rpr REVISTA PARAGUAYA DE REUMATOLOGÍA

DOI:10.68617/rpr/2026.12.01.14

Original

Registro paraguayo - uruguayo de acontecimientos adversos de terapias dirigidas en enfermedades reumáticas. BIOBADAGUAY: informe del registro 2025

Paloma de Abreu Trigueros[1], Sonia Cabrera Villalba[2,3], Patricia Melgarejo Paniagua[4], Teresa Chávez[3], Mariela Zarza Torres[3], Angélica Amarilla Ortiz[3], Lourdes Román Ruíz–Díaz[5], Vannia Valinotti Cabrera[3], Astrid Paats[2], Alexis Pineda[6], Evelyn Leiva Ríos[2], Zoilo Morel Ayala[7], Pedro Delgadillo Benítez[8], Roger Rolón Campuzano[3], Raquel Aranda[2], Paola Pusineri[2], Paola Jara Gómez[3], Laura Martínez[2], Claudia Coronel[2], Sany Gómez González[3], Santiago Ferreira Maidana[2], Cristina Brunengo[9], Darwin Cordovilla[10], Clyde Parodi[2], Mireya Invernizzi[3], Alicia Quiñonez[2], Edis Ortigoza Aquino[3], Silvia Calderoli[3], Sebastián Alderete[2], Magui Viviana Ullón Godoy[3], Carolina Díaz[11], Sandra Consani[11], Pilar Garino[12], Sofia Rostan[12], Carlos Costa[13], Yesica de León[13], Pedro Babak[14], Cynthia Vega Balbuena[15], Pamela Velázquez[16], Gabriela Ávila Pedretti[2]

[1]Sociedad Paraguaya de Reumatología. Asunción, Paraguay.
[2]Universidad Nacional de Asunción, Facultad de Ciencias Médicas, Hospital de Clínicas, Departamento de Reumatología. San Lorenzo, Paraguay.
[3]Universidad Católica Nuestra Señora de la Asunción, Instituto de Previsión Social, Hospital Central, Servicio de Reumatología. Asunción, Paraguay.
[4]Hospital de Villarrica. Villarrica, Paraguay.
[5]Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social, Hospital de Villa Elisa. Villa Elisa, Paraguay.
[6]Ministerio de Salud pública y Bienestar Social, Hospital Nacional de Itauguá. Itauguá, Paraguay.
[7]Universidad Católica Nuestra Señora de la Asunción, Instituto de Previsión Social, Hospital Central, Departamento de Pediatría, Reumatología Pediátrica. Asunción, Paraguay.
[8]Instituto de Previsión Social, Hospital Regional de Concepción. Concepción, Paraguay.
[9]Instituto Nacional de Reumatología, Departamento de Reumatología. Montevideo, Uruguay.
[10]Hospital Evangélico, Departamento de Reumatología. Montevideo, Uruguay.
[11]COSEM Institución de Asistencia Médica Privada de Profesionales, Departamento de Reumatología. Montevideo, Uruguay.
[12]Hospital Maciel, Departamento de Medicina Interna, Montevideo, Uruguay.

Fecha de envío
26/03/2023.

Fecha de aprobación
10/06/2026.

Palabras clave
registro, fármacos modificadores de la enfermedad, seguridad, enfermedades reumáticas inflamatorias.

RESUMEN

Objetivo: Mostrar los últimos datos del registro paraguayo- uruguayo de acontecimientos adversos (AA) en enfermedades reumáticas inflamatorias bajo tratamiento con fármacos modificadores de la enfermedad biológicos, biosimilares y sintéticos dirigidos (FAME-b-bs-sd): BIOBADAGUAY.

Método: Se obtuvieron datos de los pacientes incluidos en BIOBADAGUAY hasta marzo de 2025. La metodología está disponible en https://biobadaguay.ser.es/.

Resultados: Se analizaron un total de 1289 pacientes (1078 con FAME-b-bs-sd y 211 FAME-sintéticos convencionales (FAME-sc) como grupo control, el 78,7% fueron mujeres. La edad al inicio del primer tratamiento fue de 44,6 ± 16,7 años. El diagnóstico más frecuente fue la artritis reumatoide (AR) en 68,7%. Se administraron un total de 1633 líneas de tratamiento (1421 FAME-b/sd y 212 FAME-sc). Se registraron un total de 1893 AA, 1615 (88,0%) de carácter leve, 206 (11,2%) graves y 15 (0,82%) mortales. La infección fue el AA más frecuente en un 55,2%, en su mayoría de carácter leve en un 89,7%. En el análisis multivariante en función del diagnóstico usando como referencia la AR, las espondiloartritis (SPA) presentaron menor riego de AA globales. Asimismo segundas y posteriores líneas

Editor Responsable: Isabel Acosta
Universidad Nacional de Asunción, Facultad de Ciencias Médicas, Hospital de Clínicas, Departamento de Reumatología. San Lorenzo, Paraguay.

Este es un artículo publicado en acceso abierto bajo una licencia Creative Commons

Autor para correspondencia
Correo electrónico: pdeabreut@gmail.com (P. Abreu)

de tratamiento, la hipertensión, la hipercolesterinemia, el tratamiento concomitante con corticoides y con leflunomida mostraron un mayor riesgo.
Conclusiones: la incidencia de AA, predominantemente leves y con las infecciones como AA más frecuente, marca la necesidad de monitoreo riguroso y constante en estos pacientes.

Paraguayan–Uruguayan Registry of Adverse Events Associated with Targeted Therapies in Rheumatic Diseases. BIOBADAGUAY: 2025 Report

ABSTRACT

Keywords
registry, disease-modifying drugs, safety, inflammatory rheumatic diseases.

Objective: To present the latest data from the Paraguayan–Uruguayan registry of adverse events in patients with inflammatory rheumatic diseases receiving biologic, biosimilar, and targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs (b/bs/tsDMARDs): BIOBADAGUAY.
Methods: Data were collected from patients enrolled in BIOBADAGUAY up to March 2025. The methodology is available at https://biobadaguay.ser.es/.
Results: A total of 1,289 patients were analyzed, including 1,078 receiving b/bs/tsDMARDs and 211 receiving conventional synthetic DMARDs (csDMARDs) as the control group. Women accounted for 78.7% of the cohort. The mean age at initiation of the first treatment was 44.6 ± 16.7 years. Rheumatoid arthritis (RA) was the most frequent diagnosis (68.7%). A total of 1.633 treatment courses were administered (1.421 b/tsDMARDs and 212 csDMARDs). Overall, 1,893 adverse events (AEs) were recorded, of which 1,615 (88.0%) were mild, 206 (11.2%) were serious, and 15 (0.82%) were fatal. Infections were the most common AEs (55.2%), with the majority being mild (89.7%). In the multivariate analysis according to diagnosis, using RA as the reference category, patients with spondylarthritis (SpA) showed a lower risk of overall AEs. Additionally, second and subsequent treatment lines, hypertension, hypercholesterolemia, concomitant corticosteroid therapy, and leflunomide use were associated with an increased risk of AEs.
Conclusions: The incidence of AEs was predominantly mild, with infections being the most frequently reported events. These findings highlight the need for rigorous and continuous monitoring of patients receiving these therapies.

Corresponding author
Email: pdeabreut@gmail.com (P. Abreu)

INTRODUCCIÓN

BIOBADAGUAY es el registro uruguayo-paraguayo de acontecimientos adversos (AA) con terapias dirigidas (biológicos, biosimilares y compuestos sintéticos con diana identificable) en pacientes con enfermedades reumáticas. Está promovido por la Sociedad Uruguaya de Reumatología (SUR) y la Sociedad Paraguaya de Reumatología (SPR). Su objetivo es reconocer la seguridad de estos fármacos a largo plazo. Se accede a la plataforma del Proyecto desde la dirección web: https://biobadaguay.ser.es/.

Desde la introducción a finales de la década de los noventa de los inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (TNF), ha habido un incremento de otras clases de fármacos biológicos modificadores de la enfermedad (FAMEb) y sus biosimilares (FAMEbs) y más recientemente pequeñas moléculas sintéticas con dianas identificables (FAMEsd)[1]. Un gran número de ensayos clínicos randomizados y controlados han demostrado la eficacia y seguridad de estos agentes[2], pero estos resultados no son siempre valorables ya que presentan criterios de inclusión y exclusión muy estrictos y el tiempo de seguimiento es limitado. Por estas razones se ha considerado necesario realizar evaluaciones en escenarios reales para conocer la eficacia y la seguridad de este grupo de fármacos en la práctica clínica[3], con este fin se han llevado a cabo diferentes registros de FAMEb-bs-sd en distintos países[4-6]. En nuestro entorno la realidad socioeconómica, genética, demográfica, y epidemiológica difiere con la de otros países, lo que podría influir en la respuesta al tratamiento y la presentación de determinados acontecimientos adversos (AA).

En 2023 se firma un convenio de colaboración entre la Sociedad Argentina de Reumatología, Sociedad Brasileña de Reumatología, El Colegio Mexicano de Reumatología, la Sociedad Paraguaya de Reumatología y la Sociedad Uruguaya de Reumatología, en el cual se acuerdan llevar a cabo actividades de cooperación, complementación e intercambio en las siguientes áreas: académica, científica y de asesoramiento técnico, con el fin de afianzar, fortalecer y desarrollar trabajos colaborativos acerca la eficacia y seguridad a largo plazo de las drogas actualmente disponibles para el tratamiento de las enfermedades inmunomediadas, incluyendo agentes biológicos innovadores, biosimilares y drogas sintéticas dirigidas originales y genéricas, en el marco de los Registros de Acontecimientos Adversos de Terapias Biológicas en Enfermedades Reumáticas (BIOBADA). Así surge el grupo de trabajo BIOBADA-LATAM.

El objetivo de este estudio es mostrar el estado del registro BIOBADAGUAY y describir los datos analizados.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño del estudio

El registro BIOBADAGUAY: Estudio observacional, prospectivo de duración indeterminada para verificar la eficacia, la seguridad y la supervivencia de los FAMEb-bs-sd. Este registro, abarca a dos países de Latinoamérica, inició en el año 2016 y su metodología ha sido descrita en artículos previos 4. Si bien el registro incluye a pacientes de Paraguay y Uruguay en la misma plataforma, cada país participa de manera independiente, con un coordinador común para ambos países. El reclutamiento de los pacientes es un proceso dinámico, siendo ingresados al momento de iniciar el tratamiento diana y permanece abierto de forma indefinida. El monitoreo de la base de datos se realiza online bajo el control del coordinador. Más información sobre la metodología está disponible en la página web del registro (https://biobadaguay.ser.es).

Población y variables del estudio

Se incluyeron pacientes registrados hasta 31 de marzo de 2025. Se incluyeron pacientes tanto adultos como pediátricos con diagnóstico de enfermedades reumáticas inflamatorias y se clasificaron en dos grupos: los pacientes tratados con FAMEb-bs-sd se clasificaron como expuestos y los tratados con FAME sintéticos convencionales (FAMEsc) y con diagnóstico de artritis reumatoide como controles.

Al inicio del tratamiento se registraron datos demográficos, diagnóstico y su fecha así como las comorbilidades presentes al inicio del tratamiento. Se registró el fármaco, su fecha de inicio y vía de administración; en caso de suspensión, la fecha y sus causas. Se realizaron visitas anuales de seguimiento para evaluar la actividad de la enfermedad. Se recopiló información sobre el desarrollo de AA durante el tratamiento, se consignaron la fecha, la gravedad y el desenlace. Se consideró grave aquel evento que produjera la muerte, ponga en peligro la vida, requiera hospitalización o la prolongue, produzca discapacidad persistente o importante o malformaciones congénitas. Se utilizó la nomenclatura MedDRA (Medical Dictionary for Drug Regulatory Activities) para clasificar cada uno de los AA (www.meddra.org).

La monitorización de todos los pacientes se realizó on-line, para el control de la calidad de los datos registrados en la plataforma. Los objetivos de la monitorización on-line son: 1) revisar los datos de todos pacientes incluidos en cada centro en la plataforma hasta finales de marzo de 2025, 2) localizar los datos erróneos, contradictorios o problemáticos mediante la revisión de los datos recogidos en la plataforma. Con esta información se elabora un Excel donde se recogen las incidencias de cada centro para su posterior envío y resolución por parte de los investigadores y reducir el número de datos sin responder (*"missing"*) en los pacientes, solicitando información a los investigadores.

Análisis estadístico

Para el análisis descriptivo se analizaron las variables epidemiológicas, clínicas y terapias recibidas. Para las variables continuas se evaluaron las medias con su correspondiente desviación estándar (DS) y las categóricas en frecuencia y porcentaje. Para la comparación de las variables categóricas se utilizó el test exacto de Fisher y para las continuas el test de Wilcoxon. Para el análisis de incidencia de AA se calculó la tasa de incidencia (IR) por 1000 pacientes-año, (IC) 95% y la razón de tasa de incidencia (IRR) mediante regresión de Poisson (valor de significación de la p= 0,05).

Consideraciones éticas

El protocolo del registro Biobadaguay y el formulario de recogida de datos fueron aprobados por el Comité de Ética en Investigación Médica del Hospital Central del Instituto de Previsión Social, N° de registro:10131127. Todos los procedimientos se realizaron conforme a la declaración de Helsinki y las guías de Buenas Prácticas Clínicas. Los participantes otorgaron consentimiento informado por escrito para participar en

el registro. Los datos personales de los pacientes son confidenciales, con la consiguiente protección de los mismos.

RESULTADOS

Estado y monitorización del registro

En el año 2025 han participado diez y ocho centros (cinco en Uruguay y trece en Paraguay). Se retiraron del proyecto desde el 2022 hasta el 2025, siete centros en Uruguay y dos en Paraguay; así mismo se incorporaron cuatro nuevos centros en Paraguay y uno en Uruguay. El Listado de centros participantes activos con fecha del 31 de diciembre de 2025 se muestra en la Tabla 1.

Tabla 1 Centros participantes en BiOBADAGUAY en 2025.

Centros en Uruguay.
1. Instituto Nacional de Reumatología (INRU).
2. Hospital Maciel.
3. Hospital Escuela del Litoral de Paysandú.
4. Institución de Asistencia Médica Privada de profesionales (COSEM).
5. Hospital Evangélico.
Centros en Paraguay.
1. Hospital Central del Instituto de Previsión Social (IPS). Universidad Católica.
2. Hospital Regional de Encarnación del IPS.
3. Hospital de Clínicas de la Universidad Nacional de Asunción.
4. Hospital Central del IPS, Reumatología Pediátrica.
5. Hospital Nacional Itauguá.
6. Hospital Regional de Villarrica del IPS.
7. Centro de Controles del Hospital de Clínicas de la Universidad Nacional de Asunción.
8. Hospital General Pediátrico Niños de Acosta Ñu.
9. Hospital de Villa Elisa.
10. Complejo de Santo Domingo.
11. Hospital del INERAN.
12. Hospital de Ñemby.
13. Hospital Regional de Concepción del IPS.

Descripción de registro

El número total de pacientes registrados fue de 1289: 1078 FAMEb-bs-sd y 211 FAMEsc (controles). Los pacientes controles tienen el diagnostico de artritis reumatoide y están tratados FAMEsc y las comparaciones se establecen con los pacientes con el mismo diagnóstico de FAMEb-bs-sd.

Características de los pacientes

Del total de pacientes 989 (76,7%) fueron mujeres, con una edad media al inicio del primer tratamiento de 44,6 ±16,7 años y una duración media de la enfermedad al inicio del primer tratamiento biológico de 7,4 ± 8,5 años. El diagnóstico registrado con mayor frecuencia fue la artritis reumatoide (AR) 885 (68,7%) y la comorbilidad al inicio del tratamiento más frecuente fue la hipertensión arterial 332 (26,4%). Las principales características de la población incluida en el registro se presentan en la Tabla 2.

Tabla 2 Características de los pacientes al inicio del tratamiento. n: 1289

	Total 1289	**FAMEb-bs-sd 1078**	**FAMEsc 211**
Mujeres, n (%)	989 (76,7)	812 (75,3)	177 (83,9)
Edad de inicio Tto, media (DS)	44, 6 (16,7)	43,4 (17,0)	51,0 (13,7)
Duración enfermedad al inicio Tto, media (DS)	7,4 (8,5)	7,9 (8,2)	4,9 (7,5)
Comorbilidades	332 (26,4)	271 (25,7)	61 (30,1)
Hipertensión arterial, n (%)	114 (9,1)	82 (7,8)	32 (15,7)
Dislipidemia, n (%)	71 (5,6)	56 (5,3)	15 (7,35)
Diabetes, n (%)			
Diagnóstico			
Artritis reumatoide, n (%)	885 (68,7)	674 (62,52)	211 (100)
Artritis idiopática juvenil, n (%)	94 (8,7)	94 (8,7)	0 (0)
Espondiloartritis, n (%)	139 (10,8)	139 (12,9)	0 (0)
Artritis psoriásica, n (%)	57 (4,4)	57 (5,3)	0 (0)

Tratamientos

Se describen ciclos de tratamientos y debemos aclarar que esta información no se refiere a pacientes individuales, sino a tratamientos utilizados y registrados en el estudio (un paciente puede haber utilizado varios tratamientos).

Se administraron un total de 1633 ciclos de tratamiento: 1421 (87,0%) FAME-b-bs- sd y 212 (13%) en FAME-sc). El fármaco más utilizado en los controles fue el metotrexato en 93 (44,0%) de tratamiento, seguido de la leflunomida en 61 (28,8%) e hidroxicloroquina en 50 (23,6%). En relación con los ciclos de tratamiento de los FAMEb-bs-sd, los fármacos más utilizados fueron los inhibidores de factos de necrosis tisular (anti-TNF) con 942 (66,3%) ciclos de tratamiento. Seguido de los inhibidores de la interleucina 6 (iIL-6) 204 (14,4%).

La Tabla 3 muestra la distribución de tratamientos FAMEb-bs-sd según línea de tratamiento. Se comparan la proporción de tratamiento en la primera línea y líneas posteriores respecto al resto de tratamientos. Los anti-TNF originales (anti-TNFo) fueron los más frecuente utilizados 853 (60,0%), tanto en la primera línea como en segundas líneas y posteriores.

El metotrexato fue el tratamiento concomitante más usado tanto en primera línea como en líneas posteriores 919 (64,7%). Al analizar el uso de metotrexato en función de la línea de tratamiento, la primera línea de tratamiento se usó en 719 (66,7%), presentó de modo significativo un mayor uso con respecto a líneas posteriores de tratamiento 200 (58,3%), p=5,3e-03. Los corticoides se usaron en 716 tratamientos (50,4%). Al observar el uso de corticoides en función de la línea de

Tabla 3 Distribución de FAMEb-bs-sd según la línea de tratamiento.

	Total	1ª línea	Líneas posteriores	p-Value
antiTNFo, n%	853 (60)	704 (65,3)	149 (43,4)	9,9e-13
antiTNFbs, n (%)	89 (6,3)	76 (7,1)	13 (3,8)	0,030
RTXo, n (%)	167 (11,8)	116 (10,8)	51 (14,9)	0,043
RTXbs, n (%)	16 (1,1)	16 (1,5)	0 (0,0)	0,017
iIL-6, n (%)	204 (14,4)	120 (11,1)	84 (24,5)	5,4e-09
iIL12, 23,17, n (%)	4 (0,3)	0 (0,0)	4 (1,2)	3,3e-03
iJAK, n (%)	88 (6,2)	46 (4,3)	42 (12,2)	9,6e-07
Total, n (%)	1421 (100)	1078 (100)	343 (100)	-

Anti-TNF: inhibidor del factor de necrosis tisular; RTX: rituximab; iIL-6: inhibidor de la interleucina 6; iJAK: inhibidor de las janus kinasas.

tratamiento se usó con más frecuencia, pero sin mostrar diferencias significativas, en la primera línea de tratamiento 558 (51,8%) en comparación con la segunda línea de tratamiento 158 (46,1%) p=0,07. Destacamos que en cada ciclo de tratamiento puede haber uno o varios fármacos concomitantes.

Motivos de discontinuación de tratamiento

En la Tabla 4 se muestran las causas de suspensión de los distintos tratamientos (excluyendo controles). El p-Value se calcula en base a test de Fisher que compara la proporción de tratamientos discontinuados por cada motivo respecto al resto en la primera línea y líneas posteriores. Se registraron un total de 744 discontinuaciones de tratamiento. La causa más frecuentemente observada de suspensión de tratamientos fue la ineficacia sin presentar diferencias significativas entre la primera y las siguientes líneas de tratamiento. La discontinuación por remisión presentó diferencia significativa entre la primera y líneas posteriores de tratamiento p=1,4e-03.

Tabla 4 Descripción de los motivos de suspensión de FAMEb-bs-sd.

	1ª línea tto	Líneas posteriores tto	Total tto	p-Value
Ineficacia, n (%)	158 (28,1)	61 (33,5)	219 (29,4)	0,190
Pérdida de paciente, n (%)	148 (26,3)	40 (22,0)	188 (25,3)	0,280
Acontecimientos Adversos, n (%)	111 (19,8)	43 (23,6)	154 (20,7)	0,292
Otros, n (%)	56 (10,0)	19 (10,4)	75 (10,1)	0,887
Remisión, n (%)	45 (8,0)	3 (1,6)	48 (6,5)	1,4e-03
Razones no médicas, n (%)	17 (3,0)	6 (3,3)	23 (3,1)	0,809
Embarazo/deseo gestacional, n (%)	16 (2,8)	5 (2,7)	21 (2,8)	1,000
Desconocido, n (%)	11 (2,0)	5 (2,7)	16 (2,2)	0,558
Total, n (%)	562 (100)	182 (100)	744 (100)	-

AR: artritis reumatoide; APSo: artritis psoriásica; AIJ: artritis idiopática juvenil; SPA: espondiloartritis; Raz: razones; ges: gestacional.

En la Tabla 5 se muestran el total de suspensiones por diagnóstico, así como los motivos de suspensión para cada uno de ellos. La principal causa de suspensión fue la ineficacia en AR en un 33,7%, del total de discontinuaciones de tratamiento, seguido del acontecimiento adverso (AA) en un 25,7%. Es interesante constatar que, en la artritis idiopática juvenil, la causa más frecuente de suspensión de tratamiento fue la remisión en un 30,9%.

Tabla 5 Descriptivo de motivos de suspensión en FAMEb-bs-sd según diagnóstico.

Diagnostico	Total suspensiones	Acontecimiento adverso	Raz. no médicas	Desconocidos	Embarazo/deseo gest.	ineficacia	otros	pérdida	Remisión
AR, n (%)	460	118 (25,7)	10 (2,2)	12 (2,6)	15 (3,3)	155 (33,7)	30 (6,5)	114 (24,8)	6 (1,3)
APSo, n (%)	49	11 (22,4)	1 (2,0)	1 (2,0)	3 (6,1)	16 (31,7)	7 (14,3)	10 (20,4)	0 (0,0)
AIJ, n (%)	94	6 (6,4)	3 (3,2)	0 (0,0)	1 (1,1)	15 (16,0)	18 (19,1)	22 (23,4)	29 (30,9)
SPA, n (%)	97	12 (12,4)	5 (5,2)	0 (0,0)	2 (2,1)	26 (26,8)	8 (18,2)	32 (37,1)	4 (4,1)
Otros, n (%)	44	7 (15,9)	4 (9,1)	3 (6,8)	0 (0,0)	7 (18,4)	8 (18,2)	6 (13,6)	9 (20,5)

En la Tabla 6 se muestran el total de suspensiones por terapia recibida, así como los motivos de suspensión para cada una de ellas. Con el inhibidor de la interleucina 6, las causas de discontinuación de tratamiento fueron con igual frecuencia la ineficacia y el AA en un 33,7%. En los antiTNF la ineficacia fue la causa más frecuente de suspensión.

Tabla 6 Descriptivo de motivos de suspensión según terapia recibida.

	Total suspensiones	Acontecimiento adverso	Raz. no médicas	Desconocidos	Embarazo/deseo gest.	ineficacia	otros	pérdida	Remisión
antiTNF, n (%)	551	105 (19,1)	14 (2,5)	7 (1,3)	16 (2,9)	164 (29,8)	59 (10,7)	147 (26,7)	39 (7,1)
iIL-6, n (%)	98	33 (33,7)	3 43,1)	1 (4,1)	4 (4,1)	33 (33,7)	7 (14,3)	10 (20,4)	0 (0,0)
RTX, n (%)	82	12 (14,6)	5 (6,1)	5 (6,1)	0 (0,0)	15 (18,3)	180 (12,2)	27 (32,9)	8 (9,8)
iJAK, n (%)	11	4 (36,4)	5 (5,2)	1 (9,1)	0 (0,0)	6 (54,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Otros, n (%)	2	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (50,0)	1 (50,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Acontecimientos adversos

Se registraron un total de 1836 AA, de estos 1615 (88,0%) fueron leves, 206 (11,2%) graves y 15 (0,8%) mortales. La tasa de incidencia global fue 295,14 (IC 95%, 281,25-309,54) acontecimientos adversos por cada 1000 pacientes-año. La tasa de incidencia global de acontecimientos adversos leves 259,06 (IC 95%, 246,05-272,57) y de graves y mortales 36,09 (IC 95%, 31,34-41,35). Las infecciones fueron el grupo de

Tabla 7 Distribución de acontecimientos adversos según gravedad.

Gravedad	FAMEb-bs-sd	FAMEsc	Total
Leve, n (%)	1485 (87,8)	130 (90,3)	1615 (88,0)
Grave, n (%)	193 (11,4)	13 (9,0)	206 (11,2)
Mortal, n (%)	14 (0,8)	1 (0,7)	15 (0,8)

Tabla 8 Distribución según tipo de AA en tratamientos con FAMEb-bs-sd.

Tipos de Acontecimiento adverso				
	Totales	Graves	Mortales	Leves
Infecciones n (%)	942 (55,7)	98 (50,8)	5 (33,3)	839 (56,5)
Procedimientos médicos/quirúrgicos n (%)	70 (4,1)	13 (6,7)	1 (6,7)	56 (3,8)
Manifestaciones cutáneas n (%)	68 (4,0)	4 (2,1)	0 (0,0)	64 (4,0)
Manifestaciones gastrointestinales n (%)	60 (3,59	6 (3,1)	2 (14,3)	60 (3,6)
Manifestaciones hematológicas n (%)	59 (3,5)	3 (1,5)	0 (0,0)	59 (3,5)
Manifestaciones del sistema nervioso n (%)	52 (3,1)	2 (1,0)	1 (7,1)	49 (3,3)
Lesiones traumáticas/ intoxicaciones n (%)	51 (3,0)	7 (3,6)	0 (0,0)	44 (3,0)
Manifestaciones vasculares n (%)	49 (2,9)	16 (8,3)	0 (0,0)	33 (2,2)
Manifestaciones metabólicas n (%)	48 (2,8)	4 (2,1)	0 (0,0)	44 (3,0)
Manifestaciones hepáticas n (%)	46 (2,7)	2 (1,0)	1 (7,1)	43 (2,9)
Manifestaciones inmunológicas n (%)	39 (2,3)	11 (5,7)	0 (0,0)	28 (1,9)
Manifestaciones musculoesqueléticas n (%)	37 (2,2)	7 (3,6)	0 (0,0)	30 (2,0)
Exploraciones complementarias n (%)	23 (1,4)	0 (0)	0 (0,0)	23 (1,6)
Manifestaciones respiratorias n (%)	22 (1,3)	3 (1,5)	1 (7,1)	18 (1,2)
Manifestaciones oculares n (%)	22 (1,3)	2 (1,0)	0 (0,0)	20 (1,4)
Neoplasias n (%)	19 (1,1)	8 (4,1)	1 (1,1)	10 (0,7)
Manifestaciones ginecológicas n (%)	17 (1,0)	2 (1,0)	0 (0,0)	15 (1,0)
Manifestaciones cardiacas n (%)	14 (0,8)	3 (1,5)	0 (0,0)	11 (0,7)
Manifestaciones renales n (%)	13 (0,8)	1 (0,5)	0 (0,0)	12 (0,8)
Trastornos generales y lugar administración n (%)	13 (0,8)	1 (0,5)	2 (14,3)	10 (0,7)
Manifestaciones psiquiátricos n (%)	10 (0,6)	0 (0)	0 (0,0)	10 (0,7)
Manifestaciones otorrinolaringológicas n(%)	9 (0,5)	0 (0)	0 (0,0)	9 (0,6)
Manifestaciones endocrinas n (%)	6 (0,3)	0 (0)	0 (0,0)	6 (0,4)
Manifestaciones gestacionales/perinatales n (%)	3 (1,2)	0 (0)	0 (0,0)	3 (0,2)
Total n (%)	1692 (100)	193 (100)	14 (100)	1485 (100)

acontecimientos adversos globales que presentaron una tasa de incidencia más elevada 164,39 (IC 95%, 154,07-175,23). En la Tabla 7 se muestran la distribución de AA según gravedad por terapia recibida.

La Tabla 8 muestra la distribución por tipo de AA en tratamiento con FAMEb-bs-sd, los AA más frecuentes fueron las infecciones en 942 (55,7%), siendo en su mayoría de carácter leve 839 (89,1%).

En la Tabla 9 figura la frecuencia y gravedad de acontecimientos adversos infecciosos. Los AA infecciosos de carácter respiratorios en tratamientos con FAMEb-bs-sd fueron los más frecuentes en un 43,3 % (408), del total de AA infecciosos en estas terapias.

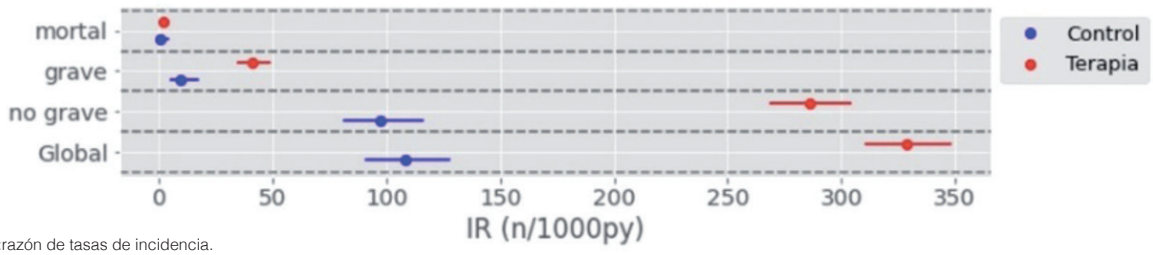
Tabla 9 Acontecimientos adversos infecciosos con FAMEb-bs-sd por frecuencia y gravedad.

Tipo infección	Total	Leve	Grave/Mortal
Respiratoria n (%)	408 (100)	366 (89,7)	42 (10,3)
Viral n (%)	200 (100)	184 (92,0)	16 (8,0)
Cutánea n (%)	121 (100)	110 (90,9)	11 (9,1)
Urinaria n (%)	87 (100)	81 (93,1)	6 (6,9)
Gastrointestinal, n (%)	68 (100)	60 (88,2)	8 (11,8)
Otros, n (%)	58 (100)	38 (65,5)	20 (34,5)

La tasa de incidencia (IR) por 1000 pacientes-año global de AA en FAME b/sd fue de 295,1 (IC 95% 281,2- 309,5) y la de FAMEsc 108,2 (IC95% 91,2-127,5). Al analizar la IR en función de la gravedad los FAME-b/sd se asociaron a mayor IR de AA globales, leves y graves en comparación con los FAMEsc IRR global=2,7 [95% CI,2,2-2,4] p=9,9-e20), (IRR leve=2,6 [95% CI,2,1-3,3] p=7,4-e18), (IRR grave=3,4 [95% CI, 1,7-6,7] p=0,0004) (Figura 1). Al analizar la IR en función de la gravedad según línea de tratamiento se observó que segundos y posteriores líneas de tratamiento de FAME-b/sd se asociaron a una mayor IR de AA globales, comparada con la primera línea de tratamiento (IRR=1,3 [95% CI,1,0-1,6] p=0,03) (Figura 2).

En el análisis multivariante por tipo de tratamiento y tomando como referencia los anti-TNF originales, se

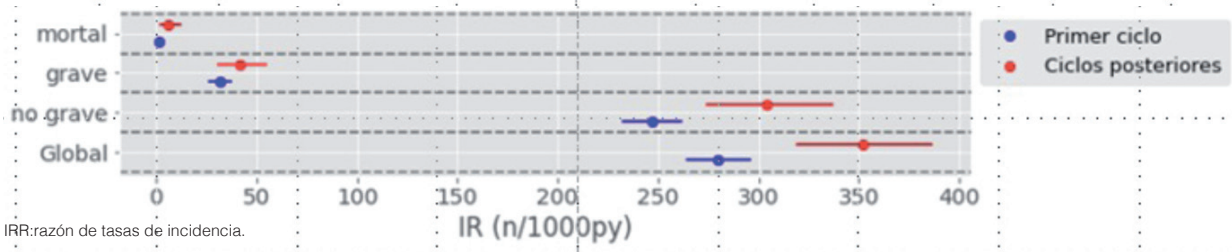
ANÁLISIS DE INCIDENCIA EN FUNCIÓN DE LA GRAVEDAD: CONTROL vs TERAPÍA						
	Controles (FAMEsc)		Terapia (FAMEb-sd)		IRR Test	
	Eventos	Incidencia	Eventos	incidencia	IRR	P
Global	143	108,2 (91,2 - 127,5)	1693	295,1 (281,2 - 309,5)	2.73 (2.2 - 3.4)	9,90e-20
No grave	129	97,6 (81,5 - 116,0)	1486	259,1 (246,1 - 272,6)	2.65 (2.1 - 3.3)	7,42e-18
Grave	13	9,8 (5,2 - 16,8)	193	33,65(29,1,- 38,7)	3.42 (1.7 - 6.7)	0,00037
Mortal	1	0,8 (0,02 - 4,22)	14	2,4 (1,3,- 4.0)	3,2 (0.4 - 24,4)	0,25675



IRR:razón de tasas de incidencia.

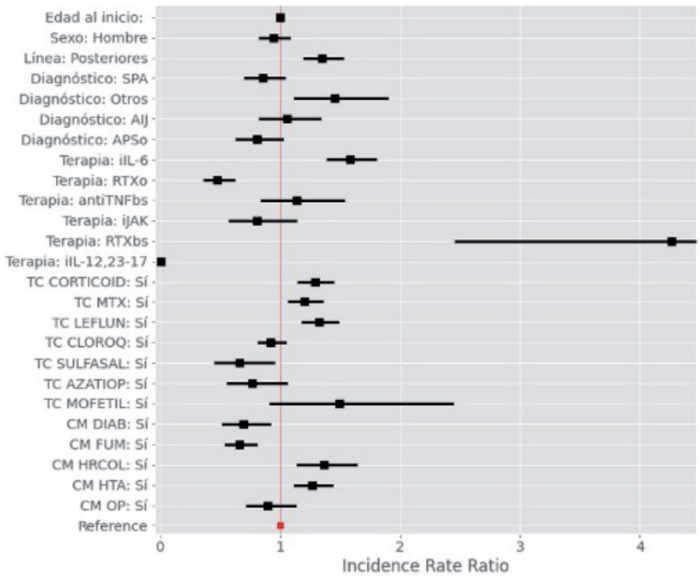
Figura 1 Análisis de incidencia en función de la gravedad.

ANÁLISIS DE INCIDENCIA EN FUNCIÓN DE LA GRAVEDAD: 1ª LÍNEA vs LÍNEAS POSTERIORES						
	1ª Línea		Líneas posteriores		IRR Test	
	Events	Incidencia	Events	Incidencia	IRR	P
Global	1263	279,81 (264,6–295,7)	430	351,76 (319,3-386,6)	1,26 (1,0-1,6)	0,03851
no grave	1114	246,80 (232,5-261,7)	372	304,31 (274,2-336,9)	1,23 (1,0-1,5)	0,06712
grave	142	31,46 (26,5-37,1)	51	41,72 (31,1-54,8)	1,33 (0-8-2,1)	0,24743
mortal	7	1,55 (0,6,-3,2)	7	5,73 (2,3-11,8)	3,69 (1,3-10,6)	0,01488



IRR:razón de tasas de incidencia.

Figura 2 Análisis de incidencia en función de la gravedad según línea de tratamiento.



Variable	IRR (IC95%)	p
Líneas posteriores	1,3 (1,1-1,5)	<0.0001
iIL-6	1.6 (1,4-1,8)	<0,0001
RTXo	0,5 (0,4-0,6)	<0,0001
RTX bs	4,3 (2,5-7,3)	<0,0001
TC corticoides	1,3 (1,1-1,4)	<0,0001
TC Leflunomida	1,3 (1,8-1,5)	<0,0001
HTA	1,3 (1,1-1,4)	<0,0001
Hipercolesterinemia	1,4 (1,1-1,6)	0,0006

Valor de referencia: AR, 1ª línea, antiTNFo,

IRR:razón de tasas de incidencia, o: original, bs: biosimilar, iIL: inhibidor interleuquina 6, RTX: rituximab, TC: tratamiento concomitante, HTA: hipertensión arterial.

Figura 3 Análisis multivariante sobre el grupo de FAMEb-sd.

encontró un mayor riesgo de AA globales con los inhibidores de la interleucina 6 (iIL-6) y el rituximab biosimilar (RTXbs) mientras que el RTX original se asoció a un menor riesgo. En el análisis multivariante en función del diagnóstico, usando como referencia la AR, las espondiloartritis (SPA) presentaron menor riego de AA globales. Asimismo segundas y posteriores líneas de tratamiento, la hipertensión, la hipercolesterinemia, el tratamiento concomitante con corticoides y con leflunomida mostraron un mayor riesgo (Figura 3).

DISCUSIÓN

Presentamos el último análisis, realizado hasta marzo de 2025, del registro BIOBADAGUAY. Aquí se proporcionan datos sobre la seguridad de terapias biológicas y sintéticas dirigidas en pacientes paraguayos y uruguayos con enfermedades reumáticas inflamatorias.

En esta cohorte predomina el sexo femenino y el diagnóstico más frecuente es la artritis reumatoide. Estos datos son similares a análisis previos del registro. Se observaron datos similares a otros registros como el registro español BIOBADASER(7), y otros registros sudamericanos como BIOBADASAR, BIOBADAMEX, BIOBADABRASIL[6,8,9].

Los tratamientos administrados con mayor frecuencia como primera línea de tratamiento fueron los anti-TNF originales. Estos datos quizás se deban a que fueron los primeros y únicos fármacos comercializados y aprobados durante varios años. Estos datos son simi-

lares al informe previo 4. En otros registros los datos son variables, y quizás se deban a diferencias en la comercialización y aprobación en los distintos países[5,7].

La principal causa de discontinuación de tratamiento fue la ineficacia, siendo similar a lo referido en BIOBADASER[7]. Al analizar las causas de suspensión por diagnóstico, se observó que la artritis idiopática juvenil presentó una alta tasa de suspensión por remisión. Estos datos han sido observados en otros registros, como en el registro alemán BIKER[10]; así mismo Postepski et al., mostraron datos similares de remisión pero con una alta tasa de reactivaciones posteriores[11]. El registro español BIOBADASER analizó los patrones de interrupción de los FAMEb-sd durante un periodo de 10 años, observándose que durante el primer año el principal motivo de discontinuación de tratamiento fue la pérdida de eficacia, mientras que la retirada por AA permanecía estable a lo largo del tiempo[4,12].

Los FAME-b-bs-sd presentaron mayor riesgo de AA que los FAME-sc, lo que concuerda con los datos reportados por el registro británico BSRBR–AR[13], donde los autores recomiendan la vigilancia en los primeros meses del inicio de las terapias dirigidas.

La infección fue el AA más frecuente, siendo su mayoría de carácter leve y de origen respiratorio. Así mismo, los AA graves observados con mayor frecuencia fueron los procesos infecciosos. Estos datos son similares a los observados en otros registros como el alemán RABBIT[14], aquí destacan la importancia de la edad avanzada, actividad inflamatoria alta y el uso de corticoides, como factores predisponentes al desarrollo de infecciones, subrayando la importancia de la vacunación y la prevención[15]. En BIOBADASAR, Isnardi C et al., reportan mayor frecuencia de infecciones respiratorias, subrayando la importancia de la prevención[5].

El análisis de incidencia de AA según línea de tratamiento mostró mayor incidencia de AA en segundas o posteriores líneas de tratamiento. Estos resultados están en consonancia con publicaciones previas en las cuales se constató que líneas posteriores de tratamiento se han asociado a un mayor riesgo de AA[4,15]. En este sentido, se ha postulado que este hallazgo se podría relacionar con pacientes con una enfermedad más grave, por el uso de mayor número de inmunosupresores, quizás mayor dosis acumulativa de corticoides o la suma de dichos factores[4].

Nuestro estudio tiene puntos fuertes y limitaciones. Este estudio representa datos de la práctica clínica real de una cohorte de pacientes sudamericanos bajo tratamiento con terapias biológicas, lo cual aporta datos de nuestra realidad y colabora al seguimiento de nuestros pacientes; así mismo constata la necesidad de continuar con una constante vigilancia de seguridad a través del registro. Entre las limitaciones, cabe mencionar el hecho que los distintos agentes biológicos han tenido una diferencia temporal de comercialización y disponibilidad, el número de registros es superior para los que fueron primeramente introducidos, lo que puede ocasionar sesgos en el análisis de los datos. Otra limitación sería el posible sesgo en la información de los AA por parte del investigador. En este sentido estamos trabajando para obtener una mejor notificación y conseguir datos de mejor calidad.

Este proyecto es resultado de la colaboración de reumatólogos paraguayos y uruguayos, con el apoyo de las Sociedades de Reumatología de Uruguay y Paraguay. Es importante la continuidad de este tipo de registros para mejorar la información sobre el uso de estas terapias, que podrá ser utilizada en la mejor atención de nuestros pacientes.

CONTRIBUCIÓN DE AUTORES

PAT: desarrolló el diseño del estudio, realizó la recolección y análisis de datos, redactó el manuscrito, traducción al inglés. SCV: desarrolló el diseño del estudio, realizó la recolección y análisis de datos, redactó el manuscrito. PMP, TCO, MZT, AAO, LR, VVC, AP, ELR, ZMA, PDB, RRC, RA, PP, PJG, LM, CCoronel, SGG, SFM, CB, DC, CP, MI, AG, EOA, SCalderoni, SA, MUG, CD, SConsani, PG, SR, CCosta, YL, PB, CVB y PV: realizaron la recolección y análisis de datos. GAP: desarrolló el diseño del estudio, realizó la recolección y análisis de datos, redactó el manuscrito.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

FINANCIAMIENTO

No se recibió financiación en la elaboración de este estudio.

DISPONIBILIDAD DE DATOS

Los conjuntos de datos generados y/o analizados durante el estudio están disponibles previa solicitud al autor correspondiente. Email: pdeabreut@gmail.com

REVISIÓN POR PARES

Este artículo fue evaluado mediante un proceso de revisión por pares doble ciego, conforme a la política de transparencia editorial de la revista. Los comentarios de los evaluadores y su identidad no están disponibles para esta publicación. Las observaciones y sugerencias fueron consideradas por el autor, quien realizó las modificaciones necesarias hasta llegar a la versión final publicada. Este procedimiento tiene como objetivo garantizar la integridad científica del artículo.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a todos los investigadores que participan y participaron en BIOBADAGUAY, a los pacientes, así como a la Sociedad Paraguaya de Reumatología y la Sociedad Uruguaya de Reumatología por su apoyo y patrocinio.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lauper K, Iudici M, Mongin D, Bergstra SA, Choquette D, Codreanu C, et al. Effectiveness of TNF-inhibitors, abatacept, IL6-inhibitors and JAK-inhibitors in 31 846 patients with rheumatoid arthritis in 19 registers from the ‚JAK-pot' collaboration. Ann Rheum Dis. 2022 Oct;81(10):1358-1366. Disponible en: https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2022-222586. Epub 2022 Jun 15. Erratum in: Ann Rheum Dis. 2024 Jan 2;83(1):e1. Disponible en: https://doi.org/10.1136/ard-2022-222586corr1

2. Curtis JR, Singh JA. Use of biologics in rheumatoid arthritis: current and emerging paradigms of care. Clin Ther. 2011 Jun;33(6):679-707. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2011.05.044

3. Pincus T, Sokka T. Should contemporary rheumatoid arthritis clinical trials be more like standard patient care and vice versa? Ann Rheum Dis. 2004 Nov;63 Suppl 2(Suppl 2):ii32-ii39. Disponible en: https://doi.org/10.1136/ard.2004.028415

4. de Abreu P, Cabrera S, Cordovilla D, Román L, Brunengo C, Melgarejo P, et al. Safety of biologic and synthetic targeted therapies in patients with immune-mediated diseases: data from the BIOBADAGUAY registry. Reumatol Clin (Engl Ed). 2025 Feb;21(2):101798. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.reumae.2025.101798

5. Isnardi CA, Roberts K, Exeni I, De La Sota M, Soriano E, Dubinsky D, et al. Seguridad de fármacos biológicos y sintéticos dirigidos utilizados en pacientes con enfermedades reumáticas inmunomediadas. rev. argent. rheumatologist [Internet]. 2023 enero [citado 2026 junio 01];34(1):3-15. Disponible en: https://doi.org/10.47196/rar.v34i1.726

6. Carmona L, de la Vega M, Ranza R, Casado G, Titton DC, Descalzo MÁ, Gómez-Reino J. BIOBADASER, BIOBADAMERICA, and BIOBADADERM: safety registers sharing commonalities across diseases and countries. Clin Exp Rheumatol. 2014 Sep-Oct;32(5 Suppl 85):S-163-7. Epub 2014 Oct 30. PMID: 25365109. Disponible en: https://www.clinexprheumatol.org/abstract.asp?a=8698

7. Biobadaser. Informe Biobadaser fase III 2025. Disponible en: https://biobadaser.ser.es/

8. Ventura-Ríos L, Bañuelos-Ramírez D, Hernández-Quiroz Mdel C, Robles-San Román M, Irazoque-Palazuelos F, Goycochea-Robles MV. Patient survival and safety with biologic therapy. Results of the Mexican National Registry Biobadamex 1.0. Reumatol Clin. 2012 Jul-Aug;8(4):189-94. English, Spanish. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.reuma.2012.02.010

9. Titton 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 Mar-Apr;51(2):152-60. English, Portuguese. PMID: 21584421. Disponible en: https://www.scielo.br/j/rbr/a/55SFVDsFt56j39JKq8WgBds/?lang=en&format=html

10. Horneff G, Klein A, Klotsche J, Minden K, Huppertz HI, Weller-Heinemann F, et al. Comparison of treatment response, remission rate and drug adherence in polyarticular juvenile idiopathic arthritis patients treated with etanercept, adalimumab or tocilizumab. Arthritis Res Ther. 2016 Nov 24;18(1):272. Disponible en: https://doi.org/10.1186/s13075-016-1170-3.

11. Postępski J, Kobusińska K, Olesińska E, Osińska V, Opoka-Winiarska V. Clinical remission in juvenile idiopathic arthritis after termination of etanercept. Rheumatol Int. 2013 Oct;33(10):2657-60. Disponible en: https://doi.org/10.1007/s00296-012-2468-3

12. Gómez-Reino JJ, Rodríguez-Lozano C, Campos-Fernández C, Montoro M, Descalzo MÁ, Carmona L; BIOBADASER 2.0 Study Group. Change in the discontinuation pattern of tumour necrosis factor antagonists in rheumatoid arthritis over 10 years: data from the Spanish registry BIOBADASER 2.0. Ann Rheum Dis. 2012 Mar;71(3):382-5. Disponible en: https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2011-200302

13. Dixon WG, Watson K, Lunt M, Hyrich KL, Silman AJ, Symmons DP; British Society for Rheumatology Biologics Register. Rates of serious infection, including site-specific and bacterial intracellular infection, in rheumatoid arthritis patients receiving anti-tumor necrosis factor therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. Arthritis Rheum. 2006 Aug;54(8):2368-76. Disponible en: https://doi.org/10.1002/art.21978

14. Listing J, Strangfeld A, Kary S, Rau R, von Hinueber U, Stoyanova-Scholz M, et al. Infections in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic agents. Arthritis Rheum. 2005 Nov;52(11):3403-12. Disponible en: https://doi.org/10.1002/art.21386

15. Cecconi M, Ranza R, Titton DC, Moraes JCB, Bertolo M, Bianchi W, et al. Incidence of Infectious Adverse Events in Patients With Rheumatoid Arthritis and Spondyloarthritis on Biologic Drugs-Data From the Brazilian Registry for Biologics Monitoring. J Clin Rheumatol. 2020 Mar;26(2):73-78. Disponible en: https://doi.org/10.1097/RHU.0000000000000935