



**Biblioteca
Cochrane**

Base de Datos **Cochrane** de Revisiones Sistemáticas

Efectos adversos de los productos biológicos: un meta-análisis en red y un resumen de revisiones Cochrane (Revisión)

Singh JA, Wells GA, Christensen R, Tanjong Ghogomu E, Maxwell LJ, MacDonald JK, Filippini G, Skoetz N, Francis DK, Lopes LC, Guyatt GH, Schmitt J, La Mantia L, Weberschock T, Roos JF, Siebert H, Hershman S, Cameron C, Lunn MPT, Tugwell P, Buchbinder R

Singh JA, Wells GA, Christensen R, Tanjong Ghogomu E, Maxwell LJ, MacDonald JK, Filippini G, Skoetz N, Francis DK, Lopes LC, Guyatt GH, Schmitt J, La Mantia L, Weberschock T, Roos JF, Siebert H, Hershman S, Cameron C, Lunn MPT, Tugwell P, Buchbinder R.

Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview

(Efectos adversos de los productos biológicos: un meta-análisis en red y un resumen de revisiones Cochrane).

Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 2. Art. No.: CD008794.

DOI: [10.1002/14651858.CD008794.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD008794.pub2).

www.cochranelibrary.com/es

Efectos adversos de los productos biológicos: un meta-análisis en red y un resumen de revisiones Cochrane (Revisión)

Copyright © 2016 The Cochrane Collaboration. Publicada por John Wiley & Sons, Ltd.

WILEY

[Resumen de los resultados]

Efectos adversos de los productos biológicos: un meta-análisis en red y un resumen de revisiones Cochrane

Jasvinder A Singh¹, George A Wells², Robin Christensen³, Elizabeth Tanjong Ghogomu⁴, Lara J Maxwell⁵, John K MacDonald⁶, Graziella Filippini⁷, Nicole Skoetz⁸, Damian K Francis⁹, Luciane C Lopes¹⁰, Gordon H Guyatt¹¹, Jochen Schmitt¹², Loredana La Mantia¹³, Tobias Weberschock^{14,15}, Juliana F Roos¹⁶, Hendrik Siebert¹⁷, Sarah Hershan¹⁸, Chris Cameron², Michael PT Lunn¹⁹, Peter Tugwell^{20,21,22}, Rachelle Buchbinder²³

¹Department of Medicine, Birmingham VA Medical Center, Birmingham, AL, USA. ²Department of Epidemiology and Community Medicine, University of Ottawa, Ottawa, Canada. ³Musculoskeletal Statistics Unit, The Parker Institute, Copenhagen University Hospital, Bispebjerg og Frederiksberg, Copenhagen, Denmark. ⁴Bruyère Research Institute, University of Ottawa, Ottawa, Canada. ⁵Centre for Practice-Changing Research (CPCR), Ottawa Hospital Research Institute (OHRI), The Ottawa Hospital - General Campus, Ottawa, Canada. ⁶Cochrane IBD Group, Robarts Clinical Trials, London, Canada. ⁷Scientific Direction, Fondazione I.R.C.C.S. Istituto Neurologico Carlo Besta, Milano, Italy. ⁸Cochrane Haematological Malignancies Group, Department I of Internal Medicine, University Hospital of Cologne, Cologne, Germany. ⁹Epidemiology Research Unit, University of West Indies, Mona Kingston 7, Jamaica. ¹⁰Sciences of Pharmaceutical Program, University of Sorocaba, São Paulo, Sorocaba, Brazil. ¹¹Department of Clinical Epidemiology and Biostatistics, McMaster University, Hamilton, Canada. ¹²Center for Evidence-Based Healthcare, Faculty of Medicine Carl Gustav Carus, Technischen Universität (TU) Dresden, Dresden, Germany. ¹³Unit of Neurorehabilitation - Multiple Sclerosis Center, I.R.C.C.S. Santa Maria Nascente - Fondazione Don Gnocchi, Milano, Italy. ¹⁴Evidence-Based Medicine Frankfurt, Institute of General Practice, Goethe University, Frankfurt, Germany. ¹⁵Department of Dermatology, Venereology, and Allergology, J.W. Goethe-University Hospital, Frankfurt, Germany. ¹⁶Dept of Clinical Pharmacy & Pharmacy Practice, Dubai Pharmacy College, Dubai, United Arab Emirates. ¹⁷Cochrane Haematological Malignancies Group, University Hospital Cologne, Cologne, Germany. ¹⁸Monash Department of Clinical Epidemiology at Cabrini Hospital, Department of Epidemiology and Preventive Medicine, Monash University, Malvern, Australia. ¹⁹Department of Neurology and MRC Centre for Neuromuscular Diseases, National Hospital for Neurology and Neurosurgery, London, UK. ²⁰Department of Medicine, Faculty of Medicine, University of Ottawa, Ottawa, Canada. ²¹Ottawa Hospital Research Institute, Clinical Epidemiology Program, Ottawa, Canada. ²²Department of Epidemiology and Community Medicine, Faculty of Medicine, University of Ottawa, Ottawa, Canada. ²³Monash Department of Clinical Epidemiology, Cabrini Hospital, Department of Epidemiology and Preventive Medicine, School of Public Health and Preventive Medicine, Monash University, Malvern, Australia

Contacto: Jasvinder A Singh, Department of Medicine, Birmingham VA Medical Center, Faculty Office Tower 805B, 510 20th Street South, Birmingham, AL, 35294, USA. jasvinder.md@gmail.com.

Grupo Editorial: Grupo Cochrane de Enfermedades Musculoesqueléticas.

Estado y fecha de publicación: Editada (sin cambios en las conclusiones), publicada en el número 4, 2016.

Referencia: Singh JA, Wells GA, Christensen R, Tanjong Ghogomu E, Maxwell LJ, MacDonald JK, Filippini G, Skoetz N, Francis DK, Lopes LC, Guyatt GH, Schmitt J, La Mantia L, Weberschock T, Roos JF, Siebert H, Hershan S, Cameron C, Lunn MPT, Tugwell P, Buchbinder R. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview (Efectos adversos de los productos biológicos: un meta-análisis en red y un resumen de revisiones Cochrane). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 2. Art. No.: CD008794. DOI: [10.1002/14651858.CD008794.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD008794.pub2).

Copyright © 2016 The Cochrane Collaboration. Publicada por John Wiley & Sons, Ltd.

RESUMEN

Antecedentes

Los productos biológicos se usan para el tratamiento de la artritis reumatoide y muchas otras enfermedades. Aunque se ha establecido la eficacia de los productos biológicos, hay incertidumbre con respecto a los efectos adversos de este tratamiento. Debido a que los productos biológicos pueden presentar riesgos graves frecuentes como la reactivación de la tuberculosis (TB), las infecciones graves y los linfomas, que ocurren en un escaso número en varias indicaciones, se propuso combinar los resultados de los productos biológicos utilizados en muchas enfermedades para obtener estimaciones de riesgo muy necesarias.

Efectos adversos de los productos biológicos: un meta-análisis en red y un resumen de revisiones Cochrane (Revisión)

Copyright © 2016 The Cochrane Collaboration. Publicada por John Wiley & Sons, Ltd.

Objetivos

Comparar los efectos adversos potenciales del tratamiento con un inhibidor del factor de necrosis tumoral (adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab), antagonista de interleucina (IL)-1 (anakinra), antagonista IL-6 (tocilizumab), anti-CD28 (abatacept) y célula antiB (rituximab) en pacientes con cualquier enfermedad excepto la enfermedad por inmunodeficiencia humana (infección por el VIH/SIDA).

Métodos

Se consideraron para su inclusión los ensayos controlados aleatorizados (ECA), los ensayos clínicos controlados (ECC) y los estudios de extensión de etiqueta abierta (EO) que estudiaron uno de los nueve productos biológicos para su uso en cualquier indicación (con la excepción del VIH/SIDA) y que informaron sobre los resultados adversos preespecificados (eventos adversos graves (EAS), retiros debidos a eventos adversos (EA), EA totales, infecciones graves; EA específicos, a saber, reactivación de la tuberculosis (TBC), linfoma e insuficiencia cardíaca congestiva). Se hicieron búsquedas en *The Cochrane Library*, MEDLINE y en EMBASE (hasta enero 2010). La identificación de los resultados de la búsqueda y la extracción de los datos se realizaron de forma independiente y por duplicado. Para el metanálisis de redes, se realizaron tanto los modelos de comparación bayesiana de tratamientos combinados como los modelos combinados lineales generalizados basados en brazos.

Resultados principales

Se incluyeron 160 ECA con 48.676 participantes y 46 estudios de extensión con 11.954 participantes. La mediana de la duración de los ECA fue de 6 meses y 13 meses para los estudios de extensión abierta. Se limitaron datos para la reactivación de la TB, el linfoma y la insuficiencia cardíaca congestiva. Utilizando la dosis estándar, en comparación con el control, los biológicos como grupo se asociaron con una tasa mayor estadísticamente significativa de EA totales (odds-ratio (OR) 1,28, intervalo de credibilidad (IC) del 95%: 1,09 a 1,50; número necesario a tratar para dañar (NNTD) = 22, intervalo de confianza (IC) del 95%: 14 a 60), retiros debidos a EA (OR 1.47, IC del 95% 1,20 a 1,86; NNTH = 26, IC del 95% 15 a 58), infecciones graves (OR, 1,37, IC del 95% 1,04 a 1,82, NNTH = 108 IC del 95%, 50 a 989) y reactivación de la tuberculosis (OR 4,68, IC del 95% 1,18 a 18,60; NNTH = 681, IC del 95% 143 a 14706).

La tasa de EAS, linfoma e insuficiencia cardíaca congestiva no fue estadísticamente significativa entre el tratamiento biológico y el de control.

El certolizumab pegol (OR 4,75, IC del 95%: 1,52 a 18,65; NNTD = 12, IC del 95%: 4 a 79) y la anakinra (OR 4,05, IC del 95%: 1,22 a 16,84; NNTD = 14, IC del 95%: 4 a 181) se asociaron con un riesgo estadísticamente significativo de infecciones graves en comparación con el tratamiento de control. En comparación con el control, el certolizumab se asoció con un riesgo estadística y significativamente mayor de EAG (según lo definido en los estudios incluidos: OR 1,57, 95% CI 1,06 a 2,32; NNTH = 18, 95% CI 9 a 162). El infliximab se asoció con un riesgo estadísticamente significativo de EA totales OR 1,55, IC del 95%: 1,01 a 2,35; NNTH = 13, IC del 95%: 8 a 505) y retiros debidos a EA en comparación con el control (OR 2,34, IC del 95%: 1,40 a 4,14; NNTH = 10, IC del 95%: 5 a 30).

Los números generales fueron relativamente pequeños para las comparaciones indirectas. Las comparaciones indirectas revelaron que el certolizumab pegol se asociaba a una probabilidad estadísticamente significativa de infecciones graves en comparación con el abatacept, el adalimumab, el etanercept, el golimumab y el rituximab; y la anakinra tenía una probabilidad estadísticamente significativa de asociarse a infecciones graves en comparación con el rituximab. El certolizumab pegol se asoció con probabilidades estadística y significativamente mayores de EAG comparado con adalimumab y abatacept. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los productos biológicos en los EA o los retiros totales debido a EA en las comparaciones indirectas.

Conclusiones de los autores

En términos generales, a corto plazo los productos biológicos se asociaron con tasas estadística y significativamente mayores de infecciones graves, reactivación de la TB, EA totales y retiros debido a EA. Las infecciones graves incluyeron infecciones oportunistas así como infecciones bacterianas en la mayoría de los estudios. Algunos productos biológicos tuvieron una asociación estadísticamente mayor con ciertos resultados adversos en comparación con el control pero no hubo consistencia entre los resultados, por lo que se necesita precaución al interpretar estos resultados.

Es necesario realizar más investigaciones sobre la seguridad a largo plazo de los productos biológicos y es urgente que se elaboren informes comparativos de seguridad de diferentes productos biológicos, preferiblemente sin la participación de la industria. Los registros nacionales e internacionales y otros tipos de bases de datos grandes son fuentes relevantes para proporcionar evidencia complementaria con respecto a la seguridad a corto y a más largo plazo de los productos biológicos.

RESUMEN EN TÉRMINOS SENCILLOS

Efectos secundarios de nueve productos biológicos utilizados habitualmente

Este resumen de una revisión Cochrane presenta lo que se conoce de las investigaciones acerca de los efectos secundarios de los productos biológicos utilizados para muchas enfermedades, que incluyen la artritis inflamatoria y otras afecciones inflamatorias, cáncer y enfermedades neurológicas. No se incluyeron estudios sobre infección por el VIH/SIDA. Los nueve productos biológicos que se estudiaron

fueron: abatacept (Orencia[®]), adalimumab (Humira[®]), anakinra (Kineret[®]), certolizumab pegol (Cimzia[®]), etanercept (Enbrel[®]), golimumab (Simponi[®]), infliximab (Remicade[®]), rituximab (Rituxan o Mabthera[®]) y tocilizumab (Actmera[®]).

La revisión muestra que los pacientes que utilizan estos productos biológicos a corto plazo:

- probablemente serán un poco más propensos a sufrir más infecciones graves o tuberculosis que los pacientes que reciben placebo (fármaco falso);
- probablemente serán un poco más propensos a presentar efectos secundarios o a abandonar el estudio debido a los efectos secundarios que los pacientes que reciben placebo;
- probablemente no presentarán más efectos secundarios graves* (aparte de otras infecciones graves), cáncer ni insuficiencia cardíaca congestiva que los pacientes que reciben placebo.

(*Un efecto secundario grave es un evento adverso potencialmente mortal que puede dar lugar a la muerte o a la hospitalización y a discapacidad o daño permanente).

No se dispone de información precisa acerca de otros efectos secundarios y complicaciones posibles, incluyendo efectos secundarios a largo plazo o poco frecuentes.

¿Qué son los biológicos?

Los productos biológicos son un grupo de fármacos que suprimen el sistema inmunológico y reducen la inflamación, aunque la supresión del sistema inmunológico puede dar lugar a que sea algo más difícil combatir las infecciones.

Mejor estimación de lo que les sucede a los pacientes que reciben productos biológicos a corto plazo (rango: 1 a 63 meses)

Efectos secundarios graves

Entre los pacientes que recibieron cualquier producto biológico, 127 de 1.000 presentaron efectos secundarios graves en comparación con 118 de 1.000 que recibieron placebo (daño absoluto 1%).

Todos los efectos secundarios informados

Entre los pacientes que recibieron cualquier producto biológico, 770 de 1.000 presentaron efectos secundarios en comparación con 724 de 1.000 que recibieron placebo (daño absoluto 5%).

Abandono del estudio debido a los efectos secundarios

Entre los pacientes que recibieron cualquier producto biológico, 137 de 1.000 abandonaron el estudio debido a los efectos secundarios en comparación con 98 de 1.000 que recibieron placebo (daño absoluto 4%).

Infecciones graves

Entre los pacientes que recibieron algún producto biológico, 35 de 1.000 presentaron infecciones graves en comparación con 26 de 1000 que recibieron placebo (daño absoluto 1%).

Tuberculosis

Entre los pacientes que recibieron cualquier producto biológico, 20 de 10 000 presentaron tuberculosis en comparación con cuatro de 10 000 que recibieron placebo (daño absoluto 0,16%). Sin embargo, no hubo muchos casos de tuberculosis, por lo que la confianza en este resultado es baja.

Linfoma (cáncer de la sangre)

Durante el corto plazo de estos ensayos, puede haber poca o ninguna diferencia en el número de pacientes que presentó cáncer mientras recibió cualquier producto biológico en comparación con los pacientes que recibieron placebo. Sin embargo, no hubo muchos casos de cáncer, por lo que la confianza en este resultado es baja.

Insuficiencia cardíaca congestiva

Puede haber poca o ninguna diferencia en el número de pacientes que recibió cualquier producto biológico y que presentó insuficiencia cardíaca en comparación con los pacientes que recibieron placebo. Sin embargo, no hubo muchos casos de insuficiencia cardíaca congestiva, por lo que la confianza en este resultado es baja.