

LA BIBLIOTECA COCHRANE PLUS  
2011 NÚMERO 1 ISSN 1745-9990



# EFECTOS ADVERSOS DE LOS PRODUCTOS BIOLÓGICOS: UN METANÁLISIS DE REDES Y RESUMEN COCHRANE

JASVINDER A SINGH, GEORGE A WELLS, ROBIN CHRISTENSEN, ELIZABETH TANJONG GHOGOMU, LARA MAXWELL, JOHN K MACDONALD, GRAZIELLA FILIPPINI, NICOLE SKOETZ, DAMIAN FRANCIS, LUCIANE C LOPES, GORDON H GUYATT, JOCHEN SCHMITT, LOREDANA LA MANTIA, TOBIAS WEBERSCHOCK, JULIANA F ROOS, HENDRIK SIEBERT, SARAH HERSHAN, MICHAEL PT LUNN, PETER TUGWELL, RACHELLE BUCHBINDER

Cómo citar la revisión: Singh J, Wells G, Christensen R, Tanjong Ghogomu E, Maxwell L, MacDonald J, Filippini G, Skoetz N, Francis D, Lopes L, Guyatt G, Schmitt J, La Mantia L, Weberschock T, Roos J, Siebert H, Hershan S, Lunn M, Tugwell P, Buchbinder R. Efectos adversos de los productos biológicos: un metanálisis de redes y resumen Cochrane. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011 Issue 2. Art. No.: CD008794. DOI: 10.1002/14651858.CD008794

## 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, pero éstos 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.

## Objetivos

Comparar los efectos adversos del tratamiento con bloqueador del factor de necrosis tumoral (etanercept, adalimumab, infliximab, golimumab, certolizumab), 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 de inmunodeficiencia humana (infección por el VIH/SIDA).

## Métodos

Se consideraron para inclusión los ensayos controlados aleatorios (ECA), los ensayos clínicos controlados (ECC) y los estudios de extensión abiertos que estudiaron uno de los nueve productos biológicos para su uso en cualquier indicación (con la excepción de la infección por el VIH/SIDA) y que informaron los resultados adversos preespecificados en esta revisión. 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 realizó la regresión logística de efectos mixtos mediante el modelo de efectos aleatorios según el brazo,

dentro de un marco bayesiano empírico.

## Resultados principales

Se incluyeron 163 ECA con 50 010 participantes y 46 estudios de extensión con 11 954 participantes. La mediana de la duración de los ECA fue seis meses y 13 meses para los estudios de extensión abierta. Hubo datos limitados para la reactivación de la tuberculosis (TB), el linfoma y la insuficiencia cardíaca congestiva. Ajustados por la dosis, los productos biológicos como grupo se asociaron con una tasa mayor estadísticamente significativa de eventos adversos totales (odds ratio [OR] 1,19; IC del 95%: 1,09 a 1,30; número necesario a tratar para dañar [NNTD] = 30; IC del 95%: 21 a 60), de retiros debido a eventos adversos (OR 1,32; IC del 95%: 1,06 a 1,64; NNTD = 37; IC del 95%: 19 a 190) y un mayor riesgo de reactivación de la TB (OR 4,68; IC del 95%: 1,18 a 18,60; NNTD = 681; IC del 95%: 143 a 14 706), en comparación con el control.

Las tasas de eventos adversos graves, infecciones graves, linfoma e insuficiencia cardíaca congestiva no fueron significativamente diferentes desde el punto de vista estadístico entre los productos biológicos y el tratamiento control. Certolizumab pegol se asoció con un riesgo significativamente mayor de infecciones graves en comparación con el tratamiento control (OR 3,51; IC del 95%: 1,59 a 7,79; NNTD 17; IC del 95%: 7 a 68). Infliximab se asoció con un riesgo significativamente mayor de retiros debido a eventos adversos en comparación con el control (OR 2,04; IC del 95%: 1,43 a 2,91; NNTD 12; IC del 95%: 8 a 28).

Las comparaciones indirectas mostraron que abatacept y anakinra se asociaron con un riesgo significativamente menor de eventos adversos graves en comparación con la mayoría de los otros productos biológicos. Aunque los números generales son relativamente pequeños, certolizumab pegol

se asoció con una probabilidad significativamente mayor de infecciones graves en comparación con etanercept, adalimumab, abatacept, anakinra, golimumab, infliximab y rituximab; fue significativamente menos probable que abatacept se asociara con infecciones graves en comparación con infliximab y tocilizumab. Fue significativamente menos probable que abatacept, adalimumab, etanercept y golimumab provocaran retiros debido a eventos adversos en comparación con infliximab.

### Conclusiones de los autores

En general, a corto plazo los productos biológicos se asociaron con tasas significativamente mayores de eventos adversos totales, retiros debido a eventos adversos y reactivación de la TB. 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.

Hay una necesidad urgente de más investigaciones con respecto a la seguridad a largo plazo de los productos biológicos y a la seguridad comparativa de productos biológicos diferentes. Los registros nacionales e internacionales y otros tipos de bases de datos grandes son fuentes relevantes para proporcionar pruebas complementarias 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 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 estudiados fueron: abatacept (Orencia®), adalimumab (Humira®), anakinra (Kineret®), certolizumab pegol (Cimzia®), etanercept (Enbrel®), golimumab (Simponi®), infliximab (Remicade®), rituximab (Rituxan o Mabthera®) y tocilizumab (Actemra®).

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

- probablemente presentarán más efectos secundarios o abandonarán el estudio debido a efectos secundarios que los pacientes que reciben placebo (fármaco falso)
- es más probable que presenten tuberculosis que los pacientes que reciben placebo
- probablemente no presentarán más efectos secundarios graves, infecciones graves, cáncer ni insuficiencia cardíaca congestiva que los pacientes que reciben placebo.

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

### ¿Qué son los productos 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 hacer algo más difícil combatir las infecciones, también ayuda a estabilizar un sistema inmunológico demasiado activo.

### Mejor estimación de lo que sucede a los pacientes que reciben productos biológicos a corto plazo

#### Efectos secundarios graves

Entre los pacientes que recibieron abatacept, adalimumab, anakinra, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliximab, rituximab o tocilizumab probablemente hay poca o ninguna diferencia en los efectos secundarios graves en comparación con los pacientes que recibieron placebo.

#### Infecciones graves

Entre los pacientes que recibieron abatacept, adalimumab, anakinra, etanercept, golimumab, infliximab, rituximab o tocilizumab probablemente hay poca o ninguna diferencia en los efectos secundarios graves en comparación con los pacientes que recibieron placebo.

Entre los pacientes que recibieron certolizumab pegol, 86 de 1000 presentaron infecciones graves en comparación con 26 de 1000 que recibieron placebo (daño absoluto 6%).

#### Se informaron todos los efectos secundarios

Entre los pacientes que recibieron abatacept, anakinra, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, rituximab, o tocilizumab probablemente hay poca o ninguna diferencia en los efectos secundarios en comparación con los pacientes que recibieron placebo.

Entre los pacientes que recibieron adalimumab, 760 de 1000 presentaron un efecto secundario en comparación con 724 de 1000 que recibieron placebo (daño absoluto 4%).

Entre los pacientes que recibieron infliximab, 775 de 1000 presentaron un efecto secundario en comparación con 724 de 1000 que recibieron placebo (daño absoluto 5%).

#### Abandono del estudio debido a los efectos secundarios

Entre los pacientes que recibieron abatacept, adalimumab, anakinra, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, rituximab o tocilizumab probablemente hay poca o ninguna diferencia en cuántos pacientes abandonaron el estudio debido a efectos secundarios en comparación con los pacientes que recibieron placebo.

Entre los pacientes que recibieron infliximab, 181 de 1000 abandonaron en comparación con 98 de 1000 que recibieron placebo (daño absoluto 8%).

#### Insuficiencia cardíaca congestiva

Hay 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.

#### Cáncer

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.

#### 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.