

SEGURIDAD DE TERAPIAS BIOLÓGICAS Y SINTÉTICAS DIRIGIDAS EN ENFERMEDADES REUMÁTICAS INFLAMATORIAS INMUNOMEDIADAS: DATOS COMBINADOS DE CINCO PAÍSES DE LATINOAMERICA

Paloma de Abreu Trigueros¹, Carolina Isnardi ², Deshire Alpizar Alpizar Rodríguez ³, Ieda Laurindo ⁴, José Jiram Torres-Ruíz ³ Guillermo Pons-Estel ², María J Haye Salinas ⁵, María Agustina Alfaro ⁵, Verónica Saurit ⁵, Erika Catay ⁵, Gustavo Medina ⁵, Barbara Stadler Kahlow ⁴, Josi Roberto Miranda ⁴, Ana Cristina Medeiros-Ribeiro ⁴, Manoel Bertolo ⁴, Marco Antonio Araujo Da Rocha Loures ⁴, Hellen Mary Da Silveira de Carvalho ⁴, Ángel Castillo Ortiz ³, Fedra Irazoque Palazuelos ³, Omar Eloy Muñoz Monroy ³, Sandra Carrillo Vásquez ³, Angélica Peña Ayala ³, Sonia Cabrera Villalba ¹, Gabriela Ávila Pedretti ¹, Lourdes Román Ruíz Díaz ¹, Alexis Pineda ¹, Raquel Aranda ¹, Patricia Melgarejo ¹, Laura Martínez ¹, Santiago Ferreira Maidana ¹, Cristina Brunengo Brunengo ⁶, Darwin Cordovilla Montero ⁶, Macarena Soto ⁶, Sofia Rostán ⁶, Pilar Garino ⁶, Vijaya Rivera Terán ³.

1 Sociedad Paraguaya de Reumatología, BIOBADAGUAY, Asunción, Paraguay, 2 Sociedad Argentina de Reumatología, Unidad de Investigación, Caba, Argentina, 3 Colegio Mexicano de Reumatología, BIOBADAMEX, Ciudad de México, México, 4 Sociedad Brasileira de Reumatología, BIOBADABRASIL, Brasília, Brasil, 5 Sociedad Argentina de Reumatología, BIOBADASAR, CABA, Argentina, 6 Sociedad Uruguaya de Reumatología, BIOBADAGUAY, Montevideo, Uruguay

INTRODUCCIÓN: Los fármacos biológicos y sintéticos dirigidos modificadores de la enfermedad (FAME-b/sd) desempeñan un papel crucial en el tratamiento de enfermedades reumáticas inflamatorias inmunomediadas (ERII). Además, en los últimos años se han introducido biosimilares y drogas sintéticas dirigidas genéricas.

OBJETIVOS: Determinar la frecuencia y gravedad de los eventos adversos (EA) en pacientes con ERII bajo tratamiento con FAME-b/sd de cuatro Registros BIOBADA de cinco países de América Latina.

Método: Se recopilaron datos de los registros BIOBADA, incluyendo Argentina, Brasil, México, Paraguay y Uruguay (estos dos últimos incluidos en el mismo registro). Para este análisis, se incluyeron pacientes con ERII que habían iniciado al menos un fármaco biológico o sintético dirigido hasta octubre de 2023. Los EA se registraron según tipo, desenlace y gravedad. Se utilizó la nomenclatura Medical Dictionary for Drug Regulatory Activities (MedDRA) para clasificar cada uno de los EA (www.meddra.org). EL análisis estadístico fue descriptivo, para el análisis de asociación se usó la prueba T de Student, ANOVA, regresión logística múltiple.

RESULTADOS

Tabla 1. Características de los pacientes en cada país

	Argentina (n= 6448)	Brasil (n= 3526)	México (n= 1120)	Paraguay (n= 933)	Uruguay (n= 450)	Total (n= 12477)
Sexo femenino, n (%)	5130 (79,6)	2473 (70,2)	900 (80,4)	695 (74,5)	346 (76,9)	9544 (76,5)
Edad (años), media (DE)	49,9 (15,0)	46,8 (14,4)	47,3 (16,1)	42,7 (17,2)	48,2 (15,2)	482 (15,3)
AR, n (%)	4998 (77,5)	674 (60,2)	625 (67,0)	318 (70,7)	2201 (62,4)	8816 (70,7)
APs, n (%)	531 (8,2)	67 (6,0)	31 (3,3)	38 (8,4)	252 (7,2)	919 (7,4)
EspAax, n (%)	163 (2,5)	155 (13,8)	81 (8,7)	49 (10,9)	601 (17,0)	1049 (8,4)
AIJ, n (%)	157 (2,4)	47 (4,2)	91 (9,8)	22 (4,9)	162 (4,6)	479 (3,8)
Otras, n (%)	599 (9,3)	177 (15,8)	105 (11,3)	23 (5,1)	310 (8,8)	1214 (9,7)
<i>DE: desviación estándar; AR: artritis reumatoidea; APs: artritis psoriásica; EspAax: espondiloartritis axial; AIJ: artritis idiopática juvenil</i>						

Tabla 2. Tratamientos recibidos por países

	Argentina (n= 9908)	Brasil (n= 6523)	México (n= 1388)	Paraguay (n= 1124)	Uruguay (n= 573)	Total (n= 19516)
Controles n (%)	3881 (39,2)	884 (13,6)	-	191 (17,0)	33 (5,8)	4989 (25,6)
Glucocorticoides n (%)	1746 (45,0)	635 (71,8)	-	52 (27,2)	9 (27,3)	2442 (48,9)
Metotrexato n (%)	2748 (70,8)	680 (76,9)	-	151 (79,1)	21 (63,6)	3600 (72,2)
Leflunomida	1001 (25,8)	400 (45,2)	-	84 (44,0)	12 (36,4)	1497 (30,0)
Antimaláricos	781 (20,1)	233 (26,4)	-	44 (23,0)	13 (39,4)	1071 (21,5)
Azatioprina	74 (1,9)	3 (0,3)	-	1 (0,5)	0 (0,0)	78 (1,6)
Ciclofosfamida	65 (1,7)	1 (0,1)	-	0 (0,0)	0 (0,0)	66 (1,3)
Expuestos	6027 (60,8)	5639 (86,4)	1388 (100,0)	933 (83,0)	540 (94,2)	14527 (74,4)
Glucocorticoides	2438 (40,5)	3223 (62,6)	502 (36,2)	575 (61,6)	187 (34,6)	6925 (49,3)
Abatacept	591 (9,8)	372 (6,6)	149 (10,7)	0 (0,0)	1 (0,2)	1113 (7,7)
Belimumab	52 (0,9)	0 (0,0)	20 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	72 (0,5)
Inhibidor de IL-6	352 (5,8)	468 (8,3)	186 (13,4)	147 (15,8)	45 (8,3)	1198 (8,3)
Inhibidor de IL-12/23,17,23	106 (1,8)	36 (0,6)	54 (3,9)	1 (0,1)	4 (0,7)	201 (1,4)
Inhibidor de TNF o	3685 (61,1)	3772 (66,9)	635 (45,7)	597 (64,0)	386 (71,5)	9075 (62,5)
Inhibidor de TNF bs	81 (1,3)	72 (1,3)	53 (3,8)	69 (7,4)	0 (0,0)	275 (1,9)
Rituximab original	425 (7,1)	392 (7,0)	176 (12,7)	104 (11,1)	71 (13,1)	1168 (8,0)
Rituximab biosimilar	78 (1,3)	19 (0,3)	11 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	108 (0,7)
Inhibidor de JAK o	547 (9,1)	261 (4,6)	88 (6,3)	14 (1,5)	33 (6,1)	943 (6,5)
Inhibidor de JAK g	104 (1,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	104 (0,7)
Otros	6 (0,1)	33 (0,6)	16 (1,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	55 (0,4)

o: original; g: genérico; IL: interleucina; TNF: factor de necrosis tumoral; bs: biosimilar; JAK: janus kinase.

Figura 1. Tratamientos con al menos un evento adverso

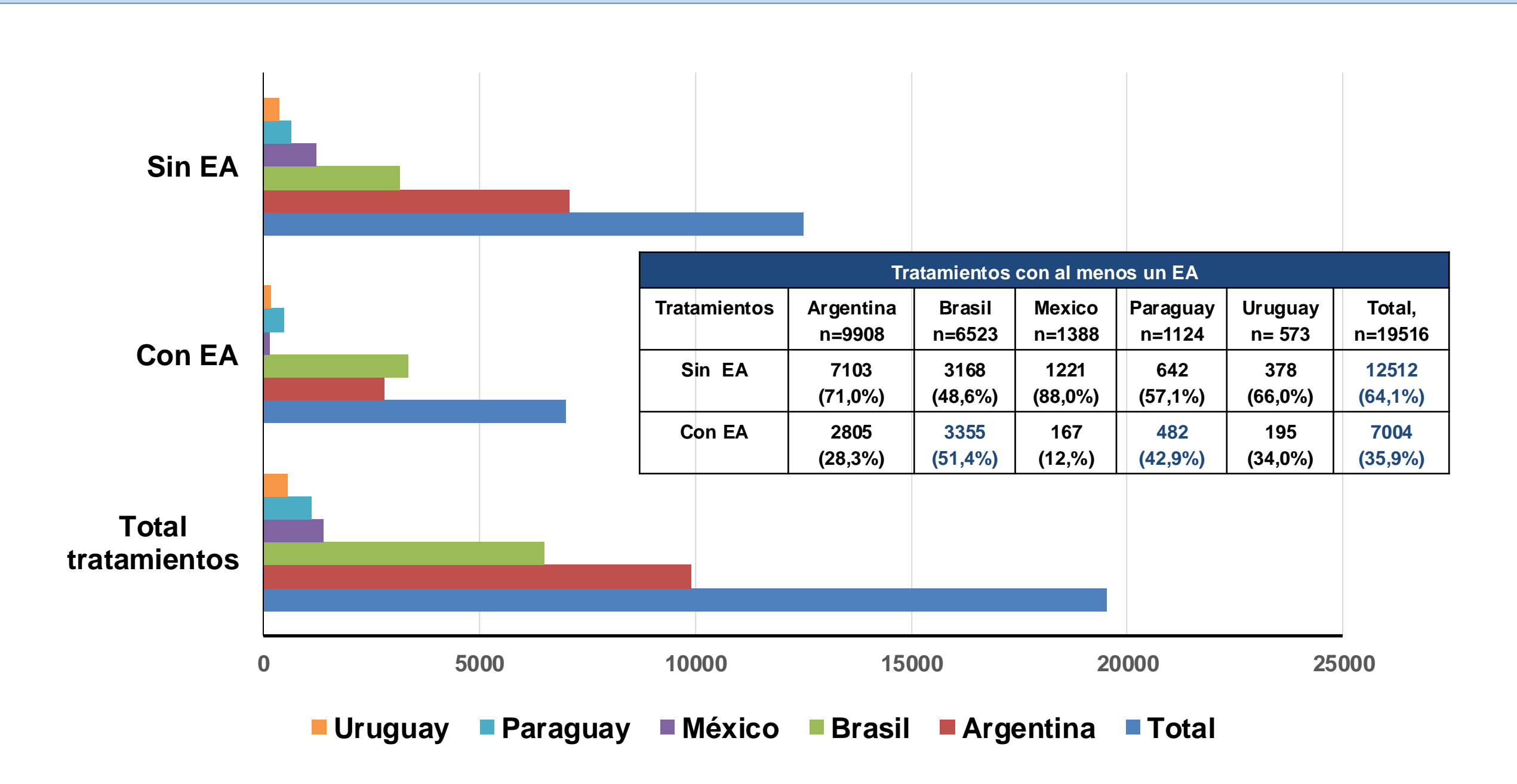
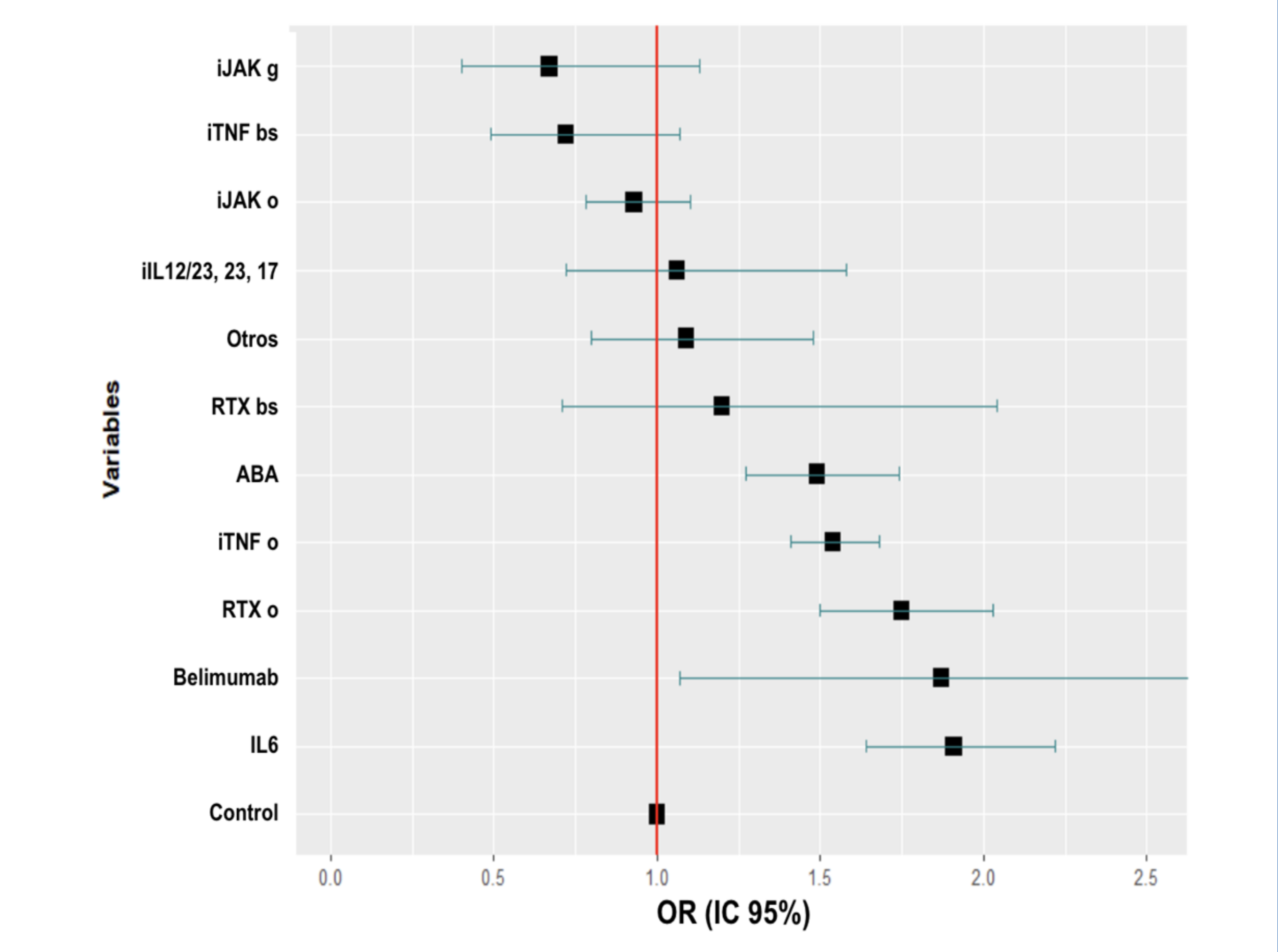


Figura 2. Análisis multivariante de asociación entre diferentes drogas y el desarrollo de al menos un evento adverso (referencia grupo control)



i: inhibidor; JAK: janus kinase; g: genérico; TNF: factor de necrosis tumoral (tumor necrosis factor); bs: biosimilar; IL: interleuquina; RTX: rituximab; ABA: abatacept; o: original; OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza

Tabla 3. Frecuencia de eventos adversos según gravedad

	Argentina	Brazil	Mexico	Paraguay	Uruguay	Total
Graves	698 (11,2%)	1570 (17,2%)	27 (12,2%)	138 (10,2%)	45 (14,2%)	2478 (14,4%)
Leves	5452 (87,6%)	7509 (81,1%)	189 (85,1%)	1207 (89,1%)	268 (84,3%)	12625 (84,6%)
Mortales	63 (1,05%)	61 (0,7%)	6 (2,7%)	10 (0,7%)	5 (1,6%)	145 (0,8%)
Total	6213 (100%)	9140 (100%)	222 (100%)	1355 (100%)	318 (100%)	17248 (100%)

Tabla 4. Tipos de eventos adversos más frecuentes

	Expuestos n=14209	Controles n=3039	Total n=17248	p
Infecciones, n (%)	2646 (18,6)	753 (24,8)	3299 (19,7)	0,0002
Manifestaciones respiratorias, n (%)	1684 (11,9)	149 (4,9)	1833 (10,6)	0,0098
Manifestaciones cutáneas, n (%)	1615 (11,4)	174 (5,7)	1789 (10,4)	0,0216
Manifestaciones musculo esqueléticas, n (%)	899 (6,3)	238 (7,8)	1137 (6,6)	0,4077
Manifestaciones renales, n (%)	1018 (7,2)	111 (3,7)	1129 (6,5)	0,1659
Manifestaciones gastrointestinales, n (%)	883 (6,2)	240 (7,9)	1123 (6,5)	0,3457
Manifestaciones metabólicas, n (%)	756 (5,3)	166 (5,5)	922 (5,3)	0,9173
Procedimientos médicos/quirúrgicos, n (%)	498 (3,5)	127 (4,2)	625 (3,6)	0,7070
Manifestaciones den sistema nervioso, n (%)	427 (3,0)	139 (4,6)	566 (3,3)	0,3655
Lesiones traumáticas / intoxicaciones, n (%)	389 (2,7)	101 (3,3)	490 (2,8)	0,7457
Manifestaciones hematológicas, (n%)	348 82,4)	129 (4,2)	477 (2,8)	0,2970
Manifestaciones cardíacas, n (%)	328 (2,3)	81 (2,7)	409 (2,4)	0,8325
Manifestaciones hepato biliares, n (%)	305 (2,1)	102 (3,4)	407 (2,4)	0,4601
Neoplasias benignas y malignas, n (%)	183 (1,3)	99 (3,3)	282 (1,6)	0,2524

CONCLUSIÓN: Describimos la seguridad en la vida real con terapias dirigidas en cuatro registros BIOBADA en cinco países de América Latina, siendo comparable a la encontrada en otras cohortes. La mayoría de los EA fueron leves, siendo los eventos infecciosos los más frecuentes.

