

# BIOBADASER: informe de situación semestral

Comité Científico de BIOBADASER\*

Sociedad Española de Reumatología Madrid, España

*Antecedentes, objetivos y métodos:* Remitimos al primer informe (Rev Esp Reumatol 2002;29:292-9). *Resultados:* A fecha de 17 de julio de 2002 se registraron 1.786 pacientes en BIOBADASER, procedentes de 72 centros, e información sobre 1.843 tratamientos con terapias biológicas. El tratamiento se suspendió en 288 (15,6%) ocasiones, principalmente como resultado de un acontecimiento adverso (57,6%). Se comunicaron 374 acontecimientos adversos, de los cuales el más frecuente fue la infección (42%), seguido de las reacciones postinfusión (27,5%).

*Palabras clave:* Terapias biológicas. Seguimiento. Acontecimientos adversos.

## BIOBADASER: half-yearly report

*Background, objectives and methods:* The reader is referred to the first report (Rev Esp Reumatol 2002;29(6):292-9).

*Results:* As of 17 July 2002, 1,786 patients from 72 centers were entered in the BIOBADASER registry. In total, 1,843 treatments with biological therapies have been registered. Treatment was discontinued on 288 (15.6%) occasions, mostly because of an adverse event (57.6%). A total of 374 adverse events were notified. Of these, the most frequent were infections (42%), followed by post-infusion reactions (27.5%).

*Key words:* Biological therapies. Follow-up. Adverse events.

### \*Comité científico de BIOBADASER:

Juan Gómez-Reino Carnota, Reumatología, Hospital Universitario de Santiago, Santiago de Compostela; Loreto Carmona, Reumatología, Hospital Clínico San Carlos, Madrid; Dolores Montero, División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia, Agencia Española del Medicamento, Madrid; Emilio Martín Mola, Reumatología, Hospital la Paz, Madrid; Jordi Carbonell Abelló, Reumatología, Hospitales del Mar y de la Esperanza, Barcelona; Vicente Rodríguez Valverde, Reumatología, Hospital Marqués de Valdecilla, Santander; Eliseo Pascual Gómez, Reumatología, Hospital General de Alicante, Alicante; Jesús Tornero Molina, Reumatología, Hospital General de Guadalajara, Guadalajara; Manuel Figueroa Pedrosa, Reumatología, Hospital Ntra. Sra. de Aranzazu, San Sebastián; Rafael Cáliz Cáliz, Reumatología, Hospital Virgen de la Nieves, Granada; Juan Mulero Mendoza, Reumatología, Hospital Puerta de Hierro, Madrid; Armando Laffón Roca, Reumatología, Hospital de la Princesa, Madrid; José Luis Marengo de la Fuente, Reumatología, Hospital de Valme, Sevilla; Luis Carreño Pérez, Reumatología, Hospital Gregorio Marañón, Madrid; Xavier Tena Marsa, Reumatología, Hospital Germans Trias i Pujol, Barcelona; Jose M.<sup>a</sup> Álvaro-Gracia,

BIOBADASER se realiza en colaboración con la División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia de la Agencia Española del Medicamento.

Correspondencia: M.J. Martínez Blasco.  
Unidad de Epidemiología.  
Sociedad Española de Reumatología.  
Recoletos, 9, 1.º A. 28001 Madrid, España.  
Correo electrónico: proyectos@ser.es

Manuscrito recibido el 30-9-2002 y aceptado el 10-10-2002.

### Resultados

Con fecha 17 de julio de 2002 se habían registrado 1.786 pacientes en BIOBADASER, procedentes de

**TABLA 1. Diagnósticos de los pacientes registrados en BIOBADASER por orden de frecuencia**

Diagnóstico	n	Frecuencia
Artritis reumatoide	1.413	79,2
Espondilitis anquilosante	102	5,7
Artritis psoriásica	112	6,3
Artritis crónica juvenil	66	3,7
Espondiloartropatía indiferenciada	41	2,3
Artropatía de origen intestinal	17	1,0
Enfermedad de Still	7	0,4
Enfermedad de Behçet	6	0,3
Espondiloartropatía juvenil	3	0,2
Polimiositis	2	0,1
Esclerodermia	2	0,1
Oligoartritis crónica seronegativa	2	0,1
Panuveitis idiopática	2	0,1
Lupus eritematoso sistémico	1	0,1
Síndrome de Sjögren	1	0,1
Pioderma gangrenoso	1	0,1
Síndrome de Felty	1	0,1
Policondritis recidivante	1	0,1
Síndrome de Sapho	1	0,1
Poliartritis crónica seronegativa	1	0,1
PAN	1	0,1
Desconocido	3	0,2
Total	1.786	100

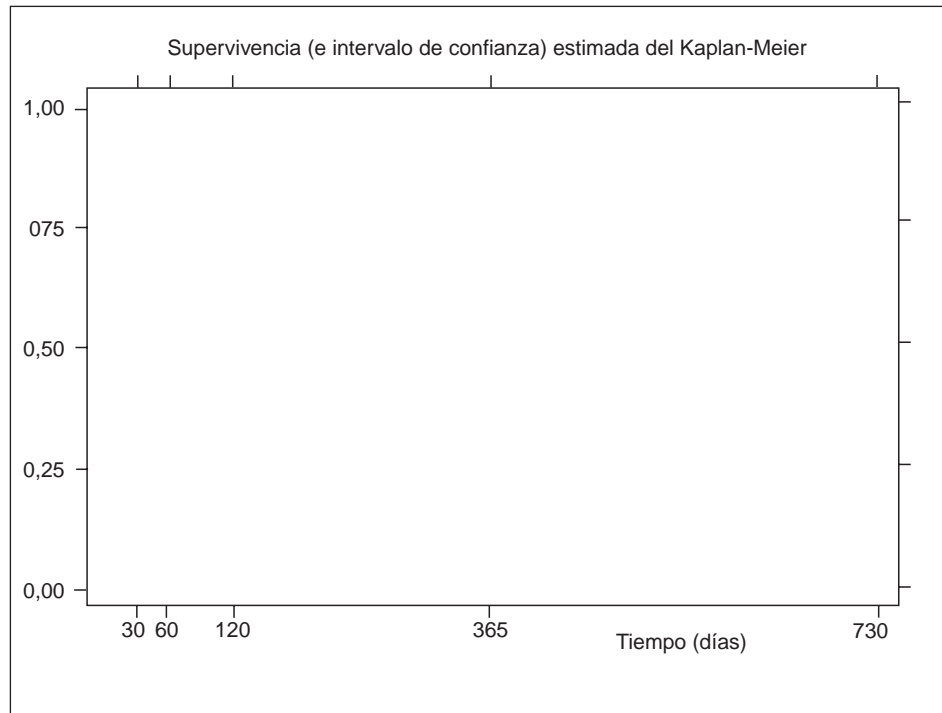


Figura 1. Curva de supervivencia de las terapias biológicas en BIOBADASER.

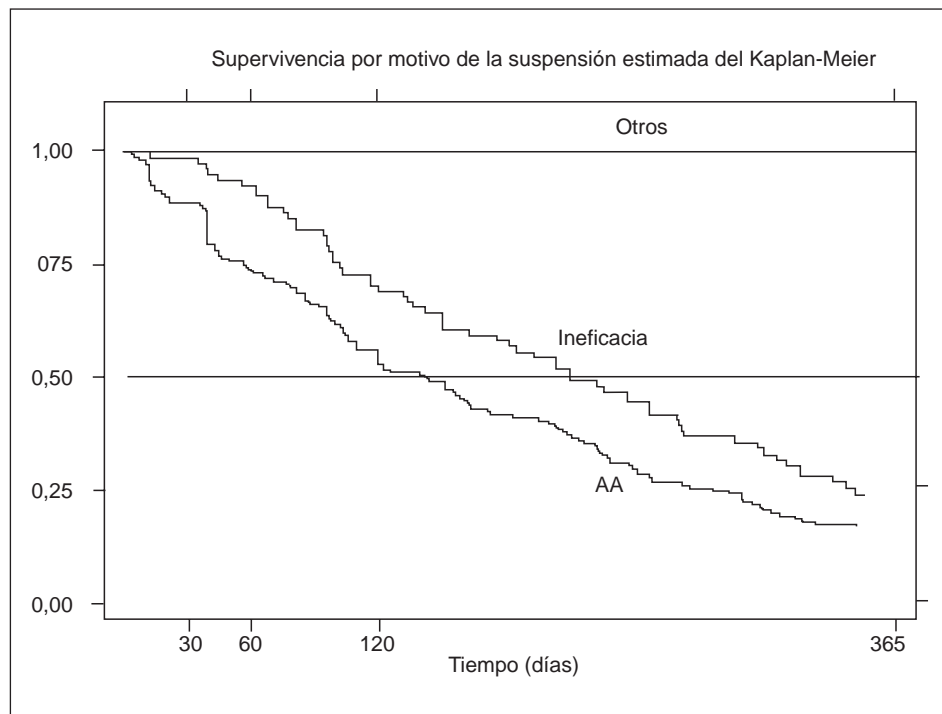


Figura 2. Supervivencia del fármaco por motivo de su suspensión.

72 centros (anexo 1), con un total de 1.843 ciclos de tratamientos (57 pacientes han estado en tratamiento con más de un agente biológico en momentos distintos de su evolución).

#### Descripción de los pacientes registrados

El 72% de los pacientes registrados son mujeres (n = 1.286). La edad media es de  $52 \pm 15$  años, siendo la proporción de niños (menores de 16

**TABLA 2. Acontecimientos adversos comunicados en BIOBADASER**

AA por órganos y aparatos	n	% del total de AA	% del total de pacientes
Infecciones/sepsis	156	41,71	8,74
Reacción infusional	103	27,54	5,76
Lesiones cutáneas	23	6,15	1,29
Inflamación zona de inyección	7	1,87	0,39
Eritema multiforme	6	1,60	0,33
Eritema nudoso	3	0,80	0,17
Alopecia	1	0,27	0,05
Erupción por AINE	1	0,27	0,05
Liquen plano	1	0,27	0,05
Liquen estriatum	1	0,27	0,05
Lupus cutáneo	1	0,27	0,05
Granuloma anular	1	0,27	0,05
Seborrea	1	0,27	0,05
Digestivo	19	5,08	1,06
Enzimas hepáticas aumentadas	12	3,21	0,67
Diarrea	4	1,07	0,22
Cólico biliar	1	0,27	0,05
Duodenitis	1	0,27	0,05
Rectorragia	1	0,27	0,05
Citopenias	13	3,48	0,73
Leucopenia	6	1,60	0,33
Trombopenia	5	1,34	0,28
Anemia	1	0,27	0,05
Pancitopenia	1	0,27	0,05
Cardiovascular	9	2,41	0,50
Edema periférico	2	0,53	0,11
Insuficiencia cardíaca	2	0,53	0,11
Infarto de miocardio	2	0,53	0,11
TEP	1	0,27	0,05
Infarto cerebrovascular	1	0,27	0,05
Paro cardíaco	1	0,27	0,05
Neoplasias <sup>a</sup>	7	1,87	0,40
Carcinoma epidermoide	1	0,27	0,05
Carcinoma de mama	1	0,27	0,05
Carcinoma de ovario	1	0,27	0,05
Carcinoma de páncreas	1	0,27	0,05
Carcinoma peritoneal	1	0,27	0,05
Melanoma	1	0,27	0,05
Meningioma	1	0,27	0,05
Pulmón	7	1,87	0,40
Neumonitis	3	0,80	0,17
Bronquiolitis obliterante	2	0,53	0,11
Broncospasmo	1	0,27	0,05
Derrame pleural sin IC	1	0,27	0,05
Endocrino	3	0,80	0,17
Hipotiroidismo	1	0,27	0,05
Hipertiroidismo	1	0,27	0,05
Hipertiroidismo	1	0,27	0,05
Otros	26	6,95	1,45
Fractura patológica	7	1,87	0,40
Lupus-like	3	0,80	0,40
Necrosis aséptica ósea	2	0,53	0,10
Amiloidosis	1	0,27	0,05
Artritis reumatoide empeorada	1	0,27	0,05
Cefalea	1	0,27	0,05
Discitis no infecciosa	1	0,27	0,05
Dolor renal	1	0,27	0,05
Esclerosis múltiple	1	0,27	0,05
Fibrosis pulmonar empeorada	1	0,27	0,05
Función renal alterada	1	0,27	0,05
Histeria	1	0,27	0,05
Concentración de fármaco disminuido	1	0,27	0,05
Shock anafiláctico	1	0,27	0,05
Síncope	1	0,27	0,05
Trastorno menstruación	1	0,27	0,05
Úlcera corneal	1	0,27	0,05
En estudio	8	2,14	0,45
Total	374	100,00	20,95

<sup>a</sup>Adenocarcinoma de mama (1), carcinomatosis peritoneal (1), carcinoma de páncreas (1), meningioma (1).**TABLA 3. Infecciones comunicadas en BIOBADASER por localización y frecuencia**

Localización	n	%
Vías respiratorias bajas	35	22,44
Piel y tegumentos	21	13,46
Vías respiratorias altas	21	13,46
Sistema urinario	14	8,9
Articular	10	6,4
Sepsis	8	5,1
Gastrointestinal	7	4,5
Flemón dentario	7	4,5
Sistémica	5	3,2
Ganglionar	5	3,2
Senos paranasales	4	2,6
Hepatosplénica	3	2,0
Pleura	3	2,0
Sistema nervioso central	2	1,3
Prótesis articular	2	1,3
Bursa periarticular	2	1,3
Hueso	2	1,3
Genital	2	1,3
Músculo	1	0,6
Bacteriemia autolimitada	1	0,6
Endocardio	1	0,6
	156	100

años) del 1,7% (n = 30). En la tabla 1 se exponen los diagnósticos de los pacientes que recibieron terapias biológicas y han sido registrados en BIOBADASER.

#### Descripción de los ciclos de tratamiento registrados

Los dos agentes biológicos registrados hasta el momento son etanercept e infliximab. El 86,5% de los 1.843 tratamientos registrados corresponden a infliximab (n = 1.594).

#### Supervivencia del fármaco

Se han registrado 288 interrupciones del tratamiento (15,6%), en la mayoría de las ocasiones como resultado de un acontecimiento adverso (n = 166; 57,6%), seguido de ineficacia (n = 78; 27,7%). En 44 casos (15,3%) el motivo de interrupción fue distinto de los previos, incluyendo: decisión del paciente (25), mejoría (4) y embarazo (3). En 57 ocasiones, como ya se ha mencionado, la interrupción se siguió del inicio de tratamiento con otro agente biológico.

La figura 1 muestra la curva de supervivencia de las terapias biológicas registradas en BIOBADASER. La supervivencia del fármaco a 1 y 6 meses y 1 y 2 años es, respectivamente, de: 0,98 (0,98-0,99), 0,91 (0,89-0,92), 0,85 (0,84-0,87) y 0,81 (0,78-0,83). Hasta 10 pacientes han estado en tratamiento con etanercept o infliximab por más de 2 años y medio, y uno durante más de 3 años. La duración del tratamiento no se asocia con el sexo (*log-rank* p = 0,546) ni con el tipo de fármaco (infliximab o eta-

**TABLA 4. Infecciones comunicadas en BIOBADASER por germen y frecuencia**

Germen	n	%
Tuberculosis	21	13,5
Bacteriana inespecífica	19	12,2
Virus herpes zoster	12	7,7
<i>Staphylococcus aureus</i>	10	6,4
<i>Salmonella</i>	5	3,2
<i>Escherichia coli</i>	5	3,2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3	2,0
<i>Candida</i>	3	2,0
Neumococo	3	2,0
Herpes simplex	3	2,0
Vírca inespecífica	2	1,3
Bacilos gramnegativos	2	1,3
<i>Streptococcus</i> spp.	2	1,3
Virus de Epstein-Barr	1	0,6
Virus hepatitis B	1	0,6
<i>Streptococcus bovis</i>	1	0,6
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1	0,6
<i>Haemophilus influenzae</i>	1	0,6
Citomegalovirus	1	0,6
Polimicrobiano	1	0,6
<i>Pseudomonas putida</i>	1	0,6
<i>Brucella</i>	1	0,6
<i>Legionella</i>	1	0,6
Dermatomicosis	1	0,6
No definido	55	35,3
	156	100

**TABLA 5. Síntomas aparecidos durante las reacciones infusionales, por orden de frecuencia de aparición**

Síntoma/signo	n	% del total de síntomas
Erupción	58	34,1
Disnea	21	12,3
Hipotensión	11	6,5
Dolor torácico	10	5,9
Fiebre	9	5,3
Hipertensión	8	4,7
Edema facial	7	4,1
Cefalea	6	3,5
Mareo	6	3,5
Broncospasmo	4	2,4
Náuseas	4	2,4
Prurito	4	2,4
Mialgia	3	1,7
Edema bucal	2	1,2
Dolor abdominal	2	1,2
Parestesias	2	1,2
Conjuntivitis	2	1,2
Síncope	2	1,2
Tos	2	1,2
Acidosis respiratoria	1	0,6
Astenia	1	0,6
Diplopía	1	0,6
Dispepsia	1	0,6
Edema generalizado	1	0,6
Malestar general	1	0,6
Taquicardia supraventricular	1	0,6
	170	100

nercept) (*log-rank*  $p = 0,959$ ); sin embargo sí está condicionada por el motivo de suspensión del fármaco (*log-rank*  $p = 0,075$ ) (fig. 2).

**TABLA 6. Medicación inmunomoduladora/inmunosupresora concomitante en pacientes con acontecimientos adversos por terapias biológicas**

Fármaco	n	%
Metotrexato	247	66,0
Corticoides	238	63,0
AINE	211	56,4
Leflunomida	31	8,3
Azatioprina	5	1,3
Cloroquina	4	1,0
Salazopyrina	2	0,5
Oro	1	0,3
Ciclosporina	1	0,3

**TABLA 7. Comorbilidades más frecuentes comunicadas en pacientes con acontecimientos adversos por terapias biológicas**

Comorbilidad	n	%
HTA	51	13,6
Osteoporosis	42	11,2
Diabetes	17	4,5
EPOC	15	4,0
Antecedentes de tuberculosis	14	3,7
Hipotiroidismo	13	3,5
Dislipemia	12	3,2
Infecciones de repetición	11	3,0
Úlcus gastroduodenal	10	2,7
Cardiopatía isquémica	7	1,8
Amiloidosis	6	1,6
Depresión	5	1,3
Fibrilación auricular	5	1,3
Fibrosis pulmonar	5	1,3
Cataratas	4	1,1
Litiasis renal	4	1,1
Psoriasis	4	1,1
Asma	3	0,8
Colelitiasis	3	0,8
Hiperreactividad bronquial	3	0,8
Insuficiencia renal crónica	3	0,8
Úlcera gastroduodenal	3	0,8
Vasculitis	3	0,8
Arteriosclerosis	2	0,5
Cáncer de mama	2	0,5
Eritema nudoso	2	0,5
Hernia hiatal	2	0,5
Hepatitis por VHC	2	0,5

#### Descripción de los acontecimientos adversos

Se comunicaron 374 acontecimientos adversos en 299 pacientes (en 40 pacientes se comunicaron 2 acontecimientos, en nueve 3 acontecimientos, en uno 4 acontecimientos y en tres 5 o más acontecimientos). El tipo de acontecimiento adverso más frecuente fue la infección ( $n = 156$ ; 42%), seguido de las reacciones infusionales ( $n = 103$ ; 27,5%) y los trastornos cutáneos ( $n = 23$ ; 6%). La tabla 2 muestra un listado de todos los acontecimientos notificados. Ninguno de los tipos generales de acontecimientos está asociado estadísticamente con el tipo de fármaco empleado.

En las tablas 3 y 4 se exponen las localizaciones y gérmenes implicados en las infecciones, respectivamente. La tabla 5 muestra los 170 tipos de síntomas y signos aparecidos en las 103 reacciones infusionales con infliximab. La mediana del tiempo de aparición de la reacción respecto de la infusión fue de 0 h, con un rango entre 0 y 240 h ( $P_{25-75} = 0-0$ ).

En total se han registrado 20 fallecimientos de pacientes. Los fallecidos bajo terapia con infliximab fueron 18, cuyas causas de muerte fueron: 13 casos por infección: una tuberculosis diseminada, 3 sepsis (*Pseudomonas*, *Staphylococcus aureus* y una no identificada), 4 neumonías (por gérmenes no identificados) y 2 abscesos (uno cerebral y uno hepático) y un caso de endocarditis por *S. epidermidis*; en tres casos la causa de fallecimiento fue el fallo pulmonar: una bronquiolitis obliterante en el seno de una artritis reumatoide (AR), una neumonitis intersticial aguda en un caso de esclerosis sistémica y uno por progresión de fibrosis pulmonar en paciente con AR; en un caso adicional la muerte sobrevino por fallo hepático secundario a isoniacida pautada por infección tuberculosa y en 3 ocasiones la causa de la muerte no pudo ser identificada. Dos pacientes fallecieron estando en tratamiento con etanercept, uno por neumonía causada por *Pseudomonas* y otro por sepsis de origen intestinal.

En cuanto a los tratamientos concomitantes y comorbilidad de los pacientes que presentaron acontecimientos adversos, las tablas 6 y 7 muestran, respectivamente, los fármacos que utilizaban al menos dos pacientes y la comorbilidad que presentaron los pacientes con acontecimientos adversos.

#### ANEXO 1. Centros participantes en BIOBADASER

Centre Hospitalari Manresa, Manresa. Clínica Nuestra Sra. de La Concepción, Madrid. Clínica Puerta de Hierro, Madrid. Complejo Hospitalario de Ourense, Ourense. Complejo Hospitalario San Millán-San Pedro, Logroño. Consorci Hospitalari Parc Taulí, Sabadell. Hospital de Bellvitge Príncipe d'Espanya, L'hospitalet de Llobregat. Hospital 12 de Octubre, Madrid. Hospital Clínic i Provincial, Barcelona. Hospital Clínic Universitario San Carlos, Madrid. Hospital de Basurto, Bilbao. Hospital del Bierzo, Ponferrada. Hospital de l'Esperit Sant, Santa Coloma de Gramenet. Hospital Universitario de La Princesa, Madrid. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona. Hospital General de Mérida, Mérida. Hospital de Navarra, Pamplona. Hospital de Sant Pau i Santa Tecla, Tarragona. Hospital General Carlos Haya, Málaga. Hospital General Universitario de Alicante, Alicante. Hospital General de Castellón, Castellón de la Plana. Hospital Clínic Universitario de Santiago, Santiago de Compostela. Hospital General de Manresa, Manresa. Hospital General de Segovia, Segovia. Hospital General de Teruel Obispo Polanco, Teruel. Hospital General de Vic, Vic. Hospital General San Jorge, Huesca. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona. Hospital General Universitario de Guadalajara, Guadalajara. Hospital Gregorio Marañón, Madrid. Hospital Juan Canalejo, La Coruña. Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza. Hospital Militar Universitario Gómez Ulla, Madrid. Hospital Mútua Terrassa, Terrassa. Hospital Nuestra Señora de Sonsoles, Ávila. Hospital de Gran Canaria Dr. Negrín, Las Palmas de Gran Canaria. Hospital Nuestra Señora del Prado, Talavera de la Reina. Hospital Comarcal Sierrallana, Torrelavega. Hospital Son Dureta, Palma de Mallorca. Hospital Txagorritxu, Vitoria. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander. Hospital Universitario de Valme, Sevilla. Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba. Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla. Hospital Virgen de la Arrixaca, Murcia. Hospital Virgen de la Luz, Cuenca. Hospital Virgen de las Nieves, Granada. Hospital Xeral-Calde, Lugo. Hospital La Paz, Madrid. Hospital General Universitario de Elche, Elche. Hospital General de Elda, Elda. Hospital de San Rafael, Barcelona. Hospital Sant Jaume de Calella, Calella. Hospital del INSALUD Ceuta, Ceuta. Hospital de Mendaro, Mendaro. Imas. Hospital de l'Esperança y Hospital del Mar, Barcelona. Hospital Comarcal de Monforte, Monforte de Lemos. Instituto Provincial de Rehabilitación (IPR), Madrid. Hospital Universitario de Getafe, Getafe. Hospital Comarcal de Laredo, Laredo. Hospital General de Requena, Requena. Hospital General de Onteniente, Onteniente. Hospital General de Granollers, Granollers. Hospital Infantil La Paz, Madrid. Hospital Internacional Medimar, Alicante. Hospital de Figueres, Figueres. Hospital de Mataró, Mataró. Hospital de Viladecans, Viladecans. Hospital de l'Esperit Sant, Santa Coloma de Gramenet. Hospital Clínic Universitario de Salamanca, Salamanca. Hospital Verge de la Cinta, Tortosa. Hospital de Guipúzcoa, San Sebastián.