panam Salud Publica.* 2014;36:396–401.
- Vega Miranda J, Pinto Peñaranda LF, Muñoz Grajales C, Márquez Hernández JD, Rodríguez Padilla LM, Velásquez Franco CJ. Infecciones en pacientes con artritis reumatoide: medicamentos moduladores de la respuesta biológica versus fármacos modificadores de la enfermedad. Seguimiento a un año. *Rev Colomb Reumatol.* 2014;21:27–34.
- 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.



26. Van Dartel SA, Fransen J, Kievit W, Flendrie M, den Broeder AA, Visser H, et al. Difference in the risk of serious infections in patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab, infliximab and etanercept: Results from the Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring (DREAM) registry. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:895–900.
27. 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.