



## ORIGINALES

Artículo bilingüe inglés/español

## Seguridad de los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad biológicos en la artritis reumatoide

### Safety of biological disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis

Cristina Martínez-Múgica, Esther Salgueiro

Departamento de Medicina, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad de Oviedo, Oviedo. España.

#### Autor para correspondencia

Cristina Martínez-Múgica  
Servicio de Farmacia  
Hospital Universitario de Cabueñes  
Los Prados, 395  
33394 Gijón (Asturias). España.

Correo electrónico:  
cmatinezmugica@gmail.com

Recibido el 5 de julio de 2021;  
aceptado el 23 de septiembre de 2021.  
Early Access date (12/11/2021).

DOI: 10.7399/fh.11788

#### Cómo citar este trabajo

Martínez-Múgica C, Salgueiro E. Seguridad de los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad biológicos en la artritis reumatoide. *Farm Hosp.* 2022;46(1):15-20.

#### Resumen

**Objetivo:** Analizar la seguridad del tratamiento con fármacos biológicos modificadores de la enfermedad prescritos con mayor frecuencia en pacientes con artritis reumatoide en la práctica clínica habitual.

**Método:** Estudio observacional retrospectivo, a partir de la historia clínica digitalizada de pacientes con artritis reumatoide de un hospital de tercer nivel, sobre la seguridad de los fármacos biológicos modificadores de la enfermedad, entre los años 2001 y 2013. Además de analizar las reacciones adversas que motivaron la retirada del tratamiento, se hizo un análisis de desproporcionalidad comparando los órganos y sistemas implicados en las reacciones adversas asociadas a los diferentes fármacos biológicos modificadores de la enfermedad calculando la *odds ratio* con un intervalo de confianza del 95% [*odds ratio* (IC95%)], del periodo de latencia entre el inicio del tratamiento y el diagnóstico de los efectos adversos, y de su conocimiento previo.

**Resultados:** Se analizaron las historias clínicas de 210 pacientes (73% mujeres; mediana de edad: 47 años), que incluían 399 líneas de tratamiento con algún fármaco biológico modificado de la enfermedad y 1.545 reacciones adversas potencialmente relacionadas con ellos. Se identificó un incremento significativo de reacciones adversas en los siguientes órganos y sistemas afectados: trastornos generales y del lugar de administración [2,3 (1,3-4,0)] para infliximab; infecciones [1,6 (1,3-2,1)] y trastornos del sistema inmunológico [4,2 (1,2-14,6)] para etanercept; trastornos hepato-biliares [2,1 (1,2-3,6)] para adalimumab; trastornos oculares [1,9 (1,2-3,1)] y cardíacos [2,9 (1,0-8,4)] para rituximab; trastornos de la sangre y del

#### Abstract

**Objective:** The aim of this study was to assess the safety of the most frequently used biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis patients in clinical practice.

**Method:** A retrospective longitudinal observational study was performed. Clinical information was obtained from the electronic health records of patients diagnosed and treated for rheumatoid arthritis, who had received at least one biologic disease-modifying antirheumatic drug dispensed between 2001 and 2013 from a third-level Hospital pharmacy. Adverse reactions during biologic disease-modifying antirheumatic drugs treatments were analysed, as well as the reasons for treatment discontinuation. A disproportionality analysis (odds ratio with 95% confidence interval) was performed to compare adverse drug reactions related to different system organ classes, the period between the drug start date and the reaction start date (latency period), and previous knowledge of the adverse reactions.

**Results:** In total, 210 patients were included in the analysis (73% women, median age 47 years), with 399 prescriptions for biologic disease-modifying antirheumatic drugs and 1,515 adverse reactions potentially related to them. The increased frequency of adverse reactions for each system organ class related to each biologic disease-modifying antirheumatic drug was as follows: general disorders and administration site disturbances with infliximab [2.3 [1.3-4.0]], infections [1.6 [1.3-2.1]] and immune system reactions with etanercept [4.2 [1.2-14.6]], hepatobiliary disorders with adalimumab [2.1 [1.2-3.6]], ophthalmic adverse reactions

#### PALABRAS CLAVE

Artritis reumatoide; Efectos adversos asociados a medicamentos; Fármacos biológicos.

#### KEYWORDS

Rheumatoid arthritis; Drug-related side effects and adverse reactions; Biological products.



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia  
Articles published in this journal are licensed with a  
Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License.  
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>  
La revista Farmacia no cobra tasas por el envío de trabajos,  
ni tampoco por la publicación de sus artículos.

sistema linfático [2,9 (1,8-4,7)] para tocilizumab y abatacept [3,0 (1,6-5,8)]. La latencia media osciló entre 5 y 33 meses. La mayor y menor proporción de reacciones adversas conocidas correspondieron a adalimumab (93,6%;  $p < 0,01$ ) y tocilizumab (55,2%;  $p < 0,01$ ), respectivamente. Más de la mitad de las retiradas de fármacos biológicos modificadores de la enfermedad asociadas a reacciones adversas se produjeron en el primer año de tratamiento.

**Conclusiones:** Los fármacos biológicos modificadores de la enfermedad inhibidores del factor de necrosis tumoral  $\alpha$  se asociaron a la presentación de trastornos generales, infecciones y trastornos del sistema inmunológico y a alteraciones hepatobiliares, mientras que los no inhibidores del factor de necrosis tumoral  $\alpha$  se relacionaron con un incremento en los trastornos oculares y cardíacos, trastornos de la sangre y del sistema linfático. La interrupción del tratamiento por reacciones adversas sucedió durante el primer año. La mayoría de las reacciones adversas registradas eran conocidas.

## Introducción

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria, crónica, de etiología autoinmune, que afecta de forma simétrica a pequeñas y medianas articulaciones. Tiene una prevalencia estimada a nivel mundial del 1% aproximadamente y en la población española en torno al 0,5%, de acuerdo con el estudio EPISER, publicado en el año 2002<sup>1</sup>. En las dos últimas décadas, el avance en el conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos de la AR, junto con el desarrollo de las técnicas de ingeniería molecular, han dado lugar a la aparición de nuevos tratamientos antirreumáticos modificadores de la enfermedad biológicos (FAMEb), muy eficaces en el control de la AR<sup>2</sup>. Los FAMEb actualmente comercializados en España incluyen inhibidores del factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) (infliximab, etanercept, adalimumab, golimumab, certolizumab pegol) y no inhibidores del TNF- $\alpha$  (rituximab, abatacept, tocilizumab, anakinra, sarilumab)<sup>3</sup>.

Desde su inicio, el tratamiento con FAMEb se ha seguido estrechamente para identificar sus efectos a largo plazo<sup>4</sup>. Su comercialización se acompañó del desarrollo de diversos registros de eficacia y seguridad, que constituyen cohortes longitudinales prospectivas con las que se intenta completar la información proporcionada por los ensayos clínicos<sup>5</sup>. Sin embargo, existe cierta heterogeneidad en los pacientes que se incluyen en estos registros, y la información acerca de algunos tratamientos biológicos es escasa. En un estudio previo<sup>6</sup>, nuestro grupo analizó los patrones de prescripción de FAMEb en la AR en España y sus resultados clínicos. El objetivo del presente estudio es analizar, en la práctica clínica habitual, la seguridad de los tratamientos con FAMEb prescritos con más frecuencia en pacientes con AR.

## Métodos

Se llevó a cabo un estudio observacional retrospectivo, a partir de las historias clínicas digitalizadas de un hospital terciario de 1.039 camas. Se incluyeron todos los pacientes mayores de 18 años diagnosticados de AR, seleccionando aquellos a los que se habían dispensado desde el Servicio de Farmacia un FAMEb entre 2001 y 2013, y con un seguimiento suficiente. Dicha fecha corresponde al último año previo a la protocolización de prescripción de biológicos en el centro hospitalario. Se excluyeron los pacientes que habían recibido FAMEb por haber participado en algún ensayo clínico y los tratamientos con golimumab por la inclusión del fármaco en la guía del hospital poco antes de finalizar el periodo de estudio. Los datos se anonimizaron y codificaron, de acuerdo con la Ley de Protección de Datos de Carácter Personal. El protocolo de estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación del Principado de Asturias (estudio n.º 52/15).

Los datos demográficos, características generales de la enfermedad y tratamientos empleados (fármaco, línea de tratamiento) se recogieron siguiendo las recomendaciones de la European League Against Rheumatism (EULAR) para estudios observacionales<sup>7</sup>. Para el estudio de la seguridad de los FAMEb analizados se registraron todas las reacciones adversas asociadas a los FAMEb (excluido golimumab por número insuficiente de pacientes a tratamiento) recogidas en la historia clínica, ya fueran referidas por el paciente

(1,9 [1.2-3.1]) and cardiac disorders (2.9 [1.0-8.4]) with rituximab, and blood and lymphatic system disorders with tocilizumab (2.9 [1.8-4.7]) and abatacept (3.0 [1.6-5.8]). The mean latency period was 5 to 33 months. Most adverse reactions were related to adalimumab (93.6%;  $P < 0.01$ ), whereas the fewest adverse reactions were related to tocilizumab (55.2%;  $P < 0.01$ ). Most treatment withdrawals related to adverse reactions were identified during the first year of biologic disease-modifying antirheumatic drugs treatment.

**Conclusions:** Tumour necrosis factor  $\alpha$  inhibitors were associated with general disorders and administration site disturbances, infections and immune system reactions, and hepatobiliary abnormalities, whereas non-tumour necrosis factor  $\alpha$  inhibitors were associated with cardiac disorders as well as blood and lymphatic system disorders. Treatment withdrawals mainly occurred during the first year of treatment. Most of the adverse reactions have been previously described.

u observadas por el médico, analizando los casos en que esas reacciones adversas fueron motivo de retirada del FAMEb. Además, de acuerdo con el *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (Diccionario MedDRA)<sup>8</sup>, las reacciones adversas registradas se codificaron en sus correspondientes "Términos Preferentes" (nivel 2 de la Clasificación MedDRA), recogiendo, además, el nivel correspondiente de "Clasificación por Órgano y Sistema" (nivel 5 de la Clasificación MedDRA). Para cada uno de los órganos y sistemas en los que se incluían las reacciones adversas de los diferentes FAMEb se analizó: 1) La desproporcionalidad de las notificaciones comparándolas con los restantes FAMEb, mediante el cálculo de la *odds ratio*, con un intervalo de confianza del 95%, y 2) el periodo de latencia de las reacciones adversas, calculado como el tiempo, en meses, transcurrido entre el inicio del tratamiento con el FAMEb y la fecha de diagnóstico de la reacción adversa. Adicionalmente, en cada una de las reacciones adversas recogidas se estudió su "conocimiento previo". Para ello, las reacciones adversas se clasificaron como: a) Conocidas: las descritas en la ficha técnica del medicamento; b) plausibles: no descritas en ficha técnica, pero lógicas teniendo en cuenta el mecanismo de acción del fármaco sospechoso; c) referidas en la bibliografía médica: aquellas que no estando descritas en ficha técnica, ni pudiendo deducirse del mecanismo de acción del fármaco, han sido previamente descritas en la bibliografía médica; para ello se realizó una búsqueda en PubMed con el nombre del principio activo y la reacción adversa observada, y d) desconocidas: aquellas que no se engloban en ninguna de las categorías anteriores. Para las reacciones adversas desconocidas se analizó, además, si existían reacciones adversas similares registradas en la base de datos EudraVigilance, versión pública, de la Agencia Europea de Medicamentos<sup>9</sup>. Todas las sospechas de reacciones adversas fueron notificadas al Sistema Español de Farmacovigilancia.

Para registrar la información extraída de las historias clínicas digitalizadas, se creó una matriz de datos, usando el programa Microsoft Excel 2010, en la que se definieron las variables de estudio. La edad se trató como una variable métrica y discreta y se presentó como la mediana [cuartil 1-cuartil 3; Q1-Q3]. Otras variables métricas se expresaron como la media  $\pm$  el error estándar de la media [ESM], y las variables categóricas se expresaron como frecuencias y porcentajes. El análisis estadístico se llevó a cabo con el Programa IBM SPSS Statistics 24.0 y la aplicación informática: "Sisa: two by two table analysis"<sup>10</sup>.

## Resultados

Se analizaron las 210 historias clínicas de pacientes diagnosticados de AR, que incluían un total de 399 líneas de tratamiento con algún FAMEb. Los pacientes tenían una mediana de edad de 47 años (Q1-Q3: 36,6-55,6) y eran mayoritariamente mujeres ( $n = 154$ , 73%). La gravedad media de la enfermedad era moderada-grave [DAS28 (Disease Activity Score 28), media  $\pm$  ESM: 5,0  $\pm$  0,2] y el tiempo medio de evolución hasta la prescripción del primer FAMEb de 5-6 años (media  $\pm$  ESM: 69,2  $\pm$  5,0 meses), habiendo recibido previamente una o dos líneas de tratamiento con FAMEb convencionales (FAMEc). No se identificaron tratamientos con anakinra ni certolizumab en pacientes que cumplieran los criterios de inclusión; tampoco con sarilumab, ya que no estaba incluido

**Tabla 1.** Retiradas de fármacos biológicos modificadores de la enfermedad debidas a reacciones adversas

FAMEb	Pacientes a tratamiento, total		Retiradas asociadas a reacciones adversas					Líneas de tratamiento, total
	n	n	Primer año		Años siguientes		Total	n
			n	% <sup>a</sup>	n	% <sup>a</sup>		
Infliximab	75	12	66,7	6	33,3	18	23,7	76
Etanercept	99	10	76,9	3	23,1	13	12,9	101
Adalimumab	109	15	45,5	18	54,5	33	29,7	111
Tocilizumab	54	5	83,3	1	16,7	6	10,9	55
Rituximab	38	4	57,1	3	42,9	7	18,4	38
Abatacept	18	1	33,3	2	66,7	3	16,7	18
<b>Total</b>		47	58,8	33	41,2	80	20,1	399

<sup>a</sup>Porcentaje de líneas de tratamiento retiradas asociadas a reacciones adversas durante el tratamiento con cada uno de los FAMEb.

<sup>b</sup>Porcentaje de líneas de tratamiento retiradas debido a reacciones adversas, para cada FAMEb.

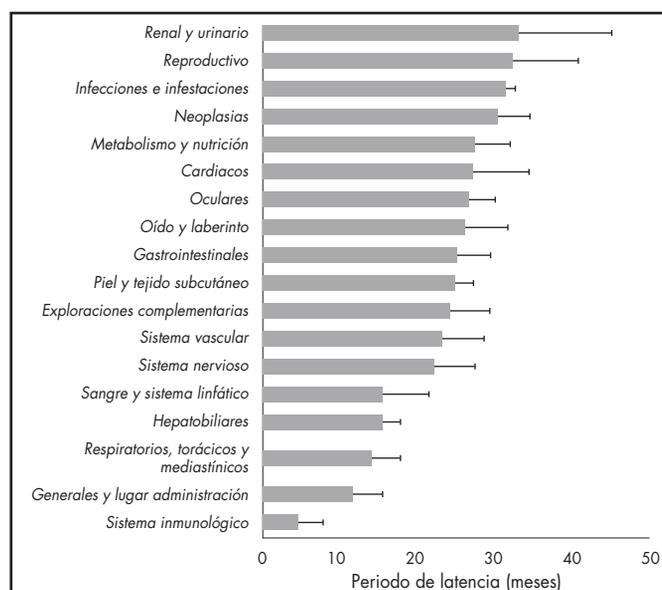
FAMEb: fármacos biológicos modificadores de la enfermedad.

en la Guía Farmacoterapéutica del Hospital durante el periodo de estudio. Se observaron un total de 1.545 reacciones adversas potencialmente relacionadas con FAMEb.

Globalmente consideradas, las reacciones adversas asociadas a FAMEb indujeron la retirada del fármaco solo en el 20% de las líneas de tratamiento. Además, dicha retirada se produjo en más de la mitad de los casos durante el primer año de tratamiento (Tabla 1). El análisis de desproporcionalidad de los órganos y sistemas afectados en las reacciones adversas registradas mostró los siguientes incrementos para cada uno de los FAMEb analizados: 1) infliximab: trastornos generales y del lugar de administración (reacciones relacionadas con la perfusión), 2) etanercept: infecciones e infestaciones (infecciones de las vías respiratorias) y trastornos del sistema inmunológico (reacciones alérgicas), 3) adalimumab: trastornos hepatobiliares (aumento de enzimas hepáticas), 4) rituximab, trastornos oculares (conjuntivitis) y cardíacos (arritmia), 5) tocilizumab: trastornos de la sangre y el sistema linfático (leucopenia), 6) abatacept: trastornos de la sangre y el sistema linfático (anemia) (Tabla 2).

Como promedio, los periodos de latencia de las reacciones adversas oscilaban entre los 5 y los 33 meses, siendo los trastornos del sistema inmune los que mostraban periodos más cortos y las alteraciones renales y del sistema urinario las registradas con periodos de latencia más largos (Figura 1).

Mayoritariamente, las reacciones adversas registradas eran conocidas (Tabla 3). El conocimiento previo era significativamente ( $p < 0,01$ )

**Figura 1.** Periodos de latencia de los órganos y sistemas afectados durante el tratamiento con fármacos biológicos modificadores de la enfermedad.**Tabla 2.** Clasificación de las reacciones adversas asociadas a los fármacos biológicos modificadores de la enfermedad

FAMEb	Clasificación por órganos y sistemas y alteración más frecuente	OR (IC 95%)
Infliximab	Trastornos generales y del lugar de administración – Reacciones relacionadas con la perfusión	2,3 (1,3-4,0)
Etanercept	Infecciones e infestaciones – Infecciones de las vías respiratorias	1,6 (1,3-2,1)
	Trastornos del sistema inmunológico – Reacciones alérgicas	4,2 (1,2-14,6)
Adalimumab	Trastornos hepatobiliares – Aumento de enzimas hepáticas	2,1 (1,2-3,6)
	Trastornos oculares – Conjuntivitis	1,9 (1,2-3,1)
Rituximab	Trastornos cardíacos – Arritmias	2,9 (1,0-8,4)
	Trastornos de la sangre y del sistema linfático – Leucopenia	2,9 (1,8-4,7)
Abatacept	Trastornos de la sangre y del sistema linfático – Anemia	3,0 (1,6-5,8)

FAMEb: fármacos biológicos modificadores de la enfermedad; IC: intervalo de confianza; OR: odds ratio.

**Tabla 3.** Conocimiento previo de las reacciones adversas asociadas a los fármacos biológicos modificadores de la enfermedad

FAMEb	Conocidas								Desconocidas						Total	P (χ <sup>2</sup> )*	
	FT		RM		PB		Total		EV, sí		EV, no		Total				
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%			
Infliximab	414	86,2	21	4,4	23	4,8	458	95,4	10	2,1	12	2,5	22	4,6	480	100	0,18
Etanercept	220	73,3	17	5,7	45	15	282	94,0	15	5,0	3	1,0	18	6,0	300	100	1,00
Adalimumab	291	93,6	2	0,6	10	3,2	303	97,4	6	1,9	2	0,6	8	2,6	311	100	< 0,01
Rituximab	158	80,6	6	3,1	18	9,2	182	92,9	9	4,6	5	2,6	14	7,1	196	100	0,53
Tocilizumab	100	55,2	6	3,3	49	27,1	155	85,6	24	13,3	2	1,1	26	14,4	181	100	< 0,01
Abatacept	49	63,6	17	22,1	8	10,4	74	96,1	0	0,0	3	3,9	3	3,9	77	100	0,60
<b>Total</b>	<b>1.232</b>	<b>79,7</b>	<b>69</b>	<b>4,5</b>	<b>153</b>	<b>9,9</b>	<b>1.454</b>	<b>94,1</b>	<b>64</b>	<b>4,1</b>	<b>27</b>	<b>1,7</b>	<b>91</b>	<b>5,9</b>	<b>1.545</b>	<b>100</b>	<b>-</b>

EV: EudraVigilance; FAMEb: fármacos biológicos modificadores de la enfermedad; FT: ficha técnica; PB: plausibilidad biológica; RM: revistas médicas.

\*Conocidas versus desconocidas.

mayor para las reacciones adversas asociadas a adalimumab, principalmente recogidas en la ficha técnica del medicamento (93,6%). Sin embargo, el conocimiento previo era inferior ( $p < 0,01$ ) en las reacciones adversas asociadas a tocilizumab; únicamente el 55,2% estaban recogidas en la ficha técnica, aunque el 27% de ellas eran plausibles, el potencial mecanismo implicado en su desarrollo estaba de acuerdo con el conocimiento del mecanismo de acción del tocilizumab. Además, tocilizumab fue el fármaco para el que un mayor porcentaje (13%) de reacciones adversas desconocidas están registradas en la base de datos EudraVigilance.

## Discusión

Las características demográficas de la población del estudio están de acuerdo con los datos epidemiológicos de la AR, con una frecuencia de presentación 2-3 veces mayor en mujeres y con inicio a cualquier edad de la vida adulta, aunque con un pico de frecuencia entre los 40 y 60 años<sup>1</sup>. También coinciden con las características demográficas de otras cohortes de pacientes publicadas previamente, con una actividad de la enfermedad en el momento del diagnóstico de moderada a severa<sup>12</sup>.

Desde la comercialización de los primeros medicamentos biológicos, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios ha publicado diferentes notas informativas dirigidas a los profesionales sanitarios sobre su seguridad<sup>13</sup>, en las que se advierte de un aumento del riesgo de infecciones, entre otros efectos adversos.

Un estudio de Abasolo *et al.* sobre la seguridad de FAMEb y FAMEc en pacientes con AR en condiciones clínicas habituales<sup>14</sup> mostraba una tasa de interrupción de tratamiento debido a reacciones adversas del 10% en la población analizada, lo que suponía un 80% respecto al total de pacientes que presentaban reacciones adversas. La retirada de medicamentos biológicos debida a sus efectos adversos fue ampliamente analizada en el estudio ANSWER<sup>15</sup>, que evaluó el mantenimiento o la retirada del tratamiento con siete fármacos biológicos utilizados en la AR en condiciones clínicas reales (750 pacientes, 1.037 tratamientos con FAMEb). Aunque sin alcanzar significación estadística, en ese estudio la mayor y menor frecuencia de retiradas a causa de sus efectos adversos fueron para adalimumab y abatacept, respectivamente. Estos resultados coinciden con la proporción de retiradas totales asociadas a reacciones adversas de los FAMEb en nuestro estudio, la mayor un 29,7% para adalimumab y la menor un 16,7% para abatacept. Sin embargo, un metaanálisis incluido en una revisión Cochrane<sup>16</sup> mostró la mayor asociación en la interrupción del tratamiento por efectos adversos para infliximab.

En nuestro estudio, cabe resaltar que más de la mitad de las retiradas del FAMEb asociadas a reacciones adversas se produjeron en el primer año de tratamiento con FAMEb; le correspondió la mayor proporción de retiradas a tocilizumab (83,3% del total de líneas de tratamiento con este fármaco), seguido de etanercept (76,9% del total de sus líneas de tratamiento).

Los periodos de latencia habitualmente descritos en los estudios consultados hacen referencia a las infecciones, identificando el mayor riesgo durante los 3 meses iniciales<sup>17</sup>, con una reducción gradual a medida que se avanza en el tratamiento<sup>18</sup>. Otros autores también incluyen la latencia

de reacciones de la piel, tras 24-48 horas del inicio del tratamiento, o las infusionales tras más de 6 meses de tratamiento con adalimumab, etanercept e infliximab<sup>19</sup>.

El análisis de desproporcionalidad realizado identificó un aumento significativo de los trastornos generales y del lugar de administración para infliximab. En la literatura se ha descrito extensamente la aparición de reacciones infusionales<sup>20</sup>, siendo el efecto adverso más frecuente observado. Sin embargo, el protocolo de prevención adoptado en el hospital en el que se realizó nuestro estudio (premedicación con antihistamínicos y/o glucocorticoides sistémicos), justificaría la baja incidencia de reacciones generales observada.

En cuanto a las infecciones e infestaciones, y trastornos del sistema inmunológico relacionados con etanercept, se sabe que el TNF es un componente importante de la respuesta del sistema inmune frente a una variedad de infecciones, por lo que parece lógico que su inhibición implique un aumento de este riesgo. A lo largo del desarrollo de fármacos biológicos se ha asociado el tratamiento con inhibidores de TNF- $\alpha$  con un aumento de la sensibilidad a las infecciones<sup>21,22</sup>. En la revisión Cochrane mencionada<sup>16</sup>, los fármacos que se asocian en mayor y menor medida a este tipo de reacciones son certolizumab y abatacept, respectivamente, sin encontrar diferencias destacables entre el resto. Existen tres estudios que utilizan etanercept como comparador en la incidencia de infecciones graves<sup>21,23,24</sup>, sin encontrar diferencias significativas en ninguno de ellos, aunque sí se observa tanto en las cohortes italiana como británica una tendencia a una menor asociación con abatacept, al igual que ocurre en la revisión Cochrane<sup>16</sup>.

El riesgo de hepatotoxicidad con inhibidores del TNF- $\alpha$  inicialmente parecía poco frecuente, aunque en 2004 la Food and Drug Administration emitió una alerta advirtiendo de este riesgo asociado con infliximab<sup>25</sup>. En general, en la literatura está poco descrito para adalimumab; sin embargo, sí existen casos publicados que describen una toxicidad similar a la observada en nuestro estudio<sup>26,27</sup>. En la ficha técnica está recogida como muy frecuente ( $\geq 1/10$ ) en base a los ensayos clínicos controlados fase III en pacientes con AR y artritis<sup>28</sup>.

Respecto a la desproporcionalidad de reacciones adversas asociadas a rituximab frente al resto de FAMEb, casi un 60% de los trastornos oculares fueron conjuntivitis, que podrían deberse a que rituximab puede producir hipogammaglobulinemia<sup>29</sup> y aumentar así el riesgo de infección. En cualquier caso, la conjuntivitis está descrita en su ficha técnica como un trastorno frecuente (entre  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ )<sup>30</sup>. Entre las otras reacciones observadas, las alteraciones visuales y los trastornos del lagrimeo también figuran en la ficha técnica, mientras que la úlcera corneal, la hemorragia subconjuntival y la aparición de orzuelos no habían sido descritas previamente.

En cuanto a los trastornos cardíacos, se observaron ya desde el ensayo clínico que le dio la indicación (principalmente en pacientes con enfermedad cardíaca preexistente y/o cardiotoxicidad). Posteriormente, en varios estudios se han publicado casos de hipotensión o hipertensión transitorias<sup>31</sup>, arritmias, insuficiencia cardíaca e infarto de miocardio.

Los artículos y revisiones sistemáticas que analizan el perfil de toxicidad de abatacept, fármaco con el menor número de reacciones registradas en

nuestro estudio, se centran principalmente en su bajo riesgo de infecciones, similar al de otros FAMEb no inhibidores del TNF- $\alpha$ <sup>32</sup>, o su menor incidencia de ingresos por infecciones graves, del tipo de sepsis, bacteriemia, neumonía o diverticulitis, comparado con tocilizumab<sup>33</sup>.

Respecto a los trastornos de la sangre y sistema linfático, Espinoza *et al.*<sup>34</sup> observan neutropenia asociada a abatacept en el 3,8% de los pacientes, valor muy inferior al que obtienen para tocilizumab (18,6%), pero superior al de infliximab (2,8%). Destaca que la mayoría de los pacientes que presentaron esta reacción habían presentado neutropenia previamente con otros tratamientos, especialmente con metotrexato.

La reacción hematológica observada con mayor frecuencia en nuestra cohorte (9/12) fue anemia; en cualquier caso, es difícil establecer si el origen de la anemia es el tratamiento o si es secundaria a la propia enfermedad. Tocilizumab presentó en nuestros pacientes un perfil similar al de abatacept, con un número significativamente mayor de reacciones de la sangre y sistema linfático. Su ficha técnica recoge la leucopenia y la neutropenia como "frecuentes" ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ )<sup>35</sup>.

En general, se observó un buen nivel de conocimiento del perfil de seguridad de los fármacos. Destaca tocilizumab, cuyas reacciones adversas observadas en el estudio y no recogidas en ficha técnica o publicaciones científicas coinciden con las reportadas a EudraVigilance, por lo que cabría plantearse la necesidad de que fueran incluidas en ficha técnica mediante una modificación de la misma.

Una de las principales limitaciones de nuestro estudio reside en la fuente de datos, la historia clínica. Su grado de cumplimentación puede suponer un sesgo de información que debemos tener en cuenta. También el hecho de que el análisis de reacciones adversas se realice por línea de tratamiento, y no por paciente, podría suponer una limitación a la hora de comparar los resultados con otros estudios publicados. Otra posible fuente de imprecisión podría ser el observador que revisa las historias. Sin embargo, la detallada y exhaustiva recogida de información y el largo periodo de seguimiento pensamos que supone una fortaleza en nuestro estudio.

Como conclusión podemos afirmar que los FAMEb inhibidores de TNF- $\alpha$  se asociaron a la presentación de trastornos generales, infecciones

y trastornos del sistema inmunológico y a alteraciones hepatobiliares, mientras que los no inhibidores de TNF- $\alpha$  se relacionaron con un incremento en los trastornos oculares y cardiacos, trastornos de la sangre y del sistema linfático. La interrupción del tratamiento por reacciones adversas fue poco frecuente y se produjo principalmente durante el primer año de tratamiento. Mayoritariamente las reacciones adversas registradas eran conocidas y la mayor proporción de las desconocidas estaban asociadas a tocilizumab.

## Financiación

Sin financiación.

## Conflicto de interés

Sin conflicto de interés.

## Aportación a la literatura científica

Con el uso cada vez más frecuente de terapias biológicas para distintas patologías, resulta de interés realizar un análisis retrospectivo para analizar su seguridad en vida real. Este aspecto, combinado con una patología como la artritis reumatoide, marcada por su carácter crónico y pacientes multitratados, brinda la oportunidad de analizar el perfil tóxico de los fármacos biológicos tanto en primera como en sucesivas líneas.

En nuestro estudio relacionamos los efectos adversos observados con cada fármaco con determinados órganos y sistemas, lo que aporta información para la toma de decisiones en un contexto clínico. Temporalmente sucedían sobre todo durante el primer año de tratamiento, por lo que tratamientos prolongados tendrían menos probabilidad de relacionarse con reacciones adversas. Además, sólo el 5% de éstas eran desconocidas, por lo que concluimos que su toxicidad potencial está bien documentada mediante ensayos clínicos y registros nacionales e internacionales.

## Bibliografía

1. Carmona L, Villaverde V, Hernández-García C, Ballina J, Gabriel R, Laffon A, *et al.* The prevalence of rheumatoid arthritis in the general population of Spain. *Rheumatology*. 2002;41:88-95.
2. Combe B, Landewe R, D'oren C, Hua C, Aletaha D, Álvaro-Gracia JM, *et al.* 2016 update of the EULAR recommendations for the management of early arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:948-59.
3. Smolen JS, Landewe R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M, *et al.* EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:960-77.
4. Ruderman EM. Overview of safety of non-biologic and biologic DMARDs. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51 Suppl 6:vi37-43.
5. De La Forest Divonne M, Gottenberg JE, Salliot C. Safety of biologic DMARDs in RA patients in real life: A systematic literature review and meta-analyses of biologic registers. *Joint Bone Spine*. 2017;84:133-40.
6. Martínez-Múgica C, Manso G. Prescribing patterns and clinical outcomes of biological disease-modifying anti-rheumatic drugs for rheumatoid arthritis in Spain. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020;24:8177-84.
7. Radner H, Chatzidionysiou K, Nikiphorou E, Gossec L, Hyrich KL, Zabalán C, *et al.* 2017 EULAR recommendations for a core data set to support observational research and clinical care in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2018;77:476-9.
8. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH). MedDRA. [Internet] [consultado 30/09/2019]. Disponible en: <https://www.meddra.org/>
9. European Medicine Agency. Base de datos europea de informes de presuntas reacciones adversas [Internet] [consultado 30/09/2019]. Disponible en: <http://www.adrreports.eu/es/index.htm>
10. Simple Interactive Statistical Analysis (SISA binomial) [consultado 30/09/2019]. Disponible en: <https://www.quantitativeskills.com/sisa/distributions/binomial.html>
11. Gibofsky A. Overview of epidemiology, pathophysiology, and diagnosis of rheumatoid arthritis. *Am J Manag Care*. 2012;18:S295-302.
12. Emery P, Solem C, Majer I, Cappelleri JC, Tarallo M. A European chart review study on early rheumatoid arthritis treatment patterns, clinical outcomes, and healthcare utilization. *Rheumatol Int*. 2015;35:1837-49.
13. AEMPS. Notas informativas Medicamentos de uso humano [Base de datos en Internet]. Ministerio de Sanidad [consultado 30/09/2019]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/acciones-informativas/notas-informativas-medicamentos-de-uso-humano/?cat=266&tag=seguridad-8>
14. Abasolo I, León L, Rodríguez-Rodríguez L, Tobías A, Rosales Z, Leal JM, *et al.* Safety of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents for rheumatoid arthritis patients in real-life conditions. *Semin Arthritis Rheum*. 2015;44:506-13.
15. Ebina K, Hashimoto M, Yamamoto W, Ohnishi A, Kabata D, Hirano T, *et al.* Drug retention and discontinuation reasons between seven biologics in patients with rheumatoid arthritis —The ANSWER cohort study—. *PLoS One*. 2018;13:e0194130.
16. Singh JA, Beg S, López-Olivo MA. Tocilizumab for rheumatoid arthritis: a Cochrane systematic review. *J Rheumatol*. 2011;38:10-20.
17. Dixon WVG, Symmons DPM, Lunt M, Watson KD, Hyrich KL, Silman AJ. Serious infection following anti-tumor necrosis factor therapy in patients with rheumatoid arthritis: Lessons from interpreting data from observational studies. *Arthritis Rheum*. 2007;56:2896-904.
18. Leombruno JP, Einarson TR, Keystone EC. The safety of anti-tumor necrosis factor treatments in rheumatoid arthritis: meta and exposure-adjusted pooled analyses of serious adverse events. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:1136-45.
19. Camargo M, Barros B, Fulone I, Silva M, Silveira M, Camargo I, *et al.* Adverse Events in Patients With Rheumatoid Arthritis and Psoriatic Arthritis Receiving Long-Term Biological Agents in a Real-Life Setting. *Front Pharmacol*. 2019;10:965.
20. Lichtenstein L, Ron Y, Kivity S, Ben-Horin S, Israeli E, Fraser G, *et al.* Infliximab-Related Infusion Reactions: Systematic Review. *J Crohn's Colitis*. 2015;9:806-15.
21. Carrara G, Bortoluzzi A, Sakellariou G, Silvagni E, Zanetti A, Govoni M, *et al.* Risk of hospitalisation for serious bacterial infections in patients with rheumatoid arthritis treated with biologics. Analysis from the RECOrd linkage On Rheumatic Disease study of the Italian Society for Rheumatology. *Clin Exp Rheumatol*. 2019;37:60-6.

22. Sepriano A, Kerschbaumer A, Smolen JS, Van der Heijde D, Dougados M, Van Vollenhoven R, *et al.* Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2019 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2020;79:760-70.
23. Mori S, Yoshitama T, Hidaka T, Sakai F, Hasegawa M, Hashiba Y, *et al.* Comparative risk of hospitalized infection between biological agents in rheumatoid arthritis patients: A multicenter retrospective cohort study in Japan. *Plos One.* 2017;12:e0179179.
24. Rutherford AI, Subesinghe S, Hyrich KL, Galloway JB. Serious infection across biologic-treated patients with rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2018;77:905-10.
25. Safety Alerts for drugs, biologics, medical devices, and dietary supplements. 2004 [consultado 02/03/2020]. Disponible en: <https://www.fda.gov/safety/medwatch-fda-safety-information-and-adverse-event-reporting-program/medical-product-safety-information>
26. Massarotti M, Marasini B. Successful treatment with etanercept of a patient with psoriatic arthritis after adalimumab-related hepatotoxicity. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2009;22:547-9.
27. Titis-Arcos JC, Hallal H, Robles M, Andrade RJ. Recurrent hepatotoxicity associated with etanercept and adalimumab but not with infliximab in a patient with rheumatoid arthritis. *Rev Esp Enferm Dig.* 2012;104:282-3.
28. AEMPS. Ficha técnica Humira 40 mg solución inyectable en pluma precargada. CIEMA, Ministerio de Sanidad [consultado 30/09/2019]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/103256017/FT\\_103256017.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/103256017/FT_103256017.html)
29. Van Vollenhoven R, Scali J, Curtis JR, Krasnow J, Vernon E, Allen R. Safety of tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis: analysis of median of 2.6 years of treatment in long-term extension studies. *Ann Rheum Dis.* 2010:544.
30. AEMPS. Ficha técnica Mabthera 500 mg concentrado para solución para perfusión. CIEMA, Ministerio de Sanidad [consultado 30/09/2019]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/98067002/FT\\_98067002.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/98067002/FT_98067002.html)
31. Edwards CJ, Arden NK, Fisher D, Saperia JC, Reading I, Van Staa TP, *et al.* The changing use of disease-modifying anti-rheumatic drugs in individuals with rheumatoid arthritis from the United Kingdom General Practice Research Database. *Rheumatology (Oxford).* 2005;44:1394-8.
32. Gottenberg JE, Morel J, Perrodeau E, Bardin T, Combe B, Dougados M, *et al.* Comparative effectiveness of rituximab, abatacept, and tocilizumab in adults with rheumatoid arthritis and inadequate response to TNF inhibitors: prospective cohort study. *BMJ.* 2019;364:l67.
33. Pawar A, Desai RJ, Solomon DH, Santiago Ortiz A, Gale S, Bao M, *et al.* Risk of serious infections in tocilizumab versus other biologic drugs in patients with rheumatoid arthritis: a multidatabase cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2019;78:456-64.
34. Espinoza F, Le Blay P, Combe B. Biologic Disease-modifying Antirheumatic Drug (bDMARD)-induced Neutropenia: A Registry from a Retrospective Cohort of Patients with Rheumatic Diseases Treated with 3 classes of intravenous bDMARD. *J Rheum.* 2017;44:844-9.
35. AEMPS. Ficha técnica Roactemra 20 mg/ml concentrado para solución para perfusión. CIEMA, Ministerio de Sanidad [consultado 30/09/2019]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/08492001/FT\\_08492001.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/08492001/FT_08492001.html)