

# Primer reporte de eventos adversos de tratamientos biológicos en Argentina. Informe de Registro BIOBADASAR

M. de la Vega, G. Casado, G. Citera, E. Soriano, H. Venarotti, V. Saurit, A. Quinteros, A. Capuccio, C. Gobbi, G. Gomez, E. Mussano, D. Dubinsky, I. Exeni, O. Rillo, M. de la Sota, C. Battagliotti, G. Grosso, B. Pons-Estel, A. Bertoli, A. Babini, S. Paira, M. Apaz, M. Larroudé, E. Lucero, E. Scheines, G. Seleme, A. Eimon, A. Alvarez, S. Agüero, V. Bellomio, J. Barreira, F. Risueño, L. Martinez, N. Garrone

BIOBADASAR. Sociedad Argentina de Reumatología

## Resumen

**Introducción:** En la actualidad existe gran cantidad de pacientes sometidos a tratamiento con agentes biológicos en enfermedades reumatológicas y se desconocen los efectos adversos predominantes, así como la eficacia y tasa de discontinuación de nuestros pacientes en dichos tratamientos.

**Objetivo:** Comunicar los primeros resultados de BIOBADASAR, Registro Argentino de Acontecimientos Adversos ocasionados por el Uso de Agentes Biológicos en Reumatología.

**Métodos:** Participan del registro 56 centros de Reumatología de Argentina. Se requiere el ingreso de un paciente no tratado con agentes biológicos por cada paciente expuesto ingresado en el registro. Datos desde el 1 de agosto de 2010 hasta 1 abril 2011. Las variables categóricas se calcularon con chi cuadrado y las continuas con T student. Se calcularon porcentajes de incidencia y por persona/año.

**Resultados:** Se incorporaron 966 pacientes (1132 tratamientos). Mujeres 763 (79%) y hombres 203 (21%). La edad media fue 52 años (3-88); 543 pacientes (56%) fueron tratados con agentes biológicos (casos) y 423 (44%) fueron no tratados con agentes biológicos (controles). 786 pacientes tenían artritis reumatoidea (81,4%) y 79 artritis psoriásica (8,2%), entre otros diagnósticos. La media de tiempo de evolución de enfermedad fue 11 años para los casos y 8,25 años para los controles. El fármaco biológico más utilizado fue el etanercept con 348 tratamientos (50%) y una supervivencia al tratamiento en años cuya media fue 2,90 seguido por el adalimumab con 158 tratamientos (22,7%) y una supervivencia al tratamiento en años cuya media fue 2,15. La causa más frecuente de interrupción de tratamiento en los casos fue ineficacia (42,1%) seguido por eventos adversos (32%). El evento adverso más frecuente fue infecciones (49,4%) seguido por trastornos de piel (12,1%). Dentro de las infecciones, la neumonía apareció en el 8,2%, herpes zoster en 4,8% y celulitis en 4,3%. Hubo 2 casos de TBC en el grupo biológicos. Todos estos eventos tuvieron diferencia significativa con respecto a los controles. Con respecto a las neoplasias hubo 4 en el grupo control (9,3%) y 7 en los casos (3,7%).

**Conclusiones:** Este es el primer reporte del BIOBADASAR exponiendo la realidad del tratamiento con biológicos en Argentina, país con características propias en cuanto a prevalencia de enfermedades endémicas y sin conocimiento, hasta el momento, del efecto de dichos fármacos en los pacientes.

## Correspondencia

E-mail: mainadelavega@yahoo.com.ar

## Summary

**Background:** Adverse Events Registry for biologics agents is such a relevant vigilance for the use of these drugs. The objective of this article is: To Communicate early results of BIOBADASAR, Argentine Registry of Adverse Events (AE) caused by the use of biological agents in Rheumatology. This Register was born from an agreement with the Pan-American League of Rheumatology, PANLAR, and the Spanish Society of Rheumatology Register BIOBADASAR.

**Methods:** Fifty six sites from Argentine participate in the registry. It requires the entry of a control patient, not treated with biological agents (biologics group), for each case-patient entered in the register. Loading data began in August 2010 and closed for this first analysis, in April 2011. Categorical variables were assessed with chi square and the continuous variables were assessed with student T test. Incident rates and person/year incidence were calculated.

**Summary of the results:** Nine hundred and sixty six patients were recruited. They received 1132 treatments. Seven hundred sixty three were women (79%) and 203 men (21%). The mean age was 52 years (3-88); 543 patients (56%) were treated with biologic agents (cases) and 423 (44%) were not (controls). 786 patients had rheumatoid arthritis (81.4%) and 79 psoriatic arthritis (8.2%) among the main diagnoses. The median time of progression of disease was 11 years for cases and 8.25 years for controls. The most frequent biologic used was etanercept with 348 treatments (50%) and the survival to treatment in years was 2.90 followed by adalimumab with 158 treatments (22.7%) and survival in years 2.15. The most frequent cause of treatment interruption for the cases was inefficiency (42.1%) followed by AE (32%). The most common AE was infection with a RR 7.87 (CI 4.7-14). Within infections, pneumonia appeared with RR of 11.7 (CI 2.78-104), herpes zoster with a significance <0.0001 CI 0.003-0.011) and cellulitis with RR 5.5 (CI 1.1-53.36). There were 2 cases of tuberculosis in the "biologics" group. All these events had significant difference with the controls. There were 4 neoplastic diseases in the control group (9.3%) and 7 in the cases (3.7%).

**Conclusions:** This is the first report of BIOBADASAR exposing the reality of biological treatment in Argentina, with its own epidemiologic characteristics and without knowledge up to now, for the effect of these drugs in our patients.

## Introducción

El proyecto BIOBADASAR (Registro Argentino de eventos adversos con tratamientos biológicos en reumatología) comienza a gestarse en el año 2006 y se efectiviza, con la incorporación de los primeros pacientes en agosto de 2010. Se fundamenta en la necesidad de contar con datos precisos acerca de nuestra realidad en cuanto al tratamiento con medicaciones biológicas, dado que la población argentina difiere en muchos aspectos de las poblaciones de América del Norte y Europa, de donde provienen los principales registros. Nuestros pacientes difieren en cuanto al riesgo de exposición a agentes infecciosos, planes de inmunización, acceso al sistema de salud, comprensión y seguimiento de terapéuticas, pobreza, etc.

Existen experiencias exitosas en la confección de bases de datos en diferentes países, que deben ser planificadas y conducidas desde organismos centrales, la Sociedad Argentina de Reumatología en nuestro caso, para que gocen de objetividad, credibilidad y seriedad en sus conclusiones. Estas bases poseen como valor agregado la representatividad de la población general, pues toman datos de la práctica cotidiana, en contraste con las conclusiones de los trabajos de investigación, cuyas poblaciones son homogéneas en varios aspectos.

Conocemos, como ejemplos en la literatura médica, la gran utilidad de algunos de los reportes de BIOBADASER (Registro de la Sociedad Española de Reumatología) en cuanto a la incidencia de tuberculosis en pacientes tratados con agentes biológicos previo a las recomendaciones de profilaxis<sup>1</sup> o mortalidad en pacientes tratados con anti TNF<sup>2</sup>. Otro de los registros con mayor cantidad de pacientes incluidos y reportes publicados es el registro de la Sociedad Británica de Reumatología (BSR-BR), que ha alertado sobre el riesgo relativo de padecer infecciones<sup>3</sup>, sobre la aparición de psoriasis durante el tratamiento con anti TNF<sup>4</sup> y observaciones en pacientes con cáncer previo<sup>5</sup>. El registro sueco ARTIS ha publicado también observaciones en pronóstico de los tumores con biológicos<sup>6</sup>. El registro alemán RABBIT publicó sobre la aparición de herpes zoster durante el tratamiento con agentes biológicos<sup>7</sup>. Otros registros reconocidos con variadas publicaciones son el registro noruego<sup>8</sup>, suizo<sup>9</sup> y norteamericano (CORRONA)<sup>10</sup>, entre otros.

## Objetivo

Comunicar los primeros resultados de BIOBADASAR, Registro Argentino de Acontecimientos Adversos ocasionados por el Uso de Agentes Biológicos en Reumatología.

## Métodos

Participan del registro 56 centros de Reumatología de Argentina. Se requiere el ingreso de un paciente no tratado con agentes biológicos por cada paciente expuesto ingresado en el registro. Datos desde el 1 de agosto de 2010 hasta el 1 abril de 2011. Las variables categóricas se compararon por chi cuadrado o test exacto de Fisher y las continuas por test de Student o ANOVA. Se calculó la incidencia de eventos adversos por 100 personas/año, y se compararon las mismas entre pacientes tratados con biológicos vs. control. La supervivencia del tratamiento fue evaluada por curvas de Kaplan Meier y la comparación entre los diferentes tratamientos se realizó por análisis de Log Rank. Un valor de p menor a 0,05 se consideró significativo. SPSS versión 15 y STATA fueron utilizados para el análisis de los datos.

## Resultados

Han sido incorporados como participantes de BIOBADASAR 56 centros públicos y privados de todo el país. Han ingresado efectivamente pacientes de 39 centros de la Ciudad de Buenos Aires y provincias de Buenos Aires, Córdoba, Santa Fe, Tucumán, Mendoza y Catamarca. Se han ingresado, en el período analizado, 966 pacientes, los cuales han recibido 1132 ciclos de tratamiento.

### 1) Datos demográficos

DATOS DEMOGRÁFICOS		
Casos (pacientes con biológicos)	n: 543	56,2%
Controles (pacientes sin biológicos)	n: 423	43,8%
Edad	53 años	Rango: 3-88
Hombre	n: 203	21%
Mujer	n: 763	79%
Años de evolución	9,84 años	Rango: 0-71

## 2) Comorbilidades

COMORBILIDAD	TOTAL (n=966)	CONTROL (n=423)	CASO (n=543)
Hipertensión	241 (24,9%)	104 (24,6%)	137 (25,5%)
Osteoporosis	172 (17,8%)	65 (15,4%)	107 (19,7%)
Diabetes	56 (5,8%)	25 (5,9%)	31 (5,7%)
EPOC	18 (1,9%)	6 (1,4%)	12 (2,2%)
Insuf. renal	17 (1,8%)	7 (1,7%)	10 (1,8%)
Cáncer	15 (1,6%)	8 (1,9%)	7 (1,3%)
Nefropatía	13 (1,3%)	6 (1,4%)	7 (1,3%)
Hepatitis B	8 (0,8%)	4 (0,9%)	4 (0,7%)
Hepatitis C	2 (0,2%)	0 (0%)	2 (0,4%)
Linfoma	2 (0,2%)	0 (0%)	2 (0,4%)

## 3) Diagnósticos

DIAGNÓSTICO	Frecuencia	Porcentaje
ARTRITIS REUMATOIDEA	786	81,4
ARTRITIS O SP PSORIÁSICA	79	8,2
ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL	33	3,4
ESPONDILITIS ANQUILOSANTE	20	2,1
LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO	19	2,0
ENF DE STILL	4	0,4
POLIARTRITIS CRÓNICA SERONEGATIVA	4	0,4
ESCLERODERMIA	3	0,3
ENF DE BEHCET	3	0,3
POLIMIOSITIS / DERMATOMIOSITIS	3	0,3
ARTRITIS REACTIVA	3	0,3
SPA JUVENIL INDIFERENCIADA	2	0,2
OVERLAP	1	0,1
EA JUVENIL	1	0,1
SPA INDIFERENCIADA	1	0,1
OLIGOARTRITIS CRÓNICA SERONEGATIVA	1	0,1
UVÉITIS SIN ENF REUMÁTICA	1	0,1
ARTRITIS ENTEROPÁTICA	1	0,1
POLIMIALGIA REUMÁTICA	1	0,1
Total	966	100,0

## 4) Tratamientos utilizados

FÁRMACO	Frecuencia	Porcentaje
Control	441	39,0
Etanercept	348	30,7
Adalimumab	158	14,0
Abatacept	64	5,7
Infliximab	60	5,3
Rituximab	42	3,7
Tocilizumab	18	1,6
Certolizumab	1	0,1
TOTAL	1132	100,0

Se analizaron 1132 tratamientos, de los cuales 441 (39%) fueron controles y 691(61%) biológicos. Dentro de este último grupo, el 50,36% recibió etanercept, el 22,86% adalimumab, el 9,26% abatacept, el 8,68% infliximab, el 6,07% rituximab y el 2,6% tocilizumab.

## 5) Tiempo en tratamiento. Supervivencia

Estadísticos		
TIEMPO REAL CON BIOLÓGICOS		
N	Válidos	691
	Perdidos	0
Media		28,8061
Mediana		23,0000
Desv. típ.		24,46802
Mínimo		0,00
Máximo		197,00
Percentiles	25	11,0000
	50	23,0000
	75	39,0000

### Descriptivos

#### TIEMPO REAL CON BIOLÓGICOS

	N	Media	Desviación típica	Mínimo	Máximo
Etanercept	348	34,4828	28,92357	0,00	197,00
Adalimumab	158	25,3481	16,52635	1,00	84,00
Infliximab	60	25,2000	20,76487	0,00	96,00
Abatacept	64	21,5000	16,81364	2,00	119,00
Rituximab	42	18,0000	13,74152	0,00	64,00
Tocilizumab	18	11,6667	8,19613	1,00	31,00
Certolizumab	1	46,0000	-	46,00	46,00
TOTAL	691	28,8061	24,46802	0,00	197,00

La media de tiempo de tratamiento con biológicos fue 28,8 meses, siendo significativamente mayor el tiempo real con etanercept (34,4 meses) vs. adalimumab 25,3; infliximab 25,2; abatacept 21,5; rituximab 18 y tocilizumab 11,66 ( $p = 0,001$ ).

#### Medias y medianas del tiempo de supervivencia

Fármaco	Estimación	Media <sup>a</sup>		Estimación		Mediana	
		Intervalo de confianza al 95%				Intervalo de confianza al 95%	
		Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
Adalimumab	11,125	8,424	13,826	8,000	1,212	5,624	10,376
Etanercept	23,049	18,124	27,973	14,000	2,175	9,738	18,262
Infliximab	19,976	14,872	25,079	17,000	4,584	8,014	25,986
Abatacept	19,438	14,570	24,305	18,000	9,000	0,360	35,640
Rituximab	9,333	0,871	17,795	7,000	3,118	0,889	13,111
Tocilizumab	9,200	0,000	20,225	3,000	1,095	0,853	5,147
Global	19,400	16,480	22,321	13,000	1,123	10,800	15,200

<sup>a</sup>La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

La media de supervivencia fue para etanercept 23,04, adalimumab 11,12, infliximab 19,9 y abatacept 19,43. Rituximab y adalimumab presentaron pocos tratamientos para ser evaluados.

## 6) Suspensión de tratamientos

BIOLÓGICO SUSPENDIDO		
	Frecuencia	Porcentaje
CONTINUA	497	71,9
SUSPENDIO	194	28,1
Total	691	100,0

MOTIVO 1		
	Frecuencia	Porcentaje válido
Ineficacia o pérdida de eficacia	82	42,5
Evento adverso	63	32,6
Otros	38	19,7
Desconocido	4	2,1
Embarazo o deseo del mismo	3	1,6
Pérdida del paciente	2	1,0
Remisión	1	0,5
Total	193	100,0

El 28,1% de los tratamientos con biológicos fueron suspendidos vs. el 8,39% de suspensión en el grupo control. La principal causa fue ineficacia o pérdida de eficacia (42,5% en el grupo biológicos vs. 21,6% en el grupo control), seguido por evento adverso (32,6% en biológicos vs. 43,2% en el grupo control).

## 7) Causas de suspensión según fármacos

Tabla de contingencia MOTIVO 1\* FÁRMACO

Motivo 1		FÁRMACO					
		Adalimumab	Etanercept	Infliximab	Abatacept	Rituximab	Tocilizumab
Desconocido		0	3	0	1	0	0
		0,0	2,9%	0,0%	6,3%	0,0%	0,0%
Ineficacia o pérdida de eficacia		13	42	20	6	1	0
		40,6%	40,8%	69,0%	37,5%	12,5%	0,0%
Evento adverso		12	31	8	4	4	4
		37,5%	30,1%	27,6%	25,0%	50,0%	80,0%
Otros		6	22	1	5	3	1
		18,8%	21,4%	3,4%	31,3%	37,5%	20,0%
Remisión		0	1	0	0	0	0
		0,0%	1,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Pérdida del paciente		0	2	0	0	0	0
		0,0%	1,9%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Embarazo o deseo del mismo		1	2	0	0	0	0
		3,1%	1,9%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Total		32	103	29	16	8	5
		100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

## 8) Eventos adversos

	Frecuencia	Porcentaje
Infecciones o infestaciones	120	49,2
Trastorno de piel o celular subcutáneo	28	11,5
Trast. generales y alt. en el sitio de administración	13	5,3
Trast. respiratorios torácicos y mediastínicos	7	2,9
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas	11	4,5
Trast. gastrointestinales	6	2,5
Exploraciones complementarias	11	4,5
Trast. de la sangre y sistema linfático	10	4,1
Trast. oculares	5	2,0
Trast. del sistema inmunológico	5	2,0
Trast. vasculares	3	1,2
Trast. musculoesqueléticos y del tejido conectivo	2	0,8
Trast. del sistema nervioso	5	2,0
Trast. hepatobiliares	5	2,0
Lesiones traumáticas y complicac de proc terapéuticos	3	1,2
Embarazo, puerperino, enf perinatales	2	0,8
Trast. cardíacos	2	0,8
Trast. endócrinos	1	0,4
Trast. renales	1	0,4
Procedimientos médicos y quirúrgicos	4	1,6
Total	244	100,0

GRAVEDAD			
		Frecuencia	Porcentaje válido
Válidos	NO GRAVE	188	80,3
	GRAVE	42	17,9
	MORTAL	4	1,7
	Total	234	100,0
Perdidos Sistema		10	
Total		244	

DESENLACE			
		Frecuencia	Porcentaje válido
Válidos	RECUPERADO SIN SECUELA	184	81,8
	RECUPERADO CON SECUELA	10	4,4
	AÚN NO RECUPERADO	16	7,1
	DESCONOCIDO	11	4,9
	MUERTE FÁRMACO INVOLUCRADO	3	1,3
	MUERTE POR EA	1	0,4
	Total	225	100,0
Perdidos Sistema		19	
Total		244	

De los 244 acontecimientos adversos indexados, hubo 42 graves (17,9%) y 184 recuperados sin secuela (81,8%). Las causas principales fueron infecciones (42%) seguidas por trastorno de piel o celular subcutáneo (11,5%).

#### 9) Acontecimientos adversos analizados. Biológicos vs. Controles

Tabla de contingencia SOC* CONTROL					
		CONTROL			
SOC		Recuento	CONTROL	CASO	Total
	INFECCIONES O INFESTACIONES		17 39,5%	97 51,6%	114 49,4%
	TRASTORNOS DE PIEL O CELULAR SUBCUTÁNEO		3 7,0%	25 13,3%	28 12,1%
	TRAST GENERALES Y ALT EN EL SITIO DE ADM		0 0,0%	12 6,4%	12 5,2%
	TRAST RESPIRATORIOS, TORÁVICOS Y MEDIASTÍNICOS		1 2,3%	6 3,2%	7 3,0%
	NEOPLASIAS BENIGNAS, MALIGNAS Y NO ESPECIFICADAS		4 9,3%	7 3,7%	11 4,8%
	TRAST GASTROINTESTINALES		6 14,0%	1 0,5%	7 3,0%
	EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS		0 0,0%	11 5,9%	11 4,8%
	TRAST DE LA SANGRE Y SISTEMA LINFÁTICO		4 9,3%	5 2,7%	9 3,9%

Tabla de contingencia SOC\* CONTROL (cont.)

TRAST OCULARES	Recuento % de CONTROL	1 2,3%	4 2,1%	5 2,2%
TRAST DEL SISTEMA INMUNOLÓGICO	Recuento % de CONTROL	0 0,0%	5 2,7%	5 2,2%
TRAST VASCULARES	Recuento % de CONTROL	1 2,3%	2 1,1%	3 1,3%
TRAST MUSCULOESQUELÉTICO Y DEL TEJIDO CONECTIVO	Recuento % de CONTROL	0 0,0%	1 0,5%	1 0,4%
TRAST DEL SISTEMA NERVIOSO	Recuento % de CONTROL	0 0,0%	4 2,1%	4 1,7%
TRAST HEPATOBILIARES	Recuento % de CONTROL	4 9,3%	1 0,5%	5 2,2%
LESIONES TRAUMÁTICAS Y COMPLIC DE PROC TERAPÉUTICOS	Recuento % de CONTROL	2 4,7%	0 0,0%	2 0,9%
EMBARAZO, PUERPERIO, Y ENF PERINATALES	Recuento % de CONTROL	0 0,0%	1 0,5%	1 0,4%
TRAST CARDÍACOS	Recuento % de CONTROL	0 0,0%	2 1,1%	2 0,9%
TRAST ENDOCRINOS	Recuento % de CONTROL	0 0,0%	1 0,5%	1 0,4%
TRAST RENALES	Recuento % de CONTROL	0 0,0%	1 0,5%	1 0,4%
PROCEDIMIENTOS MÉDICOS Y QUIRÚRGICOS	Recuento % de CONTROL	0 0,0%	2 1,1%	2 0,9%
Total	Recuento % de CONTROL	43 100,0%	188 100,0%	231 100,0%

## 10) Eventos infecciosos

Evento	Casos (biológicos)	Controles (no biológicos)	Riesgo Relativo Intervalo de Confianza p
<b>Infecciones</b>	97 51,6%	17 39,5%	IRR: 7,87 (IC 95%: 4,7–14) p= <0,0001
<b>Neumonía</b>	17 9%	2 4,7%	IRR: 11,7 (IC 95%: 2,78–104) p= <0,0001
<b>Herpes</b>	11 5,9%	0	IC: 0,003–0,011 p= <0,0001
<b>Celulitis</b>	8 4,3%	2 4,7%	IRR: 5,5 (IC 95%: 1,10–53,36) p= 0,0099
<b>Tuberculosis</b>	2	0	p= <0,0001

## 11) Eventos adversos por agente biológico

Tabla de contingencia SOC* FÁRMACO									
SOC			FÁRMACO						Total
			Adalimumab	Etanercept	Infliximab	Abatacept	Rituximab	Tocilizumab	
	INFECCIONES O INFESTACIONES	Recuento % de FÁRMACO	24 63,2%	44 47,3%	9 56,3%	9 52,9%	8 61,5%	3 27,3%	97 51,6%
	TRASTORNOS DE PIEL O CELULAR SUBCUTÁNEO	Recuento % de FÁRMACO	6 15,8%	13 14,0%	1 6,3%	3 17,6%	1 7,7%	1 9,1%	25 13,3%
	TRAST GENERALES Y ALT EN EL SITIO DE ADM	Recuento % de FÁRMACO	0 0,0%	12 12,9%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	12 6,4%
	RESPIRATORIOS, TORÁVICOS Y MEDIASTÍNICOS	Recuento % de FÁRMACO	0 0,0%	3 3,2%	0 0,0%	1 5,9%	2 15,4%	0 0,0%	6 3,2%
	NEOPLASIAS BENIGNAS, MALIGNAS Y NO ESPECIFICADAS	Recuento % de FÁRMACO	1 2,6%	6 6,5%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	7 3,7%
	TRAST GASTROINTESTINALES	Recuento % de FÁRMACO	0 0,0%	0 0,0%	1 6,3%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	1 0,5%
	EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS	Recuento % de FÁRMACO	2 5,3%	1 1,1%	1 6,3%	1 5,9%	0 0,0%	6 54,5%	11 5,9%
	TRAST DE LA SANGRE Y SISTEMA LINFÁTICO	Recuento % de FÁRMACO	1 2,6%	3 3,2%	1 6,3%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	5 2,7%
	TRAST OCULARES	Recuento % de FÁRMACO	0 0,0%	2 2,2%	1 6,3%	0 0,0%	1 7,7%	0 0,0%	4 2,1%
	TRAST DEL SISTEMA INMUNOLÓGICO	Recuento % de FÁRMACO	2 5,3%	0 0,0%	1 6,3%	1 5,9%	1 7,7%	0 0,0%	5 2,7%
	TRAST VASCULARES	Recuento % de FÁRMACO	0 0,0%	0 0,0%	1 6,3%	1 5,9%	0 0,0%	0 0,0%	2 1,1%
	TRAST MUSCULOESQUELÉTICO Y DEL TEJIDO CONECTIVO	Recuento % de FÁRMACO	0 0,0%	1 1,1%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	1 0,5%
	TRAST DEL SISTEMA NERVIOSO	Recuento % de FÁRMACO	2 5,3%	2 2,2%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	4 2,1%
	TRAST HEPATOBILIARES	Recuento % de FÁRMACO	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	1 9,1%	1 0,5%
	EMBARAZO, PUERPERIO, Y ENF PERINATALES	Recuento % de FÁRMACO	0 0,0%	1 1,1%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	1 0,5%
	TRAST CARDÍACOS	Recuento % de FÁRMACO	0 0,0%	1 1,1%	0 0,0%	1 5,9%	0 0,0%	0 0,0%	2 1,1%
	TRAST ENDOCRINOS	Recuento % de FÁRMACO	0 0,0%	1 1,1%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	1 0,5%
	TRAST RENALES	Recuento % de FÁRMACO	0 0,0%	1 1,1%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	1 0,5%
	PROCEDIMIENTOS MÉDICOS Y QUIRÚRGICOS	Recuento % de FÁRMACO	0 0,0%	2 2,2%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	2 1,1%
Total		Recuento % de FÁRMACO	38 100,0%	93 100,0%	16 100,0%	17 100,0%	13 100,0%	11 100,0%	188 100,0%



## 12) Neoplasias observadas

NEOPLASIA	CATEGORÍA
ASTROCITOMA	BIOLÓGICO
CA DE MAMA	BIOLÓGICO
CA DE MAMA	CONTROL
CARCINOMA NO ESP	CONTROL
MELANOMA	BIOLÓGICO
NEOPLASIA GENITOURINARIA	CONTROL

**Subinvestigadores:** Gomez, G; Ledesma Campanini, C; Oporto Nuñez, S; Cazenau, T; Rosemfett, M; Sabelli, M; Bedron, Z; Catay, E; Cattogio, L; Rosa, J; Caeiro, F; Alvarells, A; Miretti, E; Naftal, L; Bovea, G; Albiero, E; Astesana, P; Sarano, J; Onetti, L; Onetti, C; Audisio, M; Yucra, D; Paris, U; Bresan, E; Casalla, L; Guinsburg, M; Salazar, Z; Franco, C; Ruiz Casanova, N; Quintana, R; Strusberg, I; Savio, V; Ortiz, M; Cecato, F; Sueldo, R; Gonzalez Lucero, L; Perez Dávila, A; Bohn, A; Molina, J; Garcia, MV; Ibañez, S; Retamal, E; Sanchez Andia, C; Duartes Noe, D; Zazetti, F; Gaetan, G; Manucci, P; Herscovich, N; Carrizo, G.

**CABA:** CEIM, Htal C. Milstein, Htal Rehabilitación Rocca, Htal Tornú, Htal. Italiano, Instituto Rehabilitación Psicofísica, Htal de Clínicas, Htal Rivadavia, CEMIC, Htal Penna, Htal Argerich, Instituto Lanari, AIR, Htal Británico, Htal Fernández, Consultorio Dra. Larroude, Consultorio Dra. Bovea.

**Córdoba:** Htal San Roque, Sanatorio Parque, Sanatorio Allende, Instituto Strusberg, Htal Privado, Htal Italiano, Htal de Niños, Htal de Clínicas.

**Tucumán:** Centro Integral Reumatológico, Centro de Investigaciones Reumatológicas, Centro Reumatología, Consultorio Dra. Bellomio, Consultorio Dra. Garrone.

**Santa Fe:** Htal de Niños Dr. O. Alassia, Sanatorio Parque, Htal Cullen.

**Buenos Aires:** Consultorio Dra. de la Sota, Consultorio Raquis, Htal Eva Perón de San Martín, Consultorio Dr. Risueño.

**Catamarca:** Sanatorio Pasteur.

**Mendoza:** Consultorio de Reumatología y Rehabilitación.

## Bibliografía

- Gomez Reino JJ et al. Treatment of Rheumatoid Arthritis with Tumor Necrosis Factor Inhibitors May Predispose to Significant Increase in Tuberculosis Risk. *Arthr & Rheum* Aug 2003; 48(8):2122-2127.
- Carmona L et al. All-cause and cause-specific mortality in rheumatoid arthritis are not greater than expected when treated with tumour necrosis factor antagonists. *Ann Rheum Dis* 2007; 66:880-885.
- Dixon WG et al. Rates of Serious Infection, Including Site-Specific and Bacterial Intracellular Infection, in Rheumatoid Arthritis Patients Receiving Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy. *Arthr & Rheum* Aug 2006; 54(8):2368-2376.
- Harrison MJ et al. Rates of new-onset psoriasis in patients with rheumatoid arthritis receiving anti-tumour necrosis factor  $\alpha$  therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis* 2009; 68:209-215.
- Dixon WG et al. Influence of Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy on Cancer Incidence in Patients With rheumatoid Arthritis Who Have Had a Prior Malignancy. Results From the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthr Care & Research* June 2010; 62(6):755-763.
- Askling J et al. Anti-tumor necrosis factor therapy in rheumatoid arthritis and risk of malignant lymphomas: relative risks and time trends in Swedish Biologics Register. *Ann Rheum Dis* 2009; 68:648-653.
- Strangfeld A et al. Risk of Herpes Zoster in Patients With Rheumatoid Arthritis Treated With Anti-TNF  $\alpha$  Agents. *JAMA* 2009 Feb 18; 301(7).
- Kvien TK et al. A Norwegian Register: Prescriptions of DMARDs and biological agents to patients with inflammatory rheumatic diseases. *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23(Suppl 39):S188-S194.
- Du Pan SM et al. Comparison of Drug Retention Rates and Causes of Drug Discontinuation Between Anti-Tumor Necrosis Factor Agents in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & Rheumatism* 2009 may 15; 61(5):560-568.
- Greenberg JD et al. Tumour Necrosis Factor antagonist use and associated risk reduction of cardiovascular events among patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011 Apr; 70(4):576-82.