

## Artículo original

### Seguridad de las drogas biológicas y sintéticas dirigidas utilizadas en pacientes con enfermedades reumáticas inmunomediadas. Datos del registro BIOBADASAR 3.0

#### *Safety of biological and targeted synthetic drugs in patients with immune-mediated rheumatic diseases. Data from the BIOBADASAR 3.0 registry*

Carolina A. Isnardi<sup>1</sup>, Karen Roberts<sup>1</sup>, Ida Exeni<sup>2</sup>, Mercedes De La Sota<sup>2</sup>, Enrique Soriano<sup>2</sup>, Diana Dubinsky<sup>2</sup>, Gustavo Medina<sup>2</sup>, Guillermo A. Berbotto<sup>2</sup>, Edson J. Velozo<sup>2</sup>, Silvia Papisidero<sup>2</sup>, Julieta Gamba<sup>2</sup>, Verónica Saurit<sup>2</sup>, Gustavo Citera<sup>2</sup>, Mónica Díaz<sup>2</sup>, Erika Catay<sup>2</sup>, Graciela Gómez<sup>2</sup>, Mónica Sacnun<sup>2</sup>, María S. Larroude<sup>2</sup>, Emilia Cavillon<sup>2</sup>, Anastasia Secco<sup>2</sup>, Nora Aste<sup>2</sup>, Bernardo Pons-Estel<sup>2</sup>, Mercedes A. García<sup>2</sup>, Cecilia Pisoni<sup>2</sup>, Gladys Bovea<sup>2</sup>, Liliana Morales<sup>2</sup>, Amelia Granel<sup>2</sup>, Carla Gobbi<sup>2</sup>, Verónica Savio<sup>2</sup>, Analía P. Álvarez<sup>2</sup>, Gustavo Casado<sup>2</sup>, Sidney Soares Souza<sup>2</sup>, Ingrid Petkovic<sup>2</sup>, Cecilia Castro<sup>2</sup>, Osvaldo Kerzberg<sup>2</sup>, María de los Ángeles Gallardo<sup>2</sup>, Alejandro Brigante<sup>1</sup>, María Haye Salinas<sup>1</sup>, María Agustina Alfaro<sup>1</sup>, Guillermo J. Pons-Estel<sup>1</sup>, María Celina De La Vega<sup>2,3</sup>

#### RESUMEN

<sup>1</sup> Unidad de Investigación, Sociedad Argentina de Reumatología, registro BIOBADASAR, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

<sup>2</sup> Investigador/a, registro BIOBADASAR, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

<sup>3</sup> Sociedad Argentina de Reumatología, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

**Introducción:** conocer la seguridad de las drogas actualmente disponibles para el tratamiento de las enfermedades reumáticas es muy importante al momento de tomar decisiones terapéuticas objetivas e individualizadas en la consulta médica diaria. Asimismo, datos de la vida real amplían el conocimiento revelado por los ensayos clínicos.

**Objetivos:** describir los eventos adversos (EA) reportados, estimar su frecuencia e identificar los factores relacionados con su desarrollo.

**Materiales y métodos:** se utilizaron datos BIOBADASAR, un registro voluntario y prospectivo de seguimiento de EA de tratamientos biológicos y sintéticos dirigidos en pacientes con enfermedades reumáticas inmunomediadas. Los pacientes son seguidos hasta la muerte, pérdida de seguimiento o retiro del consentimiento informado. Para este análisis se extrajeron datos recopilados hasta el 31 de enero de 2023.

**Resultados:** se incluyó un total de 6253 pacientes, los cuales aportaron 9533 ciclos de tratamiento, incluyendo 3647 (38,3%) ciclos sin drogas modificadoras de la enfermedad biológicas y sintéticas dirigidas (DME-b/sd) y 5886 (61,7%) con DME-b/sd. Dentro de estos últimos, los más utilizados fueron los inhibidores de TNF y abatacept. Se reportaron 5890 EA en un total de 2701 tratamientos (844 y 1857 sin y con DME-b/sd, respectivamente), con una incidencia de 53,9 eventos cada 1000 pacientes/año (IC 95% 51,9-55,9). La misma fue mayor en los ciclos con DME-b/sd (71,1 eventos cada 1000 pacientes/año, IC 95% 70,7-77,5 versus 33,7, IC 95% 31,5-36,1;  $p < 0,001$ ). Las infecciones, particularmente las de la vía aérea superior, fueron los EA más frecuentes en ambos grupos. El 10,9% fue serio y el 1,1% provocó la muerte del paciente. El 18,7% de los ciclos con DME-b/sd fue discontinuado a causa de un EA significativamente mayor a lo reportado en el otro grupo (11,5%;  $p < 0,001$ ). En el análisis ajustado, las DME-b/sd se asociaron a mayor riesgo de presentar al menos un EA (HR 1,82, IC 95% 1,64-1,96). De igual manera, la mayor edad, el mayor tiempo de evolución, el antecedente de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, el diagnóstico de lupus eritematoso sistémico y el uso de corticoides se asociaron a mayor riesgo de EA.

**Conclusiones:** la incidencia de EA fue significativamente superior durante los ciclos de tratamientos que incluían DME-b/sd.

**Palabras clave:** registros; terapia biológica; terapia molecular dirigida.

## ABSTRACT

**Contacto de la autora:** Carolina A. Isnardi  
E-mail: carolina.isnardi@reumatologia.org.ar

Fecha de trabajo recibido: 13/03/23

Fecha de trabajo aceptado: 24/04/23

**Conflictos de interés:** los autores declaran que no presentan conflictos de interés.

**Key words:** registries; biological therapy; molecular targeted therapy.

**Introduction:** knowing the efficacy and safety of the drugs currently available for the treatment of rheumatic diseases is very important when making objective and individualized therapeutic decisions in daily medical consultation. Likewise, real-life data extends the knowledge revealed by clinical trials.

**Objectives:** to describe the reported adverse events (AEs), estimate their frequency and identify factors associated to them.

**Materials and methods:** BIOBADASAR data were used, which is a voluntary, prospective follow-up registry of AEs of biological and synthetic treatments in patients with immune-mediated rheumatic diseases. Patients are followed until death, loss of follow-up, or withdrawal of informed consent. To carry out this analysis, the data collected up to January 31, 2023 was extracted.

**Results:** a total of 6253 patients were included, who contributed with 9533 treatment periods, including 3647 (38.3%) periods without b/ts-DMARDs and 5886 (61.7%) with b/ts-DMARDs. Among the latter, the most used were TNF inhibitors and abatacept. A total of 5890 AEs were reported in a total of 2701 treatments (844 and 1857 without and with b/ts-DMARDs, respectively), with an incidence of 53.9 events per 1000 patients/year (95% CI 51.9-55.9). It was higher during the periods with b/ts-DMARDs (71.1 events per 1000 patients/year, 95% CI 70.7-77.5 vs 33.7, 95% CI 31.5-36.1,  $p < 0.001$ ). Infections, particularly those of the upper respiratory tract, were the most frequent AEs in both groups. 10.9% were severe and 1.1% were associated with the death of the patient. 18.7% of the periods with b/ts-DMARDs were discontinued due to an AE, significantly higher than that reported in the other group (11.5%;  $p < 0.001$ ). In the adjusted analysis, b/ts-DMARDs were associated with a higher risk of presenting at least one AE (HR 1.82, 95% CI 1.64-1.96). Similarly, older age, longer evolution time, history of chronic obstructive pulmonary disease, diagnosis of systemic lupus erythematosus, and use of corticosteroids were associated with a higher risk of AE.

**Conclusions:** the incidence of AEs was significantly higher during those treatment periods that included DME-b/sd.

## INTRODUCCIÓN

El tratamiento de las principales enfermedades reumáticas se ha modificado sustancialmente en los últimos 20 años. La profundización de los conocimientos acerca de la fisiopatogenia de las enfermedades, el diagnóstico temprano, la aplicación de objetivos claros y en busca de la remisión, y el desarrollo de nuevas terapias han mejorado el pronóstico de los pacientes<sup>1-3</sup>.

Actualmente contamos con una amplia variedad de drogas, incluyendo las modificadoras de la enfermedad (DME) biológicas (-b), pequeñas moléculas y sus biosimilares y genéricos, respectivamente. Todas han sido aprobadas por las agencias reguladoras locales e internacionales. Sin embargo, los pacientes incluidos en ensayos clínicos son estrictamente seleccionados y vigilados, y no reflejan las características generales de la población habitualmente evaluada en la práctica diaria, así como tampoco se tienen en cuenta los problemas de acceso a la medicación y las preferencias de los pacientes.

Por este motivo es tan valiosa la información proveniente de registros de la vida real<sup>4</sup>.

Sabemos que nuestra población difiere íntegramente de la europea o estadounidense, tanto en aspectos genéticos como culturales y, por lo tanto, la respuesta al tratamiento y la seguridad de estas drogas no necesariamente son comparables entre los pacientes de diferentes orígenes. Si bien en la actualidad Argentina ha aumentado su representación en estudios pivotaes, es fundamental evaluar la seguridad de las drogas luego de su aprobación en el contexto de escenarios locales de la vida real<sup>5-7</sup>.

Conocer la eficacia y seguridad a largo plazo de las drogas disponibles teniendo en cuenta sus comorbilidades, fallas terapéuticas, preferencias y características clínicas, todo esto englobado en un escenario real, se convierte en una herramienta fundamental al momento de tomar decisiones terapéuticas objetivas e individualizadas en la consulta médica diaria. En este contexto, la Sociedad Argentina de Reu-

matología (SAR) se incorporó al programa BIOBADAMERICA (Registro Panamericano de Acontecimientos Adversos de Terapias Biológicas en Enfermedades Reumáticas) propulsado por la Sociedad Española de Reumatología y la Liga Panamericana de Asociaciones de Reumatología (PANLAR)<sup>8</sup>, y desarrolló en 2010 el Registro Argentino de Acontecimientos Adversos de Terapias Biológicas en Enfermedades Reumáticas, BIOBADASAR<sup>9</sup>. El objetivo original del mismo fue identificar los principales eventos adversos (EA) que surjan del tratamiento crónico con DME-b y pequeñas moléculas en pacientes argentinos.

Los objetivos de este trabajo fueron describir los EA reportados, estimar su frecuencia e identificar los factores relacionados con su desarrollo.

## MATERIALES Y MÉTODOS

### *Registro BIOBADASAR. Diseño del estudio*

El registro BIOBADASAR se describió previamente<sup>8-9</sup>. De manera abreviada, es un registro voluntario, prospectivo, de seguimiento de acontecimientos adversos y seguridad de tratamientos biológicos y sintéticos dirigidos en pacientes con enfermedades reumatológicas inmunomediadas. Actualmente se cuenta con datos de 56 centros públicos y privados de 13 provincias argentinas, de los cuales 38 trabajan activamente en el proyecto. Los investigadores obtienen los datos por revisión de historias clínicas y los pacientes son seguidos hasta la muerte, pérdida de seguimiento o retiro del consentimiento informado.

Para este análisis se extrajeron datos recopilados hasta el 31 de enero de 2023.

### *Población y variables de estudio*

Se incluyeron pacientes  $\geq 18$  años de edad, con diagnóstico de enfermedades reumáticas inflamatorias tratados con DMEs-b (originales y biosimilares) o pequeñas moléculas (originales o genéricas). A este grupo se lo identificó como "pacientes expuestos". Simultáneamente, se formó un grupo de pacientes apareado por diagnóstico, edad y sexo, tratado con DMEs convencionales, que se clasificó como "controles". Cada uno de los pacientes aportó uno o más ciclos de tratamiento.

Basalmente se consignaron datos demográficos, de diagnóstico y su fecha, y comorbilidades al momento del inicio del tratamiento. Se registraron la fecha de inicio del tratamiento, droga,

dosis, vía de administración y marca comercial utilizada, y actividad de la enfermedad al momento del corte del presente análisis. En cada visita anual se evaluó la actividad de la enfermedad. En caso de suspensión del fármaco, se consignaron la fecha y causa de la misma, utilizando las siguientes categorías: inefectividad, desarrollo de EA, embarazo no planificado, remisión, pérdida de seguimiento, otro o desconocido.

Se recolectó información acerca del desarrollo de los EA, definidos como aquellos acontecimientos perjudiciales para la salud del paciente que se hayan producido durante el tratamiento con la DME (convencional, biológica innovadora, biosimilar o sintética dirigida original o genérica). Los mismos se clasificaron según el *Superior Order Classification* (SOC) de MedDRA. Para evaluar la causalidad entre el EA y el tratamiento se utilizó el algoritmo de Naranjo<sup>10</sup>. En caso de presencia de un EA, se consignaron la fecha, descripción y gravedad del mismo, entendiendo por EA serio (EAS) aquel que desencadene la muerte, amenace la vida, demande hospitalización o la prolongue, produzca invalidez o incapacidad permanente, o se asocie a una anomalía o malformación congénita.

### *Aspectos éticos*

Este estudio lo aprobó un comité de ética independiente (Comité de Ética Dr. Claude Bernard, número de aprobación 20230123.E, 23 de enero de 2023) y se realizó en concordancia con las guías de Buenas Prácticas Clínicas, el Consejo Internacional de Armonización y con los principios éticos establecidos por la Declaración de Helsinki, la ley 3301/09 y las guías del comité de ética local. Todos los pacientes fueron debidamente informados y firmaron el correspondiente consentimiento informado previamente a su inclusión. Los datos personales de los pacientes se trataron según la normativa de la ley nacional de protección de datos personales (ley 25326).

### *Análisis estadístico*

Se analizaron todos los ciclos de tratamiento de los pacientes incluidos, pudiendo cada uno aportar a más de un ciclo en ambos grupos. Los grupos se conformaron de la siguiente manera: sin DME-b/sd, esquemas terapéuticos en los cuales no se incluyen agentes biológicos o sintéticos dirigidos; con DME-b/sd, esquemas

terapéuticos en los cuales no se incluyen agentes biológicos o sintéticos dirigidos, incluyendo drogas originales, biosimilares y genéricas.

Se realizó estadística descriptiva. La distribución de las variables continuas se evaluó con diagrama de caja, inspección visual del histograma y prueba de Shapiro-Wilk, y se expresaron en medianas y primer cuartil (Q1)-tercer cuartil (Q3) o bien como medias con su correspondiente desvío estándar (DE), según la distribución de las mismas, y las categóricas, en frecuencia y porcentaje. Las primeras se compararon mediante el test T de Student o Wilcoxon, y las segundas con chi cuadrado o test exacto de Fisher, según corresponda.

La incidencia de EA se expresó en eventos cada 1000 pacientes/año y se comparó entre grupos. Se calculó el tiempo entre el inicio del tratamiento y la aparición del primer EA en ambos grupos con el fin de establecer la sobrevida libre de EA mediante curvas de sobrevida de Kaplan-Meier. La comparación entre las curvas de supervivencia se realizó con el test Log-Rank. Para establecer los factores asociados al tiempo hasta el desarrollo del primer EA, se realizaron modelos de regresión de Cox ajustándolos a las siguientes variables: edad, sexo, comorbilidades, tipo de enfermedad, tiempo de evolución de la enfermedad, uso de glucocorticoides, DME convencionales, biológicas y sintéticas dirigidas.

Para los test se utilizó un nivel de significación del 5%. Los análisis se efectuaron con el programa R versión 4.0.0 (Free Software Foundation, Inc., Boston, USA).

## RESULTADOS

Se incluyó un total de 6253 pacientes, los cuales aportaron 9533 ciclos de tratamiento, incluyendo 3647 (38,3%) ciclos sin DME-b/sd y 5886 (61,7%) con DME-b/sd. Dentro del primer grupo, los agentes más utilizados fueron los glucocorticoides (47,3%), metotrexato (74,1%) y leflunomida (27,3%), mientras en el segundo, los inhibidores de TNF (63,0%) y tofacitinib (9,5%) fueron los fármacos biológicos y sintéticos dirigidos más frecuentemente reportados, respectivamente (Tabla 1). Las enfermedades reumáticas más prevalentes en ambos grupos fueron artritis reumatoidea (78,6%), artritis psoriásica (8,4%), lupus eritematoso sistémico (2,9%) y espondiloartritis axial (2,1%), aunque las espondiloartritis fueron significativamente más frecuentes en el grupo

tratado con agentes biológicos y sintéticos dirigidos y, a la inversa, el lupus eritematoso sistémico entre aquellos pacientes que no utilizaban dichas drogas. Quienes recibieron una DME-b/sd eran significativamente más añosos y con menor frecuencia de sexo femenino. Asimismo, presentaban una enfermedad más larga al momento del inicio de la misma y mayor frecuencia de comorbilidades, a excepción de cáncer y linfoma que se observaron significativamente más frecuentemente en el grupo no expuesto a DME-b/sd (Tabla 2).

El seguimiento medio fue de 5,2 años (DE 5,2), con un total de 49461 pacientes/año. Los ciclos con DME-b/sd aportaron 24493 pacientes/año. Durante este período se reportaron 5890 EA en un total de 2701 tratamientos (844 y 1857 sin y con DME-b/sd, respectivamente), y la incidencia global de los mismos fue de 53,9 eventos cada 1000 pacientes/año (IC 95% 51,9-55,9). El 31,5% de los ciclos de tratamiento con DME-b/sd presentó al menos un EA, significativamente menor a lo observado en los ciclos sin estas drogas (23,1%;  $p < 0,001$ ). La incidencia de EA también fue mayor en este grupo (71,1 eventos cada 1000 pacientes/año, IC 95% 70,7-77,5 versus 33,7, IC 95% 31,5-36,1;  $p < 0,001$ ). El tiempo desde el inicio del tratamiento hasta el desarrollo del primer EA también fue menor durante el uso de DME-b/sd (media  $1,7 \pm 2,3$  meses versus  $3,6 \pm 5,4$  meses;  $p < 0,001$ ) y el número de EA por ciclo entre los que reportó algún EA fue mayor (media  $2,2 \pm 3,3$  versus  $2,1 \pm 2,2$ ;  $p < 0,001$ ). En el análisis univariado, la sobrevida libre de EA también fue menor en los ciclos con DME-b/sd ( $p < 0,001$ ).

Las infecciones, particularmente las de la vía aérea superior, fueron los EA más frecuentes en ambos grupos. Sin embargo, fueron más comunes durante los ciclos con DME-b/sd, al igual que los trastornos de la piel y el tejido subcutáneo, los renales y urinarios, y los respiratorios, torácicos y mediastínicos. A la inversa, las neoplasias, los trastornos de la sangre y del sistema linfático, del sistema nervioso, gastrointestinales y hepato biliares fueron significativamente más prevalentes durante los ciclos sin DME-b/sd (Tabla 3).

Si bien la mayoría de los EA fue leve o moderado, el 10,9% fue EAS y el 1,1% provocó la muerte del paciente; esto fue comparable entre grupos (Tabla 3). El 18,7% de los ciclos con DME-b/sd fue discontinuado a causa de un EA,

significativamente mayor a lo reportado en el otro grupo (11,5%;  $p < 0,001$ ). La frecuencia de al menos un EA según el uso de DME-b/sd y el tipo de droga se detallan en la Tabla 4.

Se identificaron 15 casos de tuberculosis latente y 43 de tuberculosis activa, de los cuales dos fueron identificados como tuberculosis pleurales, dos miliares, un caso ganglionar y otro anexial/peritoneal. El 25% de los casos ocurrió durante ciclos sin DME-b/sd, mientras que el 60% sucedió durante el tratamiento con inhibidores de TNF. En todos los casos los pacientes evolucionaron favorablemente.

Se reportaron 148 casos de infección por herpes zóster, cinco de ellos con extensión multidermatoma, tres oftálmicos y uno con compromiso neurológico. Uno de los casos oftálmicos provocó la ceguera permanente del paciente. El 21,1% de los mismos ocurrió durante esquemas terapéuticos que no incluían DME-b/sd. Cabe destacar que el 3,4% de los ciclos en los cuales se incluían inhibidores JAK presentó algún evento de infección por herpes zóster, teniendo la incidencia más alta de todos los medicamentos, 11,2 eventos cada 1000 pacientes/año (IC 95% 6,2-16,2). La misma fue de 6,8 eventos cada 1000 pacientes/año (IC 95% 3,5-10,2) para abatacept, 6,2 eventos cada 1000 pacientes/año (IC 95% 1,9-10,5) para rituximab, 5,0 eventos cada 1000 pacientes/año (IC 95% 1,0-9,1) para inhibidores de IL-6 y 3,2 eventos cada 1000 pacientes/año (IC 95% 2,4-4,1) para inhibidores de TNF.

Con respecto al desarrollo de neoplasias, se reportaron 254 eventos, de los cuales 144 se consideraron malignos (incidencia 2,9 eventos cada 1000 pacientes/año, IC 95% 2,4-3,4). Los más frecuentes fueron los genitourinarios (52 casos), cutáneos (33 casos), hematológicos (23 casos) y pulmonares (9 eventos). Dentro del primer grupo la localización más prevalente fue la mama (31 casos), seguida de la próstata (7 casos). Si bien la mayoría de los cánceres de piel correspondió a carcinoma basocelular (20 casos) y escamoso (2 casos), se reportaron también cuatro eventos de melanoma, dos de ellos de tipo superficial y uno se asoció a la muerte del paciente. De manera global, 14 (5,5%) de los pacientes con neoplasias fallecieron por su causa.

Finalmente, en el análisis multivariado, los ciclos con DME-b/sd se asociaron a 1,82 (IC 95% 1,64-1,96) veces más riesgo de desarrollar al menos un EA. Asimismo, presentar mayor edad y mayor tiempo de evolución de la enfermedad al inicio del ciclo de tratamiento, tener enfermedad pulmonar obstructiva crónica y lupus eritematoso sistémico, y el uso glucocorticoides demostraron tener el mismo efecto. En un segundo modelo en el que se incluyeron las DME-b/sd de manera independiente según mecanismo de acción, se identificó a los inhibidores de TNF, abatacept, rituximab original y biosimilar, inhibidores de IL-6, belimumab e inhibidores de JAK como factores de riesgo para desarrollo de al menos un EA (Tabla 5).

**Tabla 1: Drogas utilizadas durante los ciclos de tratamiento.**

	Ciclos sin DME-b/sd n=3647	Ciclos con DME-b/sd n=5886	p
<b>Glucocorticoides, n (%)</b>	1724 (47,3)	2391 (40,6)	<0,001
<b>Dosis de glucocorticoides, media (DE)</b>	7,5 (6,5)	7,2 (6,4)	0,094
<b>DME-c, n (%)</b>			
Metotrexato	2704 (74,1)	3529 (60,0)	<0,001
Leflunomida	995 (27,3)	816 (13,9)	<0,001
Antimaláricos	768 (21,1)	472 (8,0)	<0,001
Sulfasalazina	187 (5,1)	211 (3,6)	0,041
Azatioprina	72 (2,0)	70 (1,2)	<0,001
Ciclofosfamida	64 (1,8)	16 (0,3)	<0,001
Mofetil micofenolato	37 (1,0)	33 (0,6)	<0,001
Mesalazina	10 (0,3)	8 (0,1)	0,587
Ciclosporina	3 (0,1)	4 (0,1)	0,086
Tacrolimus	2 (0,1)	1 (0,0)	0,004
<b>Inhibidor de TNF original, n (%)</b>		3644 (61,1)	
Etanercept		1754 (29,8)	
Adalimumab	-	1022 (17,4)	-
Certolizumab		524 (8,9)	
Infliximab		184 (3,1)	
Golimumab		160 (2,7)	
<b>Inhibidor de TNF biosimilar, n (%)</b>		63 (1,1)	
Etanercept		27 (0,5)	
Adalimumab	-	31 (0,5)	-
Infliximab		5 (0,1)	
<b>Abatacept, n (%)</b>	-	582 (9,9)	-
<b>Rituximab original, n (%)</b>	-	420 (7,1)	-
<b>Rituximab biosimilar, n (%)</b>	-	69 (1,2)	-
<b>Inhibidores de IL-6, n (%)</b>		345 (5,9)	
Tocilizumab	-	330 (5,6)	-
Sarilumab		15 (0,3)	
<b>Inhibidores de IL-17, n (%)</b>		72 (1,2)	
Secukinumab	-	70 (1,2)	-
Ixekizumab		2 (0,0)	
<b>Belimumab, n (%)</b>	-	49 (0,8)	-
<b>Ustekinumab, n (%)</b>	-	20 (0,3)	-
<b>Inhibidores de IL-23, n (%)</b>		7 (0,1)	
Guselkumab	-	6 (0,1)	-
Risankizumab		1 (0,0)	
<b>Canakinumab, n (%)</b>	-	2 (0,0)	-
<b>Tofacitinib original, n (%)</b>	-	477 (8,1)	-
<b>Tofacitinib generico, n (%)</b>	-	84 (1,4)	-
<b>Baricitinib, n (%)</b>	-	28 (0,5)	-
<b>Upadacitinib, n (%)</b>	-	20 (0,3)	-
<b>Apremilast original, n (%)</b>	-	3 (0,1)	-

DME: droga modificadora de la enfermedad; b: biológica; sd: sintética dirigida; n: número; DE: desvío estándar; IL: interleuquina; TNF: tumor necrosis factor (factor de necrosis tumoral).

**Tabla 2: Características de los pacientes de acuerdo al ciclo de tratamiento recibido.**

	Ciclos sin DME-b/sd n=3647	Ciclos con DME-b/sd n=5886	P
<b>Sexo femenino, n (%)</b>	2999 (82,2)	4661 (79,2)	<0,001
<b>Edad al inicio del tratamiento (años), media (DE)</b>	49,2 (15,0)	52,7 (14,7)	<0,001
<b>Tiempo de evolución de la enfermedad al inicio del tratamiento, media (DE)</b>	15,3 (9,1)	19,3 (9,5)	<0,001
<b>Enfermedad reumática, n (%)</b>			
Artritis reumatoidea	2904 (79,8)	4573 (77,8)	0,923
Artritis psoriásica	234 (6,4)	566 (9,6)	<0,001
Espondiloartritis axial	26 (0,7)	178 (3,0)	<0,001
Lupus eritematoso sistémico	155 (4,3)	119 (2,0)	<0,001
Artritis idiopática juvenil	72 (2,0)	150 (2,6)	0,011
Hidrosadenitis recidivante	56 (1,5)	48 (0,8)	<0,001
Esclerosis sistémica	38 (1,0)	23 (0,4)	<0,001
Espondiloartropatía indiferenciada	22 (0,6)	47 (0,8)	0,094
Espondilitis anquilosante juvenil	20 (0,6)	30 (0,5)	0,223
Polimiositis/dermatomiositis	24 (0,7)	34 (0,6)	0,024
Fascitis eosinofílica	13 (0,4)	9 (0,2)	0,417
Otra	75 (2,1)	97 (1,7)	0,126
<b>Comorbilidades, n (%)</b>			
Hipertensión arterial	1185 (26,0)	2230 (27,3)	<0,001
Osteoporosis	492 (13,5)	922 (15,7)	<0,001
Hipercolesterolemia	434 (11,9)	847 (14,4)	<0,001
Diabetes mellitus	267 (5,9)	583 (7,2)	<0,001
Cáncer	146 (3,2)	168 (2,1)	<0,001
EPOC	76 (2,1)	139 (2,4)	<0,001
Insuficiencia renal	30 (0,8)	55 (0,9)	<0,001
Insuficiencia cardíaca	16 (0,4)	61 (1,0)	0,072
Linfoma	10 (0,3)	9 (0,2)	<0,001

DME: droga modificadora de la enfermedad; b: biológica; sd: sintética dirigida; n: número; DE: desvío estándar; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

**Tabla 3: Eventos adversos más frecuentes reportados durante los diferentes ciclos de tratamiento.**

Tipos de EA según SOC n (%)	Ciclos sin DME-b/sd n=1762	Ciclos con DME-b/sd n=4128	P
Circunstancias sociales	4 (0,2)	9 (0,2)	1,000
Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales	13 (0,7)	21 (0,5)	0,382
Exploraciones complementarias	54 (3,0)	97 (2,4)	0,134
Infecciones e infestaciones	619 (35,1)	1699 (41,2)	<0,001
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	82 (4,7)	232 (5,6)	0,148
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas	88 (5,0)	142 (3,4)	0,006
Procedimientos médicos y quirúrgicos	78 (4,4)	183 (4,4)	1,000
Trastornos cardíacos	41 (2,3)	114 (2,8)	0,387
Trastornos congénitos, familiares y genéticos	6 (0,3)	10 (0,2)	0,585
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	75 (4,3)	287 (7,0)	<0,001
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	95 (5,4)	135 (3,3)	<0,001
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	18 (1,0)	29 (0,7)	0,271
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	46 (2,6)	109 (2,6)	1,000
Trastornos del oído y del laberinto	12 (0,7)	20 (0,5)	0,456
Trastornos del sistema inmunológico	14 (0,8)	47 (1,1)	0,292
Trastornos del sistema nervioso	85 (4,8)	148 (3,6)	0,031
Trastornos endocrinos	4 (0,2)	4 (0,1)	0,251
Trastornos gastrointestinales	148 (8,4)	208 (5,0)	<0,001

**Tabla 3: Eventos adversos más frecuentes reportados durante los diferentes ciclos de tratamiento.**

Tipos de EA según SOC n (%)	Ciclos sin DME-b/sd n=1762	Ciclos con DME-b/sd n=4128	p
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	13 (0,7)	35 (0,8)	0,786
Trastornos hepatobiliares	67 (3,8)	53 (1,3)	<0,001
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	48 (2,7)	152 (3,7)	0,075
Trastornos oculares	43 (2,4)	87 (2,1)	0,484
Trastornos psiquiátricos	8 (0,5)	35 (0,8)	0,145
Trastornos renales y urinarios	14 (0,8)	66 (1,6)	0,020
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	42 (2,4)	140 (3,4)	0,049
Trastornos vasculares	45 (2,6)	66 (1,6)	0,018
Severidad del EA, n (%)			
No severo	1524 (87,1)	3639 (88,3)	0,213
Severo	210 (12,0)	434 (10,5)	
Mortal	16 (0,9)	46 (1,1)	
Desconocido	12 (0,7)	9 (0,2)	

DME: droga modificadora de la enfermedad; b: biológica; sd: sintética dirigida; n: número; SOC: Superior Order Classification; EA: evento adverso.

**Tabla 4: Frecuencia de al menos un evento adverso según ciclo de tratamiento.**

	Con EA n=2701		Sin EA n=6832		Total n=9533
	n	%	n	%	
Sin DME-b/sd, n (%)	844	23,1	2803	76,9	3647
Con DME-b/sd, n (%)					
<b>Inhibidor de TNF original, n (%)</b>					
Etanercept	593	33,8	1161	66,2	1754
Adalimumab	321	31,4	701	68,6	1022
Certolizumab	140	26,7	384	73,3	524
Infliximab	69	37,5	115	62,5	184
Golimumab	40	25,0	120	75,0	160
<b>Inhibidor de TNF biosimilar, n (%)</b>					
Etanercept	2	7,4	25	92,6	27
Adalimumab	4	12,9	27	87,1	31
Infliximab	3	60,0	2	40,0	5
<b>Abatacept, n (%)</b>	176	30,2	406	69,8	582
<b>Rituximab original, n (%)</b>	168	40,0	252	60,0	420
<b>Rituximab biosimilar, n (%)</b>	17	24,6	52	75,4	69
<b>Inhibidores de IL-6, n (%)</b>					
Tocilizumab	113	34,2	217	65,8	330
Sarilumab	2	13,3	13	86,7	15
<b>Inhibidores de IL-17, n (%)</b>					
Secukinumab	20	28,6	50	71,4	70
Ixekizumab	2	100,0	0	-	2
<b>Belimumab, n (%)</b>	42	85,7	7	14,3	49
<b>Ustekinumab, n (%)</b>	11	55,0	9	45,0	20
<b>Inhibidores de IL-23, n (%)</b>					

**Tabla 4: Frecuencia de al menos un evento adverso según ciclo de tratamiento.**

	Con EA n=2701		Sin EA n=6832		Total
	n	%	n	%	n=9533
Guselkumab	0	-	6	100,0	6
Risankizumab	0	-	1	100,0	1
<b>Canakinumab, n (%)</b>	1	50,0	1	50,0	2
<b>Tofacitinib original, n (%)</b>	318	66,7	159	33,3	477
<b>Tofacitinib generico, n (%)</b>	29	34,5	55	65,5	84
<b>Baricitinib, n (%)</b>	16	57,1	12	42,9	28
<b>Upadacitinib, n (%)</b>	5	25,0	15	75,0	20
<b>Apremilast original, n (%)</b>	2	66,7	1	33,3	3

DME: droga modificadora de la enfermedad; b: biológica; sd: sintética dirigida; n: número; IL: interleuquina; EA: evento adverso; TNF: tumor necrosis factor (factor de necrosis tumoral).

**Tabla 5: Factores asociados al desarrollo de al menos un evento adverso.**

	Análisis univariado			Análisis multivariado					
				Modelo 1			Modelo 2		
	HR	IC 95%	p	HR	IC 95%	p	HR	IC 95%	p
Sexo femenino	1,09	0,99 - 1,21	0,068						
Edad al inicio del ciclo de tratamiento	1,01	1,01 - 1,02	<0,001	1,01	1,01 - 1,02	<0,001	1,01	1,01 - 1,02	<0,001
Tiempo de evolución de la enfermedad al inicio del tratamiento	1,01	1,01 - 1,02	<0,001	1,01	1,00 - 1,01	0,004	1,01	1,00 - 1,01	0,002
<b>Comorbilidades</b>									
Hipertensión arterial	1,21	1,17 - 1,35	<0,001						
Diabetes mellitus	1,11	0,96 - 1,29	0,2						
Cáncer	1,35	1,08 - 1,68	0,008						
Linfoma	1,10	0,52 - 2,32	0,8						
Hipercolesterolemia	1,16	1,05 - 1,29	0,005						
Insuficiencia renal	1,47	1,06 - 2,05	0,021						
Insuficiencia cardíaca	1,92	1,35 - 2,72	<0,001						
Osteoporosis	1,31	1,19 - 1,45	<0,001						
EPOC	1,86	1,51 - 2,28	<0,001	1,56	1,25 - 1,94	<0,001	1,58	1,27 - 1,97	<0,001
<b>Drogas</b>									
Dosis de glucocorticoides (ref., 0 mg/día)									
1-9 mg/día	1,36	1,25 - 1,48	<0,001	1,43	1,31 - 1,56	<0,001			
≥10 mg/día	1,28	1,09 - 1,50	0,003	1,39	1,18 - 1,64	<0,001			
Metotrexato	0,77	0,71 - 0,83	<0,001						
Leflunomida	0,93	0,84 - 1,02	0,13						

**Tabla 5: Factores asociados al desarrollo de al menos un evento adverso.**

	Análisis univariado			Análisis multivariado					
	HR	IC 95%	p	Modelo 1			Modelo 2		
				HR	IC 95%	p	HR	IC 95%	p
Sulfasalazina	0,88	0,72 - 1,07	0,2						
Azatioprina	1,75	1,37 - 2,24	<0,001						
Antimaláricos	1,03	0,93 - 1,15	0,5						
Mesalazina	0,57	0,18 - 1,77	0,3						
Ciclofosfamida	1,88	1,33 - 2,67	<0,001						
Ciclosporina	2,94	1,10 - 7,85	0,031						
Mofetil micofenolato	1,68	1,16 - 2,44	0,006						
DME-b/sd (ref., sin DME-b/sd)	1,85	1,72 - 2,04	<0,001	1,82	1,64 - 1,96	<0,001	-	-	-
Inhibidores de TNF bo	1,34	1,24 - 1,45	<0,001	-	-	-	1,73	1,57 - 1,90	<0,001
Inhibidores de TNF bs	0,74	0,38 - 1,42	0,4	-	-	-			
Abatacept	1,23	1,06 - 1,43	0,008	-	-	-	1,59	1,33 - 1,89	<0,001
Rituximab bo	1,90	1,63 - 2,23	<0,001	-	-	-	2,13	1,78 - 2,55	<0,001
Rituximab bs	1,84	1,14 - 2,97	0,012	-	-	-	2,20	1,35 - 3,59	0,002
Inhibidores de IL-6	1,46	1,21 - 1,76	<0,001	-	-	-	2,06	1,67 - 2,53	<0,001
Inhibidores de IL-12/23, IL-23, IL-17	1,23	0,85 - 1,78	0,300	-	-	-			
Belimumab	1,94	1,27 - 2,95	0,002	-	-	-	2,05	1,26 - 3,34	0,004
Inhibidores JAK original	1,24	1,05 - 1,47	0,013	-	-	-	1,64	1,37 - 1,97	<0,001
Inhibidores JAK genérico	1,16	0,70 - 1,92	0,600	-	-	-			
<b>Enfermedad reumática</b>									
Artritis idiopática juvenil	0,64	0,48 - 0,85	0,002						
Artritis psoriásica	0,96	0,83 - 1,10	0,500						
Artritis reumatoidea	0,94	0,86 - 1,03	0,200						
Esclerodermia	1,21	0,76 - 1,93	0,4						
Espondilitis anquilosante	0,99	0,76 - 1,28	>0,9						
Espondilitis anquilosante juvenil	1,34	0,83 - 2,16	0,2						
Espondiloartropatía indiferenciada	0,78	0,46 - 1,32	0,4						
Fascitis eosinofílica	0,72	0,30 - 1,72	0,5						
Hidrosadenitis recidivante	1,82	1,32 - 2,52	<0,001				1,98	1,41 - 2,79	<0,001
Lupus eritematoso sistémico	1,55	1,29 - 1,87	<0,001	1,99	1,62 - 2,44	<0,001	1,85	1,47 - 2,34	<0,001
Otra	1,15	0,87 - 1,51	0,3						
Miositis inflamatoria	0,99	0,60 - 1,64	>0,9						

\*Se excluyeron los grupos inhibidores de IL-1 y apremilast del modelo 2 del análisis multivariado debido al pequeño número de pacientes incluidos, 2 y 3 ciclos, respectivamente.

HR: hazard ratio; IC: intervalo de confianza; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; ref.: referencia; mg: miligramos; DME: drogas modificadoras de la enfermedad; b: biológicas; sd: sintéticas dirigidas; TNF: tumor necrosis factor (factor de necrosis tumoral); bo: biooriginal; bs: biosimilar; IL: interleuquina; JAK: janus kinase.

## DISCUSIÓN

En este reporte del registro nacional BIOBADASAR se evaluó la seguridad de los agentes biológicos innovadores y biosimilares, y sintéticos dirigidos originales y genéricos utilizados por pacientes de la vida real de hospitales públicos y privados de Argentina. Se observó una incidencia global de EA de 184,4 eventos cada 1000 pacientes/año que fue significativamente mayor durante aquellos ciclos de tratamientos que incluían agentes biológicos y sintéticos dirigidos. Los EA mayormente reportados en ambos grupos fueron las infecciones. Mientras las infecciones, los trastornos cutáneos, de las vías urinarias y pulmonares fueron más frecuentes durante los ciclos con DME-b/sd, las neoplasias, los trastornos hematológicos, del sistema nervioso central, gastrointestinales y hepatobiliares fueron significativamente más prevalentes durante los ciclos sin DME-b/sd.

Cabe destacar la importante cantidad de pacientes reclutados con datos de más de 9 mil ciclos de tratamiento con amplia representatividad de las patologías reumáticas inmunomediadas que se presentan habitualmente en la práctica diaria y de los fármacos actualmente disponibles en nuestro país. Con respecto a este punto, en este nuevo reporte de BIOBADASAR se incluyeron datos de 216 ciclos de tratamiento de nueve biosimilares (tres de adalimumab, dos de etanercept, dos de infliximab y dos de rituximab) y cuatro genéricos de tofacitinib. Desde nuestro conocimiento, este es el primer trabajo que incluye un número tan grande de este tipo de drogas en nuestro país<sup>11</sup>.

Como se mencionó previamente, los pacientes que recibían ciclos de tratamiento que incluían DME-b/sd, presentaron mayor frecuencia y número de EA, y menor tiempo hasta el desarrollo de los mismos. Esto fue similar a lo observado en otros registros iberoamericanos, en los cuales, al igual que en nuestro caso, las infecciones, particularmente las de la vía aérea superior fueron las más frecuentemente reportadas<sup>12-15</sup>. Ciertos EA, incluyendo los trastornos gastrointestinales, hepatobiliares y neurológicos, fueron más prevalentes durante los ciclos de tratamientos sin DME-b/sd, situación que se observa habitualmente en la práctica diaria con el uso de agentes convencionales como el metotrexato o la leflunomida, que se incluyeron en más del 80% de los ciclos analizados.

En el análisis multivariado, los ciclos que incluían alguna droga biológica y sintética dirigida se asociaron con la presencia de al menos un EA. Además, los inhibidores de TNF, abatacept, rituximab original y biosimilar, inhibidores de IL-6, belimumab e inhibidores de JAK presentaron esta asociación de manera independiente. Asimismo, se identificaron otros factores, incluyendo la mayor edad y el mayor tiempo de evolución al inicio del tratamiento, el diagnóstico de enfermedad pulmonar obstructiva crónica y de lupus eritematoso sistémico, y el uso de glucocorticoides. En este sentido, y en relación a las guías de práctica clínica vigentes, sabemos que los pacientes que inician DME-b/sd son quienes presentan enfermedad más severa, y probablemente con mayor carga. Por esta razón reciben mayores dosis de glucocorticoides durante la evolución e incluso suelen tener comorbilidades con mayor frecuencia producto de la enfermedad y las drogas recibidas como esteroides y AINEs. En función de la secuencia de uso recomendada de las diferentes drogas convencionales, biológicas y sintéticas dirigidas, y de las dificultades en el acceso a medicamentos de alto costo en nuestro país, el inicio de los ciclos con DME-b/sd ocurre en pacientes de mayor edad y tiempo de evolución. Todos estos factores fueron significativamente más frecuentes en los ciclos de tratamiento con DME-b/sd y, a su vez, se asociaron independientemente con el desarrollo de EA en el análisis ajustado. Cabe destacar que la introducción reciente de algunos fármacos -como los inhibidores de IL-23, biosimilares y genéricos- muestran cortos períodos de exposición a los mismos. Esto podría explicar la menor frecuencia de EA, particularmente de aquellos más raros y los que suelen aparecer durante mayor tiempo de seguimiento como las neoplasias.

En este registro se reportó un total 58 casos de tuberculosis durante el período de seguimiento, tres de ellos de tipo diseminado; el 60% ocurrió durante ciclos de tratamiento con inhibidores de TNF. Se demostró que estas drogas interfieren en la respuesta inmune antituberculosa<sup>16</sup> y por lo tanto es importante realizar pruebas de tamizaje antes del inicio de las mismas y estar atentos ante posibles eventos de infección durante su aplicación, particularmente en Argentina, país endémico de *Mycobacterium tuberculosis*<sup>17,18</sup>. En el registro nacional de Brasil

(BIOBADABRASIL), otro país endémico para esta micobacteria, se detectó infección en 6,8% de los ciclos<sup>19</sup>.

Por otro lado, cabe destacar la mayor prevalencia de casos de herpes zóster durante los ciclos de tratamiento que incluían inhibidores de JAK. Esta asociación se reportó previamente<sup>20</sup>. Datos recabados de los ensayos clínicos de tofacitinib demostraron que la incidencia de herpes zóster en pacientes con artritis reumatoidea fue de 4,5 eventos cada 100 pacientes/año (IC 95% 3,67-5,5), y fue mayor en quienes recibían tofacitinib 10 mg cada 12 horas, tratamiento combinado con DME convencionales y glucocorticoides<sup>21</sup>. Datos provenientes de registros de la vida real demuestran que el riesgo de desarrollar este tipo de infección es entre 2-4 veces mayor en quienes reciben inhibidores JAK en comparación con inhibidores de TNF<sup>22-24</sup>.

Respecto de los eventos por infección por SARS-CoV-2, cabe remarcar que representaron una tasa de mortalidad comparable a lo reportado por el registro argentino SAR-COVID, en el cual fue de 4,4%<sup>25</sup>. Incluso la mayoría de los pacientes que falleció estaba recibiendo glucocorticoides y uno de ellos, rituximab, drogas que se han asociado a peor pronóstico de la infección, tanto a nivel local como a partir de los datos del COVID-19 *Global Rheumatology Alliance*<sup>25,26</sup>.

Otros EA de interés son las neoplasias. En este caso se reportaron 144 neoplasias malignas, las más frecuentes en mama, cutáneas, hematológicas y pulmonares. Solo dos se asociaron de manera probable con el tratamiento. Una distribución similar se observó en el registro BIOBADASER, aunque en este caso, el cáncer de piel no melanoma fue el más frecuente, seguido por el de mama y pulmón<sup>27</sup>.

Nuestro estudio tiene fortalezas y limitaciones. En primera instancia, es el registro más grande de pacientes de la vida real tratados con agentes biológicos y sintéticos dirigidos de nuestro país, con más de 9 mil ciclos de tratamiento analizados. Su diseño prospectivo favorece la recolección de datos de seguridad. En este reporte se observó la representatividad de las enfermedades reumáticas inmunomediadas habitualmente presentes en la práctica diaria, así como también la inclusión de fármacos biosimilares y genéricos actualmente disponibles en Argentina. Sin embargo, cabe aclarar que este registro es voluntario y que no todas las

provincias argentinas están presentes, aunque sí lo están todas las filiales de la SAR. Esta distribución coincide con las regiones con mayor población, incluyendo la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Gran Buenos Aires, Córdoba, Santa Fe, Entre Ríos, Mendoza y Tucumán<sup>28</sup>. Lamentablemente no se tuvieron en cuenta otros datos que podrían explicar la diferencia en la incidencia de EA entre los grupos, como la actividad de la enfermedad y la discapacidad funcional. Tampoco contamos con datos de vacunación, factor que podría tener algún grado de efecto sobre los resultados. Asimismo, no se realizó un subanálisis entre los pacientes con biológicos o drogas sintéticas que estaban sin medicamentos tradicionales para estimar su efecto en forma exclusiva en los EA. Por otro lado, la reciente introducción de algunos fármacos condiciona el número y la duración de los períodos de exposición a los mismos, pudiendo explicar la menor frecuencia de EA en estos grupos. En este sentido, continuaremos con la vigilancia en términos de seguridad a través del registro BIOBADASAR y se realizarán nuevos reportes en el futuro.

## CONCLUSIONES

En este reporte de BIOBADASAR se identificó una incidencia de EA de 53,9 eventos cada 1000 pacientes/año, que fue significativamente superior durante aquellos ciclos de tratamientos que incluían DME-b/sd. Al ajustar por factores confundidores, estas drogas se asociaron a 1,8 veces más riesgo de EA. Otros factores de riesgo fueron la mayor edad, el mayor tiempo de evolución de la enfermedad, el antecedente de enfermedad pulmonar obstructiva crónica y de lupus eritematoso sistémico, y el uso de glucocorticoides.

## AGRADECIMIENTOS

La Sociedad Argentina de Reumatología y el grupo de coordinación del registro BIOBADASAR agradecen a todos los investigadores y centros que participaron y participan activamente, así como también a los pacientes involucrados.

## FINANCIAMIENTO

El registro BIOBADASAR fue desarrollado por la Sociedad Argentina de Reumatología. Recibió subsidios irrestrictos de Pfizer, el cual no intervino en el diseño, recolección y análisis de datos, ni en la redacción del manuscrito.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Aletaha D, Maa JF, Chen S, Park SH, Nicholls D, Florentinus S, et al. Effect of disease duration and prior disease-modifying antirheumatic drug use on treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2019;78(12):1609-1615.
2. 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(1):3-15.
3. Smolen JS, Aletaha D, Koeller M, Weisman MH, Emery P. New therapies for treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet* 2007;370(9602):1861-74.
4. 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.
5. Misra DP, Agarwal V. Real-world evidence in rheumatic diseases: relevance and lessons learnt. *Rheumatol Int* 2019;39(3):403-416.
6. Hyrich KL, Zink A. What can rheumatology expect from real-world data? *Rheumatology (Oxford)* 2020;59(1):12-13.
7. De la Vega M, da Silveira de Carvalho HM, Ventura-Ríos L, Goycochea-Robles MV, Casado GC. The importance of rheumatology biologic registries in Latin America. *Rheumatol Int* 2013;33(4):827-35.
8. 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 Exp Rheumatol* 2014;32(5 Suppl 85):S-163-7.
9. De la Vega M, Casado G, Citera G, Soriano E, Venarotti H, Saurit V, et al. Primer reporte de eventos adversos de tratamientos biológicos en Argentina. Informe de Registro BIOBADASAR. *Rev Arg Reumatol* 2011;22(4):40-54.
10. 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(2):239-45.
11. Gómez G, Pons-Estel G, Citera G, Soriano E, Saurit V, Benavidez F, et al. Sexto reporte de eventos adversos con tratamientos biológicos en Argentina. Informe del registro BIOBADASAR. *Rev Arg Reumatol* 2019;30(1):4-9.
12. Tilton DC. BiobadaBrasil: Brazilian biologic registry. *Rev Bras Reumatol* 2011;51(2):111-2.
13. Tilton 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(2):152-60.
14. de Abreu P, Ávila-Pedretti G, Morel Z, Acosta MI, Cabrera-Villalba S, Melgarejo P, et al. Safety and survival associated with biologic therapies: first report of the Biobadaguay on the Paraguayan-Uruguayan Registry of Adverse Events with Biologic Therapies. *Reumatol Clin (Engl Ed)* 2020;16(5 Pt 2):396-404.
15. Rodríguez-Lozano C. Seguridad de las terapias biológicas: nuevos datos de BIOBADASER. *Reumatol Clin* 2011;6S3:S1-6.
16. Harris J, Keane J. How tumor necrosis factor blockers interfere with tuberculosis immunity. *Clin Exp Immunol* 2010;161(1):1-9.
17. Actualización de las guías de práctica clínica en el tratamiento de la artritis reumatoidea. Capítulo 8: Agentes biológicos antifactor de necrosis tumoral alfa. *Rev Arg Reumatol* 2013;196-7.
18. Carmona L, Gómez-Reino JJ, Rodríguez-Valverde V, Montero D, Pascual-Gómez E, Mola EM, et al. Effectiveness of recommendations to prevent reactivation of latent tuberculosis infection in patients treated with tumor necrosis factor antagonists. *Arthritis Rheum* 2005;52(6):1766-72.
19. Chaer FGG, de Lucena Valim JM, Reis RC, Klautau GB, de Souza BDB. Use of biologic agents and risk of tuberculosis in Brazil, a tuberculosis high-burden country. *Drugs Context* 2020;9:212598.
20. Sunzini F, McInnes I, Siebert S. JAK inhibitors and infectious risk: focus on herpes zoster. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2020;12:1759720X20936059.
21. Kivitz AJ, Cohen S, Keystone E, van Vollenhoven RF, Haroui B, Kaine J, et al. A pooled analysis of the safety of tofacitinib as monotherapy or in combination with background conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs in a Phase 3 rheumatoid arthritis population. *Semin Arthritis Rheum* 2018;48(3):406-415.
22. 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;ard-2022-223762.
23. Singer D, Thompson-Leduc P, Poston S, Gupta D, Cheng WY, Ma S, Devine F, Duh MS, Curtis JR. Incidence of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis in the United States: a retrospective cohort study. *J Rheumatol* 2023;jrheum.220986.
24. Curtis JR, Xie F, Yun H, Bernatsky S, Winthrop KL. Real-world comparative risks of herpes virus infections in tofacitinib and biologic-treated patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2016;75(10):1843-7.
25. Isnardi CA, Roberts K, Saurit V, Petkovic I, Báez RM, Quintana R, et al. Sociodemographic and clinical factors associated with poor COVID-19 outcomes in patients with rheumatic diseases: data from the SAR-COVID Registry. *Clin Rheumatol* 2023;42(2):563-578.
26. Strangfeld A, Schäfer M, Gianfrancesco MA, et al. Factors associated with COVID-19-related death in people with rheumatic diseases: results from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry. *Ann Rheum Dis* 2021;80(7):930-942.
27. 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.
28. Instituto Nacional de Estadística y Censos de la República Argentina (INDEC). Resultados provisionales del CENSO Argentina 2022. Acceso: 7/3/23. Disponible en: [https://censo.gov.ar/wp-content/uploads/2023/02/cnphv2022\\_resultados\\_provisionales.pdf](https://censo.gov.ar/wp-content/uploads/2023/02/cnphv2022_resultados_provisionales.pdf).