

Tercer reporte de eventos adversos con tratamientos biológicos en Argentina. Informe de registro BIOBADASAR

M. De la Vega, G. Gomez, G. Casado, C. Battagliotti, I. Exeni, C. Gobbi, R. Quintana, A. Bertoli, E. Miretti, S. Paira, E. Mussano, D. Vidal, A. Quinteros, A. Capuccio, M. de la Sota, M. Larroudé, A. Granel, M. Guinzburg, A. Martinez Muñoz, C. Quiroz, E.R. Soriano, S. Oporto, M. Rosemffet, C. Pappalardo, M. Oliver, A. Eimon, A. Alvarez, G. Gomez, S. Agüero, A. Smichowsky, M. Sacnun, M. Garcia, S. Soares de Souza, E. Velozo, C. Caprarulo, M. Diaz, E. Albiero, P. Astesana, B. Pons-Estel, I. Strusberg, V. Saurit, A. Alvarellós, L. Encinas, F. Caeiro, C. Drago, A. Ortiz, M. Rama, M. Apaz, G. Bovea, L. Rillo, P. Vinicki, M. Piovesan, D. Dubinsky, L. Brawn, M. Delgado, M. Mamani, M. Garcia, S. Ibañez, A. Sosa, C. Sanchez Andia, P. Fortes, C. Costi, O. Proz, E. Proz, K. Kirmayr, G. Citera

BIOBADASAR. Sociedad Argentina de Reumatología

Resumen

Introducción: BIOBADASAR ((Registro Argentino de Eventos Adversos con Tratamientos Biológicos en Reumatología) comenzó en agosto de 2010. La importancia de este registro es mostrar datos locales que, probablemente, puedan diferir de otros registros. El objetivo es comunicar los resultados del tercer reporte de BIOBADASAR.

Métodos: Todos los pacientes con enfermedades reumáticas que requirieron tratamiento con agentes biológicos y pacientes controles sin estos tratamientos fueron incluidos en la base de datos provenientes de 32 centros participando a lo largo de la Argentina. Tres áreas de datos son analizados: características de los pacientes, tratamientos y eventos adversos. El inicio de la carga fue agosto de 2010 y cerró para este análisis en agosto de 2013. Se utilizó software Infostat para el análisis estadístico. Se calcularon porcentajes, riesgos relativos e incidencia persona/año para los eventos adversos.

Resultados: Se incorporaron 2356 pacientes (1277 casos y 1079 controles) utilizando 2940 tratamientos. 1862 mujeres (79%) y 494 hombres (21%). La edad promedio fue 54 años (1-90). 1107 pacientes (58%) fueron tratados con agentes biológicos (casos) y 802 (42%) fueron controles. 1829 pacientes tenían artritis reumatoidea y 218 artritis psoriásica entre los diagnósticos principales. El tiempo promedio de la enfermedad fue 9,81 años para los controles y 12,59 para los casos. El biológico más utilizado fue el etanercept (46,7% de los tratamientos) con una mediana de supervivencia al tratamiento de 31 meses seguido de adalimumab con 23,6% de los tratamientos y una mediana de supervivencia de 26,4 meses. La causa más frecuente de interrupción de tratamientos para los casos fue ineficacia (30%) seguido por eventos adversos (26%). La incidencia de eventos adversos serios fue 37/1000 pacientes año en el grupo biológico vs. 5/1000 pacientes año en el grupo control (RR 7,44; IC 5,17-10,7; $p < 0,05$). El evento adverso más frecuente fue la infección con un RR 1,66 (IC 1,38-2,0; $p < 0,05$). Dentro de las infecciones, la neumonía

Correspondencia

E-mail: mainadelavega@yahoo.com.ar

Abstract

Background: BIOBADASAR (Argentinian Registry for Adverse Events with Biologic Treatments in Rheumatology) began in August 2010. The importance of the register is to show local data as, probably, it could be different from other registries. The objective is to communicate the third report data from BIOBADASAR.

Methods: All Patients with rheumatic diseases that require biologic treatment and control patient, not treated with biological agents, were included in the database from 32 participating sites in Argentina. Three areas were studied: patient features, treatment assigned and adverse events (AE). Loading data began in August 2010 and closed for this analysis, in August 2013. The Infostat software was used to for statistical analysis. Incident rates, relative risk and incidence density for each adverse event were calculated.

Results: 2356 patients were included (1277 cases and 1079 controls) with 2940 treatment courses. Mean age was 54 years (range 1 to 90), 1862 (79%) were females and 494 were men (21%). 1107 patients (58%) were treated with biologic agents (cases) and 802 (42%) were controls. 1829 patients had rheumatoid arthritis and 218 psoriatic arthritis among the main diagnoses. The median time of disease duration was 9.81 years and 12.59 for controls and cases respectively. The most frequent biologic used was etanercept (46.7% of treatments) with a median treatment survival of 31 months followed by adalimumab with 23.6% of the treatments and a median survival of 26.4 months. The most frequent cause of treatment interruption for cases was inefficacy (30%) followed by adverse event (26%). The incidence of serious adverse events was 37/1000 patients years in the biologic group vs. 5/1000 patients years in the control group (RR 7.44; CI 5.17-10.7; $p < 0.05$). The most common AE was infection with a RR of 1.66 (CI 1.38-2.0; $p < 0.05$). Within infections pneumonia had a RR of 29.31 (CI 9.21-93.25; $p < 0.05$), herpes zoster: RR 4.12 (CI 2.08-8.15; $p < 0.05$) and cutaneous infections a RR of 7.21 (CI 3.89-13.36; $p < 0.05$). Tuberculosis had a RR of 4.53 (CI 0.472-43.56). Tu-

tuvo un RR de 29,31 (IC 9,21-93,25; $p < 0,05$), herpes zoster RR 4,12 (IC 2,08-8,15; $p < 0,05$) e infecciones cutáneas con un RR 7,21 (IC 3,89-13,36; $p < 0,05$). La tuberculosis tuvo un RR de 4,53 (IC 0,472-43,56; sin significancia). Las enfermedades neoplásicas tuvieron un RR 2,82 (IC 1,61-4,95; $p < 0,05$).

Conclusiones: Éste es el tercer reporte de BIOBADASAR mostrando la realidad de los tratamientos biológicos en Argentina. Los pacientes de Latinoamérica podrían mostrar diferencias con respecto a otros países utilizando los mismos tratamientos debido a enfermedades regionales, esquemas diferentes de vacunación o tolerancia a patógenos. Podría haber sesgos en el registro que serán minimizados con el control estricto y el tiempo del registro.

Palabras clave: BIOBADASAR, registro, biológicos, eventos adversos.

Introducción

El proyecto BIOBADASAR (Registro Argentino de Eventos Adversos con Tratamientos Biológicos en Reumatología) comenzó a gestarse en el año 2006 y se efectivizó, 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 medicamentos biológicos, 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 registros en diferentes países. Estos deben ser planificados y conducidos desde organismos centrales. La Sociedad Argentina de Reumatología, en nuestro caso, es la responsable de que goce de objetividad, credibilidad y seriedad en sus conclusiones. Estas bases poseen en parte la representatividad de la población general, pues toman datos de la práctica cotidiana, en contraste con las conclusiones de los ensayos clínicos, cuyas poblaciones son homogéneas y seleccionadas.

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 biológicos previo a las recomendaciones de profilaxis¹ o mortalidad en pacientes tratados con anti-TNF². Otro de los registros con mayor cantidad de pacientes incluidos y reportes publicados es el Registro de la Sociedad Británica de Reumatología (BSRBR)

moral diseases had a RR of 2.82 (CI 1.61-4.95; $p < 0.05$).

Conclusions: This is the third BIOBADASAR report showing the reality of biological treatments in Argentina. Patients in Latin American countries show some differences with other countries even with the same treatments due to differences in regional diseases, vaccination or tolerability to pathogen agents. Bias might be present and they would be minimized with tight monitoring and longer follow up time.

Key words: BIOBADASAR, register, biologic, adverse events.

quienes han alertado sobre el riesgo relativo de padecer infecciones³, sobre la aparición de psoriasis durante el tratamiento con anti-TNF⁴ y observaciones en pacientes con cáncer previo⁵. El registro sueco ARTIS ha publicado también observaciones en pronóstico de los tumores con biológicos⁶. El registro alemán RABBIT publicó sobre la aparición de herpes zoster durante el tratamiento con biológicos⁷. Otros registros reconocidos con variadas publicaciones son el registro noruego⁸, suizo⁹ y norteamericano (CORRONA)¹⁰ entre otros.

Objetivo

Comunicar los resultados de BIOBADASAR (Registro Argentino de Eventos Adversos con Tratamientos Biológicos en Reumatología) luego de tres años de incorporación y seguimiento de pacientes.

Métodos

Participan del registro 56 centros de Reumatología de Argentina. Los pacientes casos son aquellos que:

(a) inicien tratamiento con terapias biológicas en los centros participantes, con cualquier enfermedad reumática diagnosticada;

b) se encuentren en tratamiento con terapias biológicas o lo hayan suspendido, por cualquier causa, siempre y cuando no haya transcurrido más de un año desde que utilizaron por última vez el tratamiento y se disponga de todos los datos necesarios para el registro (del paciente, del tratamiento y de los acontecimientos adversos);

(c) autoricen la recopilación prospectiva de datos según fórmula indicada en consentimiento informado.

Por cada paciente con terapia biológica incorporado se incluyó un paciente con similares características en cuanto a sexo, edad, tiempo de evolución a criterio del investigador y que no estuviera recibiendo terapia biológica. Los datos son incorporados en una plantilla digital provista por la Sociedad Española de Reumatología.

Los datos analizados en este reporte corresponden a los pacientes cargados en la base desde el 1 de agosto de 2010 hasta el 20 de agosto de 2013. 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 1000 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. Se utilizó Infostat para el análisis estadístico y sus correspondientes gráficos.

Resultados

Como participantes de BIOBADASAR han sido incorporados 56 centros públicos y privados de todo el país. Han ingresado efectivamente pacientes de 32 centros de Ciudad de Buenos Aires y provincias de Buenos Aires, Córdoba, Santa Fe, Tucumán, Mendoza y Catamarca. Se han ingresado, en el período analizado, 2356 pacientes los cuales han recibido 2940 ciclos de tratamiento. Se evaluaron 1277 pacientes como casos (54,2%) y 1079 como controles (45,8%). La edad promedio fue de 53,8 años para casos y 53,9 años para controles con un rango de 1 a 90 años. En el grupo biológicos, hubo 273 hombres (21%) y 1004 mujeres (79%), y en el grupo control, 221 hombres (20%) y 858 mujeres (80%). El tiempo de evolución promedio de la enfermedad fue 12,59 años para el grupo biológicos y 9,81 años para el grupo control (Tabla 1).

Con respecto a las comorbilidades, la más frecuentemente observada fue la hipertensión (24,9%) seguida de osteoporosis (17,8%) y diabetes (5,8%). No se observaron diferencias significativas entre los grupos.

Datos	Casos (biológicos) (n:1277)	Controles (no biológicos) (n:1079)
Porcentaje de la muestra	54,2%	45,8%
Media de edad en años (rango)	53,8 (1-90)	53,9 (1-90)
N de hombres (%)	273 (21%)	221 (20%)
Media de años de evolución (desvío estándar)	12,59 (8,70)	9,81 (8,96)

Tabla 1. Datos demográficos.

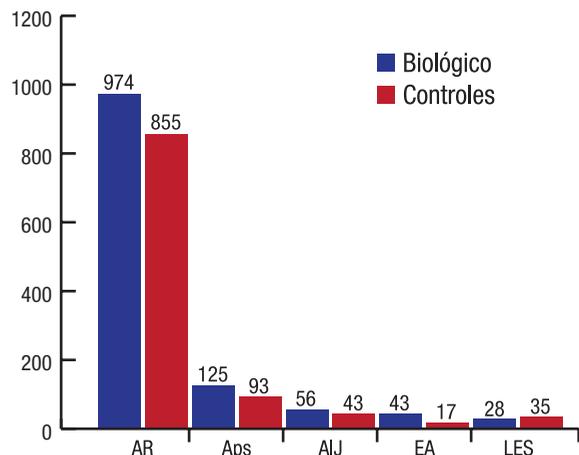


Figura 1. Diagnósticos. AR: Artritis Reumatoidea, Aps: Artritis Psoriásica, AIJ: Artritis Idiopática Juvenil, EA: Espondilitis Anquilosante, LES: Lupus Eritematoso Sistémico.

Los diagnósticos principales (Figura 1) fueron artritis reumatoidea (974 pacientes en biológicos y 855 pacientes en control), artritis psoriásica (125 pacientes en biológicos y 93 en control), artritis idiopática juvenil (56 pacientes en biológicos y 43 en controles), espondilitis anquilosante (43 pacientes con biológicos y 17 controles) y lupus eritematoso sistémico (28 pacientes con biológicos y 35 controles).

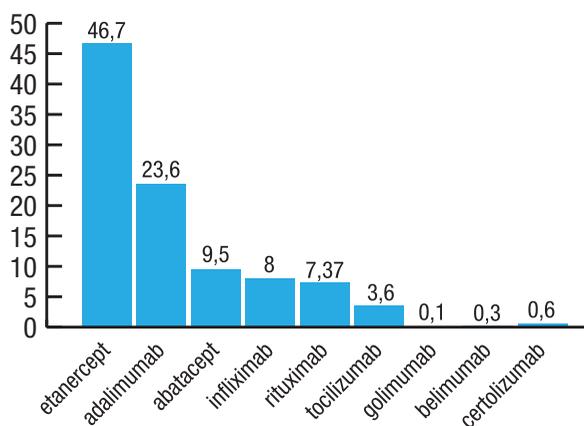


Figura 2. Porcentaje del total de pacientes en biológicos que recibió cada una de las diferentes biológicos.

Se analizaron 2940 tratamientos de los cuales 1763 (60%) fueron biológicos y 1177 (40%) controles. Dentro de los tratamientos con biológicos, el 46,7% recibió etanercept, el 23,6% adalimumab, el 9,5% abatacept, el 8,0% infliximab, el 7,37% rituximab, el 3,6% tocilizumab, el 0,1% golimumab, el 0,3% belimumab y el 0,6% certolizumab (Figura 2).

La sobrevida en el tratamiento con biológicos fue 27 meses (desvío estándar (DE) 30,3 meses) y para los controles 49 meses (DE 72 meses) en promedio. Las medianas de sobrevida en meses por agente biológico fueron 31 para etanercept (DE 34,4), 24,5 para infliximab (DE 30,05), 25 para adalimumab (DE 26,4), 26 para abatacept (DE 23,06) y 24 para rituximab (DE 21,75).

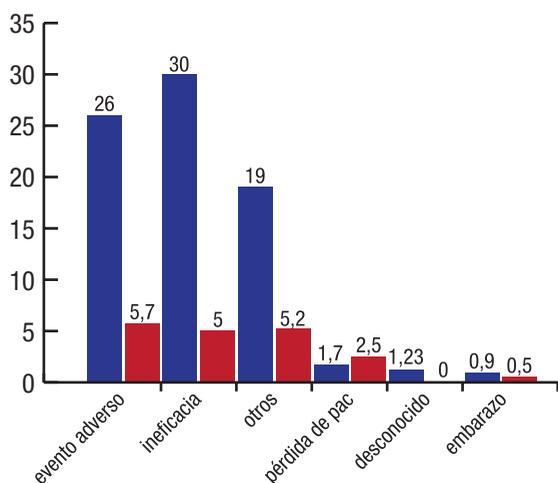


Figura 3. Causas de discontinuación. Porcentaje por causa de discontinuación del total de pacientes que discontinuaron estando en biológicos (barra azul) y controles (barra roja).

La discontinuación fue del 14% para los controles y 37% para los biológicos. Las principales causas de discontinuación para los biológicos fueron ineficacia o pérdida de eficacia (30%) seguido por evento adverso (26%). Para los controles, la principal causa de discontinuación fue evento adverso (5,7%) seguido de ineficacia (5%) (Figura 3).

Con respecto a las causas de suspensión según fármacos anti-TNF, no hubo diferencias entre adalimumab y etanercept con respecto a la ineficacia o pérdida de eficacia evidenciándose diferencia significativa entre estos agentes e infliximab (Tabla 2). No hubo diferencias significativas en la suspensión por eventos adversos entre fármacos. No se analizaron los datos de otros agentes por el bajo número de pacientes.

De los 1388 acontecimientos adversos indexados hubo 183 (13,1%) graves (80% con biológicos y 20% con controles). La incidencia de acontecimientos graves fue de 37/1000 pacientes año en el grupo biológicos vs. 5/1000 pacientes años en el grupo control, con un riesgo relativo de 7,44. De estos acontecimientos graves se recuperaron sin secuela el 82% en el grupo biológico y 72% en el grupo control. En la Tabla 3 se muestra el comparativo de eventos graves entre agentes biológicos, sin encontrarse diferencias significativas en la incidencia de los mismos entre ellos.

ACONTECIMIENTO ADVERSO			
		TOTAL	prop
ADALIMUMAB	54	149	0,36
ETANERCEPT	99	315	0,31
INFLIXIMAB	23	79	0,29
	Diferencia de Proporciones	P-valor	
ADA vs. ETA	0,048	0,34	
ADA vs. INFLIXI	0,07	0,30	
ETA vs. INFLIXI	0,023	0,78	
INEFICACIA O PÉRDIDA DE EFICACIA			
		TOTAL	prop
ADALIMUMAB	58	149	0,38
ETANERCEPT	113	315	0,36
INFLIXIMAB	43	79	0,54
	Diferencia de Proporciones	P-valor	
ADA vs. ETA	0,003	0,53	
ADA vs. INFLIXI	-0,155	0,026*	
ETA vs. INFLIXI	-0,185	0,0031	

Tabla 2. Causas de discontinuación entre agentes.

Los acontecimientos adversos registrados en cada grupo con sus incidencias y riesgos relativos se muestran en la Tabla 4. Las infecciones fueron más frecuentes en el grupo de casos (421 vs. 9; RR 1,66; IC 95% 1,4-2; $p < 0,05$). La neumonía también fue significativamente más frecuente en el grupo casos (64 vs. 3; RR 29,3; IC 95%: 9,2-93,2; $p < 0,05$). El herpes zoster tuvo una incidencia de 33 casos en los pacientes con biológicos vs. 11 casos en el grupo control (RR 4,12; IC 2,08-8,15; $p < 0,05$). Las infecciones cutáneas se presentaron en 63 pacientes en tratamiento con biológicos vs. 12 pacientes controles (RR 7,21; IC 95% 3,89-13,3; $p < 0,05$). Hubo 5 casos de tuberculosis en el grupo tratamiento y 1 en el grupo control (RR 4,53; IC 95% 0,47-43,5; $p > 0,05$, no significativa). Con respecto a las neoplasias se presentaron 37 en el grupo biológicos y 18 en el grupo control (RR 2,82; IC 95% 1,61-4,95; $p < 0,05$).

Discusión

Éste es el tercer reporte de BIOBADASAR. Este registro nos permite evaluar la incidencia de acontecimientos adversos que se registran con los tratamientos biológicos en Reumatología así como patrones de uso y supervivencia de los agentes utilizados. Un punto a destacar y que marca diferencia con reportes anteriores es el tiempo de evolución de las enfermedades del grupo biológico y del grupo tratamiento. En nuestra población tiene más tiem-

GRUPO	Grav AA	Abatacept	Adalimumab	Certolizumab	Etanercept	Infliximab	Rituximab	Tocilizumab	Total
Biológico	Grave	0,10	0,14	0,00	0,12	0,11	0,23	0,13	0,13
Biológico	Mortal	0,00	0,01	0,00	0,01	0,03	0,02	0,00	0,01
Biológico	No Grave	0,90	0,85	1,00	0,87	0,85	0,75	0,87	0,85
Biológico	Total	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00

Tabla 3. Eventos graves entre agentes. Incidencia por cada 1000 pacientes/año.

po de evolución el grupo tratado, lo que hace suponer que estos pacientes tienen más daño acumulado y que existen factores del médico y del sistema que impide el rápido acceso a tratamientos que varían el curso discapacitante de la enfermedad. En una publicación del Registro Brasileño¹¹ también se muestra mayor tiempo de evolución en los pacientes con biológicos pero la media de evolución es menor que la de Argentina (10,8 vs. 12,59 años).

Con respecto a los diagnósticos, como en otros registros, la artritis reumatoidea es la enfermedad más incluida aunque nosotros detentamos un 80% de la misma y, por ejemplo, el BIOBADASER¹² presenta un 53% de AR con mayor prevalencia de espondilitis anquilosante y artritis psoriásica que nuestro registro (16% Aps en BIOBADASER y 10% en BIOBADASAR).

Si nos centramos en los agentes utilizados en BIOBADASER, los fármacos más utilizados son infliximab (35%), etanercept (32%) y adalimumab (24%). En BIOBA-

DABRASIL, el orden fue infliximab (39%), adalimumab (28%) y etanercept (21%). En nuestro registro, el más usado fue etanercept (47%) seguido por adalimumab (24%) y abatacept (9%), y el infliximab representó el 8% de los tratamientos. Esto podría deberse a las diferencias en los tiempos de aprobación de cada agente en cada país.

Con respecto a las causas de discontinuación, nuestro registro vio pues en el reporte previo que la causa más frecuente fue evento adverso y en este informe fue ineficacia del agente. Esto coincide con lo reportado por el registro brasileño y el español.

Los eventos adversos más frecuentes fueron los del grupo infecciones (37%) coincidente con lo reportado por los registros internacionales. Se debe destacar la alta prevalencia de neumonías y trastornos de la piel así como la aparición de herpes zoster, todo aumentado en forma significativa con respecto a los controles.

Al contar nuestro reporte con un número importante (60,69%) de tratamientos que fueron iniciados con anterioridad al comienzo del registro, no podemos descartar que haya un sesgo de registro en el que en los pacientes en tratamientos con biológicos se registran mejor los eventos adversos. Esto también puede ocurrir en los pacientes incluidos en forma prospectiva, ya que en general los médicos prestan más atención a los reportes de los pacientes cuando se trata de medicamentos nuevos y potencialmente más tóxicos.

Conclusiones

Es sabido que los registros no son reflejos exactos de la realidad y que sus diseños pueden presentar sesgos. También es cierto que a más cantidad de pacientes ingresados y a más control de los datos con monitoreos intensos los errores pueden disminuirse.

En este tercer reporte, estamos mostrando un reflejo de la realidad del tratamiento con biológicos en nuestro país y creemos de suma importancia contar con este tipo de registros para perfeccionar nuestra práctica y la evolución de nuestros pacientes.

Eventos	Casos (biológicos)	Controles (no biológicos)	Riesgo relativo Intervalo de confianza p
Acontecimientos adversos graves	184 37/1000 pac/año	34 5/1000 pac/año	IRR: 7,44 (IC 95%: 5,17–10,7) p<0,05
Infecciones	421	99	IRR: 1,66 (IC 95%: 1,38–2,00) p<0,05
Sepsis	8 1/1000 pac/año	0 0/1000 pac/año	
Neumonía	64 13/1000 pac/año	3 0,44/1000 pac/año	IRR: 29,31 (IC 95%: 9,21–93,25) p<0,05
Herpes zoster	33 6/1000 pac/año	11 1/1000 pac/año	IRR: 4,12 IC: 2,08–8,15 p<0,05
Infecciones cutáneas	63 13/1000 pac/año	12 2/1000 pac/año	IRR: 7,21 (IC 95%: 3,89–13,36) p<0,05
Tuberculosis	5 1/1000 pac/año	1 0,15/1000 pac/año	IRR: 4,53 (IC 95%: 0,472–43,561) p>0,05. No significativo
Neoplasias	37 8/1000 pac/año	18 3/1000 pac/año	IRR: 2,82 (IC 95%: 1,61–4,95) p<0,05

Tabla 4. Principales eventos adversos. Incidencias y riesgos relativos.

Agradecimientos

Dra. Mariana Matsuyama, monitora.
Dra. Vanesa Fernández, análisis estadístico.

Centros Participantes

CABA: CEIM Investigaciones Médicas, Hospital C. Milstein, Consultorio Dra. Larroude, Hospital Tornú, Hospital Italiano, Instituto de Rehabilitación Psicofísica, Hospital de Clínicas José de San Martín, Hospital Rivadavia, CEMIC, Hospital Penna, Instituto Lanari, Atención Integral en Reumatología, Consultorio Soares de Souza.

Córdoba: Sanatorio Parque, Sanatorio Allende, Instituto Strusberg, Hospital Privado, Hospital de Niños, Hospital Nacional de Clínicas.

Tucumán: Centro Integral Reumatológico.

Santa Fe: Hospital de Niños Dr. O. Alassia, Sanatorio Parque, Hospital Cullen, Hospital Provincial.

Buenos Aires: Consultorio Dra. de la Sota, Centro Platense de Reumatología, Hospital San Martín.

Catamarca: Sanatorio Pasteur.

Río Negro: Consultorio Dra. Diaz y Dra. Karin Kyrmair.

Entre Ríos: Consultorio Dr. Caprarulo, Sanatorio Adventista del Plata.

Bibliografía

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. Harrison MJ et al. Rates of new-onset psoriasis in patients with rheumatoid arthritis receiving anti-tumour necrosis factor α therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis* 2009; 68:209-215.
5. 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.
6. 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.
7. Strangfeld A et al. Risk of Herpes Zoster in Patients With Rheumatoid Arthritis Treated With Anti-TNF α Agents. *Jama* Feb 18 2009, vol 301 N^o7.
8. 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.
9. 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* may 15 2009; 61(5):560-568.
10. 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.
11. Tifton et al. Brazilian Biologic Register: Biobadabrasil implementation process and preliminary results. *Rev Bras Reumatol* 2011; 51(2):145-160.
12. Descalzo MA et al. Biobadaser 2.0: análisis y tendencias en 2009. *Reumatol Clin* 2010; 6(5):240-243.