

BIOBADASER: informe de situación semestral^a

Comité científico de BIOBADASER^b

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

^bAl final del artículo se relacionan los miembros del Comité Científico de BIOBADASER.

Antecedentes, objetivos y métodos: BIOBADASER es un registro prospectivo de pacientes en unidades de reumatología en tratamiento con agentes biológicos, para el seguimiento de la supervivencia y seguridad a largo plazo, que se ha explicado en detalle en publicaciones previas.

Resultados: A fecha de 23 de abril de 2004, se registraron 4.102 pacientes en BIOBADASER, procedentes de 95 centros, e información sobre 4.544 tratamientos con terapias biológicas. El tratamiento se suspendió en 1.174 (26%) ocasiones, principalmente como resultado de un acontecimiento adverso en 697 (59%), seguido de ineficacia en 332 (28%). Se comunicaron 1.228 acontecimientos adversos, de los cuales el más frecuente fue la infección en 464 (38%) ocasiones, seguido de las reacciones infusionales en 300 (24%) y los trastornos cutáneos en 81 (7%).

Palabras clave: Terapias biológicas. Seguimiento. Acontecimientos adversos.

Falta título resumen inglés

Background, objectives, and methods:

BIOBADASER is a prospective register of rheumatic patients treated with biological therapies, which aim is the analysis of long-term survival and safety of these agents. We refer to the first report (REV ESP REUMATOL 2002;29[6]:292-9).

Results: As of april 23rd 2004, 4102 patients from 90 centers were included in BIOBADASER. In total, 4544 treatments with biological therapies have been registered. Treatment was discontinued in 1174 (26%) occasions, mostly as a result of an adverse event in 697 (59%) or inefficacy in 332

(28%). A total of 1228 adverse events were notified. Of these, the most frequent ones were infections in 464 (38%), followed by post-infusion reactions in 300 (24%) and skin lesions in 81 (7%).

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

Introducción

BIOBADASER es un registro prospectivo de pacientes en tratamiento con terapias biológicas por enfermedades reumáticas. Fue establecida en febrero de 2000 para el seguimiento activo de su seguridad, y se nutre de notificaciones, tanto espontáneas como activas por parte de los centros participantes. La información completa sobre el protocolo del registro puede consultarse en la página web del registro en <http://www.biobadaser.ser.es> y en publicaciones previas¹. Los pacientes registrados en BIOBADASER son todos aquellos con enfermedades reumáticas en los centros participantes que inician tratamiento con agentes biológicos desde el segundo semestre de 1998.

Este informe corresponde al corte semestral del registro realizado en abril de 2004. En este informe, a diferencia de previos, hemos tenido en cuenta que varios centros no han estado comunicando activamente desde hace aproximadamente un año y medio. Esta situación la hemos corregido censurando los datos de los pacientes de dichos centros a fecha 31 de diciembre de 2002. En total este cambio afecta a 329 (8%) pacientes. Por otro lado, entre los meses de diciembre de 2003 y abril de 2004, se ha llevado una monitorización *in situ* de varios centros seleccionados por el volumen de pacientes, y se muestran los resultados al final del presente informe. Esta monitorización ha permitido la actualización comprobada de los datos de 617 pacientes (15% del total).

Resultados

Hasta la fecha de 23 de abril de 2004 se han registrado 4.102 pacientes en BIOBADASER, proceden-

Correspondencia: Dra. L. Carmona.
Unidad de Investigación.
Sociedad Española de Reumatología.
Recoletos, 9, 1.º-A. 28001 Madrid. España.
Correo electrónico: lcarmona@ser.es

Manuscrito recibido el 28-6-2004 y aceptado el 9-07-2004.

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

Diagnóstico	n	%
Artritis reumatoide	2.833	69,1
Espondilitis anquilosante	432	10,5
Artritis psoriásica	402	9,8
Artritis idiopática juvenil	145	3,5
Espondilartropatía indiferenciada	119	2,9
Artropatía asociada a EII	51	1,2
Enfermedad de Behçet	25	0,6
Poliartritis crónica seronegativa	18	0,4
Enfermedad de Still	12	0,3
Espondilartropatía juvenil indiferenciada	11	0,3
Oligoartritis crónica seronegativa	8	0,2
Síndrome de Reiter	7	0,2
Arteritis de Takayasu	3	0,1
Esclerodermia	3	0,1
Overlap AR-EMTC	3	0,1
Panuveítis idiopática	3	0,1
Polimiositis	3	0,1
Enfermedad de Wegener	2	0,1
Panarteritis nudosa	2	0,1
Policondritis recidivante	2	0,1
Sarcoidosis	2	0,1
Síndrome de SAPHO	2	0,1
Síndrome de Sjögren primario	2	0,1
Vasculitis	2	0,1
Enfermedad de Muckle-Wells	1	0,02
Fascitis eosinofílica con afectación articular	1	0,02
Lupus eritematoso sistémico	1	0,02
Pioderma gangrenoso	1	0,02
Síndrome de Felty	1	0,02
No comunicado	1	0,02
Total	4.102	100

EII: enfermedad inflamatoria intestinal; AR: artritis reumatoide; EMTC: enfermedad mixta del tejido conectivo.

tes de 90 centros (apéndice 1), con un total de 4.544 ciclos de tratamientos –398 pacientes han estado en tratamiento con más de un agente biológico en momentos distintos de su evolución, o con el mismo agente pero separado por más de 4 veces el tiempo normal entre dosis.

Descripción de los pacientes registrados

El 66,5% de los pacientes registrados son mujeres (n = 2.729). La edad media al inicio del tratamiento es de 50 ± 15 años, y la proporción de niños (menores de 16 años) al inicio de terapia es del 1,4% (n = 56). En la tabla 1 figuran los diagnósticos de los pacientes que recibieron terapias biológicas y que están registrados en BIOBADASER. Los pacientes empiezan el tratamiento con el primer agente biológico después de una evolución media de la enfermedad de 11 ± 8 años; 13 ± 9 años en el caso de la espondilitis anquilosante y 11 ± 8 años en el caso de la artritis reumatoide.

Descripción de los ciclos de tratamiento registrados

Los tratamientos biológicos registrados hasta el momento son infliximab (3.259; 72%) etanercept (1.081; 24%), adalimumab (160; 4%) y anakinra (44; 1%). En la figura 1 puede verse el ritmo de nuevos tratamientos iniciados por semestre y año de cada uno de los agentes biológicos registrados.

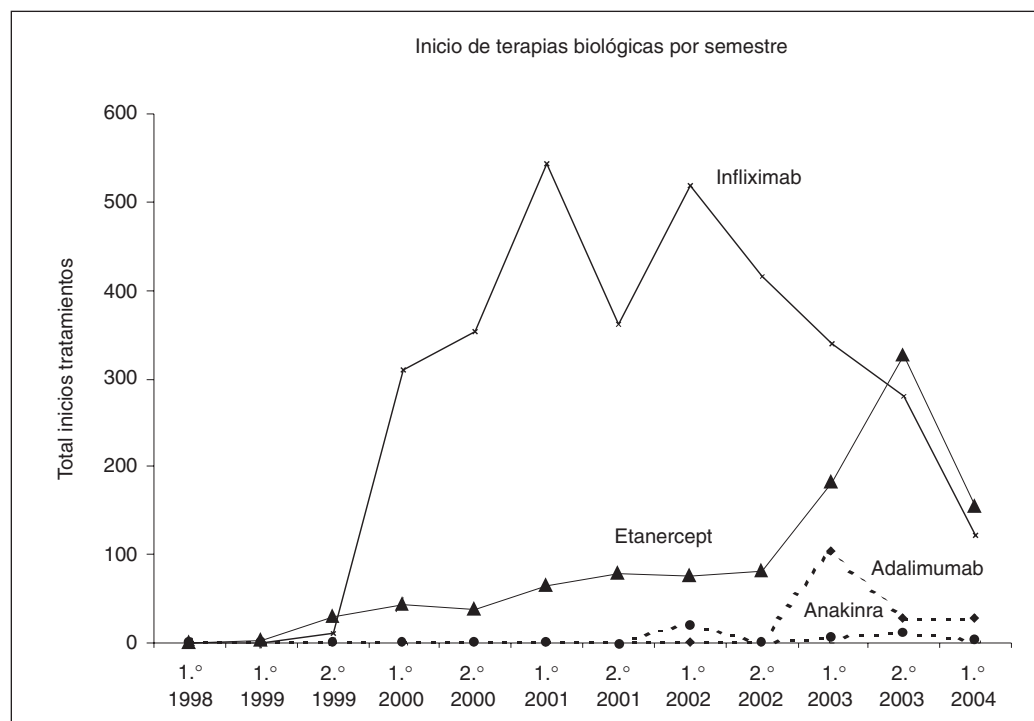


Figura 1. Número de tratamientos iniciados por semestre y año de cada uno de los agentes biológicos registrados en BIOBADASER.

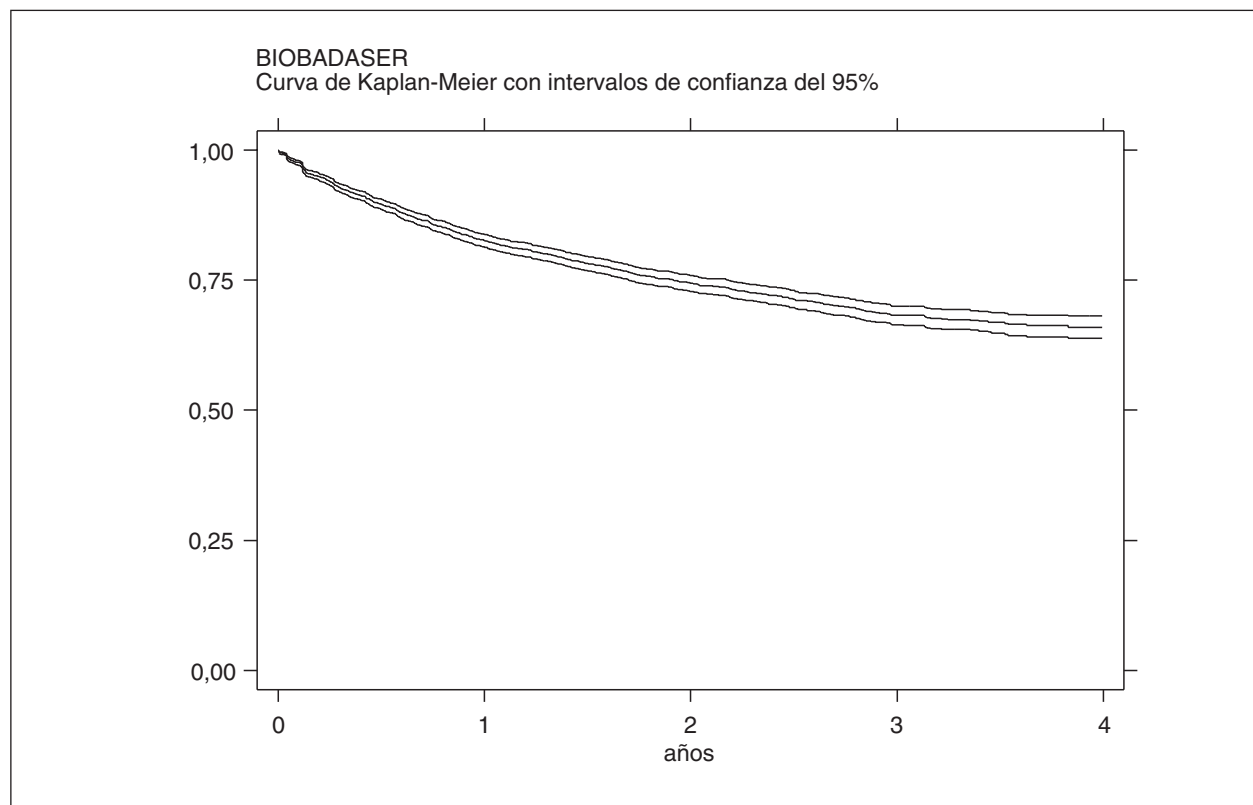


Figura 2. Curva de supervivencia de las terapias biológicas en BIOBADASER.

Supervivencia del fármaco

Se han registrado 1.174 (26%) interrupciones del tratamiento, en la mayoría de las ocasiones como resultado de un acontecimiento adverso ($n = 697$; 59%), seguido de ineficacia ($n = 332$; 28%). En 148 (13%) casos el motivo de interrupción fue distinto: decisión del paciente ($n = 65$), mejoría ($n = 13$), embarazo ($n = 9$), entre otros. En 398 pacientes, como ya se ha mencionado, la interrupción se siguió del inicio de tratamiento con otro agente biológico o con otro ciclo distinto del mismo agente, entendiéndose por ciclo distinto del mismo agente si la duración entre la última dosis del primer ciclo y la primera del siguiente estaban separadas en el tiempo más de 4 veces el intervalo de tiempo aprobado para dicho tratamiento.

La media de tiempo en tratamiento con terapias biológicas en BIOBADASER es de 1,7 años \pm 1,2 (mediana: 1,4; P_{25-75} : 0,6-2,6). La figura 2 representa la curva de supervivencia global de las terapias biológicas registradas en BIOBADASER. La supervivencia del fármaco a 1, 2, 3 y 4 años es, respectivamente, del 83 [82-84], 75 [73-76], 69 [67-71] y 67% [64-69]. Esta supervivencia no varía si se excluyen los pacientes en los que los agentes biológicos se utilizaron como uso compasivo.

Hasta 153 pacientes han estado en tratamiento durante más de 4 años con etanercept o infliximab.

La supervivencia del fármaco es algo mejor para etanercept que para infliximab ($p = 0,0035$), pero sobre todo es peor para anakinra ($\log\text{-rank } p < 0,001$) (fig. 3). La supervivencia del fármaco es menor en mujeres que en varones, con una supervivencia del fármaco a 3 años del 68 y el 71%, respectivamente ($p_{\log\text{-rank}} = 0,004$). Los pacientes que inician tratamiento con terapias biológicas antes de los 16 años de edad parecen tener una mejor supervivencia del fármaco al principio del tratamiento, pero a partir de los 6 meses disminuye comparada con la que se da en adultos, siendo el resultado al final del período de evaluación no significativo ($p_{\log\text{-rank}} = 0,832$) (fig. 4). En 13 de las 18 suspensiones de tratamiento en niños, el motivo ha sido ineficacia, mientras que en el caso de los adultos, el principal motivo de suspensión ha sido la aparición de un acontecimiento adverso ($p < 0,001$). Finalmente, se encuentran diferencias significativas en cuanto a la duración del tratamiento, o supervivencia del fármaco, en función del diagnóstico, que es mayor en el caso de la espondilitis anquilosante ($p_{\log\text{-rank}} < 0,001$) (fig. 5).

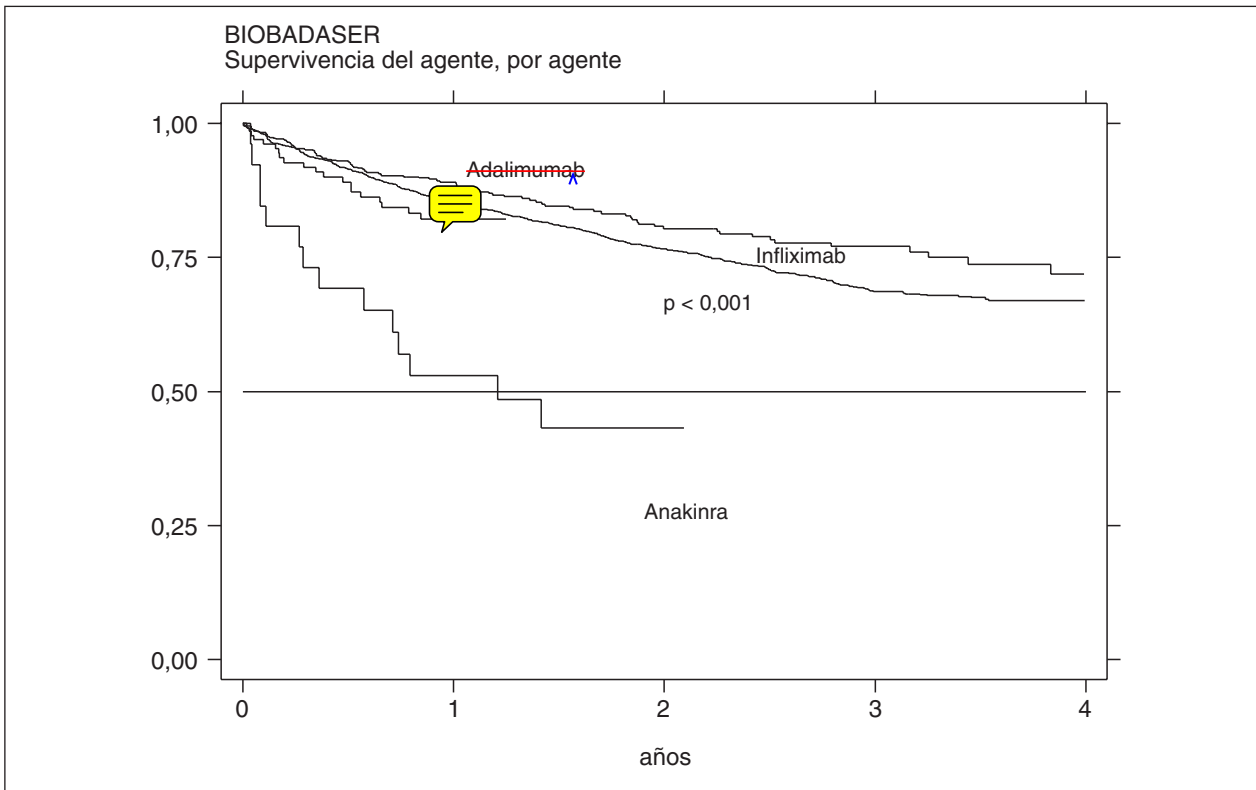


Figura 3. Curva de supervivencia del tratamiento en función del agente biológico empleado.

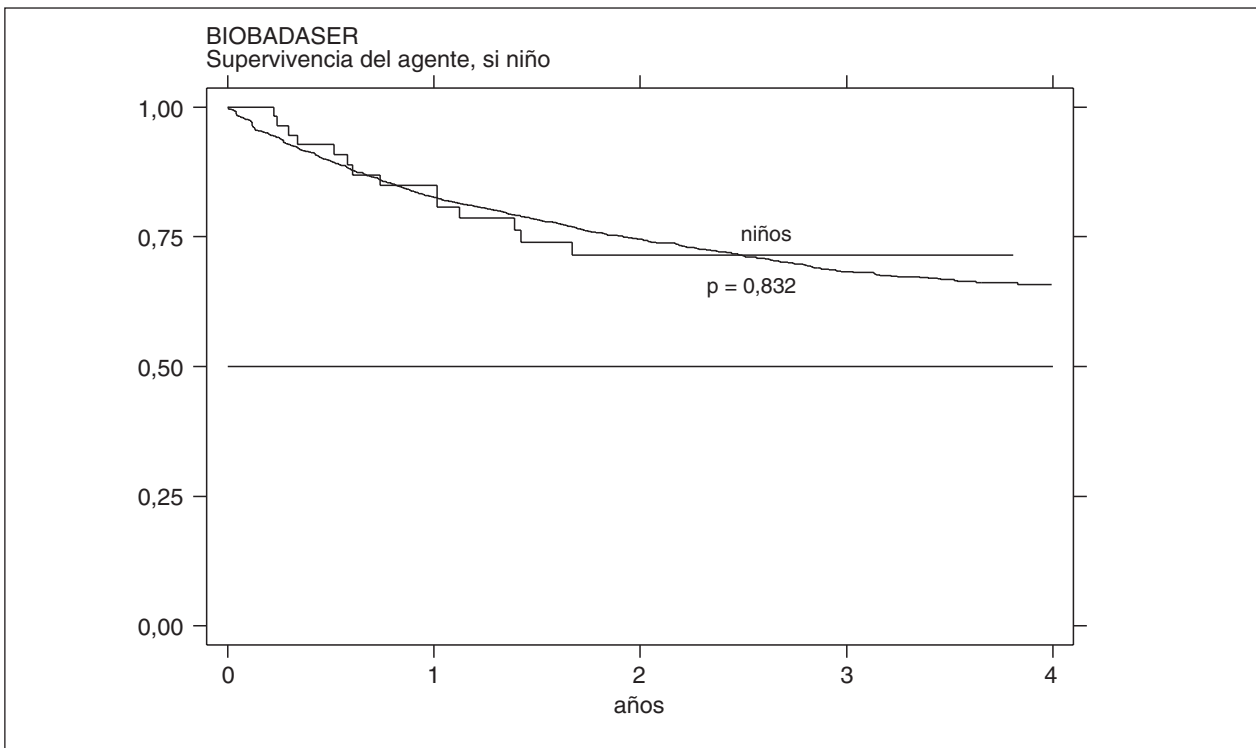


Figura 4. Curva de supervivencia del tratamiento en función de la edad al inicio del tratamiento.

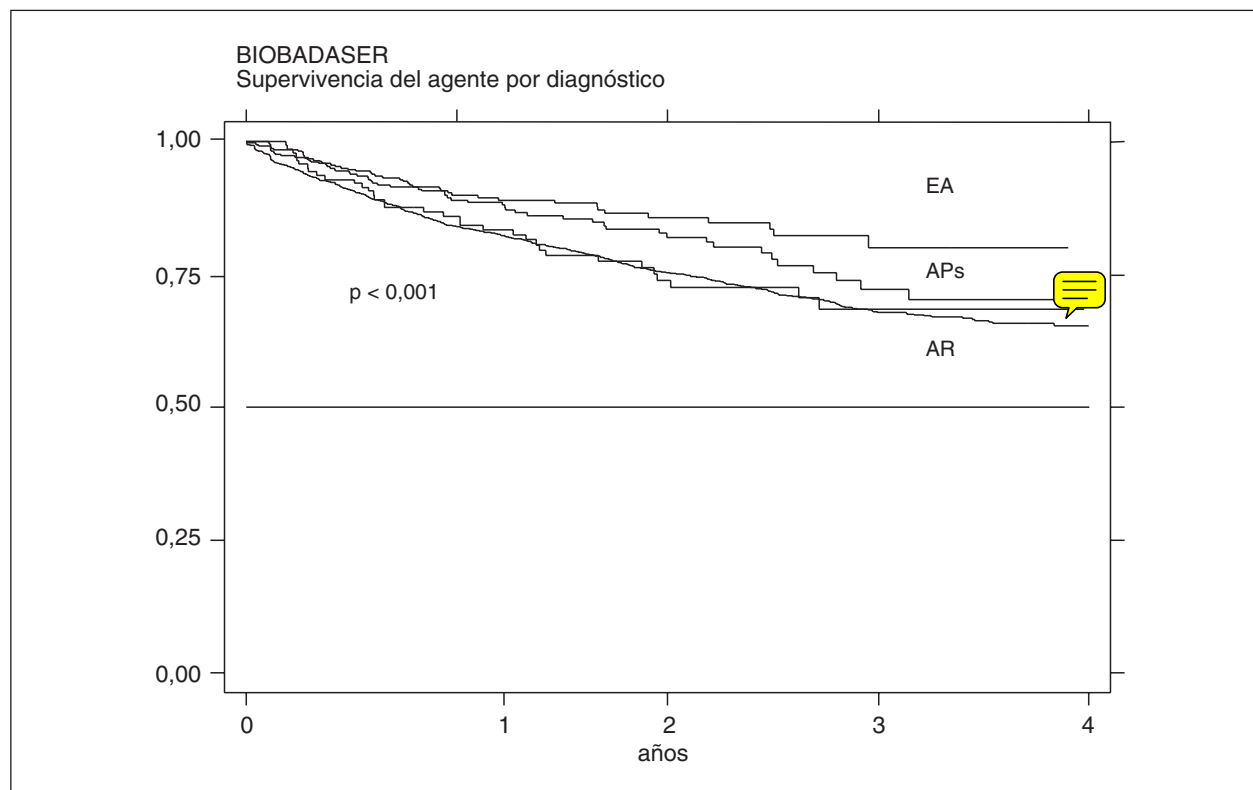


Figura 5. Curva de supervivencia del tratamiento en función del diagnóstico. EA: espondilitis anquilosante; APs: artritis psoriásica; AIJ: artritis idiopática juvenil; AR: artritis reumatoide.

Cambios entre agentes biológicos

Se han registrado 398 (9,7%) pacientes, que han estado en tratamiento con más de un agente biológico. Las combinaciones de orden de los agentes son muy variadas, como puede verse en la tabla 2. El fármaco más frecuentemente indicado como primer agente biológico ha sido el infliximab (3.202) y como segundo, el etanercept (303).

Existe una gran diferencia en la supervivencia del fármaco dependiendo del orden de tratamiento. El primer agente tiene ciertamente una supervivencia mayor, del 84% al año, que va disminuyendo con tratamientos sucesivos con otros agentes. La supervivencia a un año del segundo tratamiento es del 53%. Ningún tercer o cuarto tratamiento ha durado aún más de un año para saber cuál sería su supervivencia a tal período (fig. 6).

Curiosamente, los motivos de suspensión de los agentes varían dependiendo de si se trata del primero o del segundo tratamiento ($p < 0,001$). En concreto, el etanercept se suspende con mayor frecuencia en el segundo tratamiento por acontecimientos adversos que cuando se utiliza como primer agente (tabla 3). No obstante, cuando el primer tratamiento se ha suspendido por aconteci-

miento adverso, el segundo tratamiento también se suele suspender por el mismo motivo ($\kappa = 0,61$). No obstante, hasta en un 13% de los casos, la causa de suspensión del segundo fármaco no es la misma que la de suspensión del primero.

Investigación de tuberculosis latente y quimioprofilaxis

Desde marzo de 2002 se recogen datos en BIOBADASER sobre las radiografías de tórax y pruebas de Mantoux previas al inicio del tratamiento con biológicos.

En total sabemos que en al menos 1.877 (46%) pacientes, se realizó una investigación previa de tuberculosis (TB) latente con radiografía de tórax y Mantoux y que en otros 221 (5%) se realizó al menos una de las 2 pruebas. De casi la mitad de los pacientes no sabemos si se investigó una TB latente, la mayoría de los cuales se refieren a pacientes incluidos en BIOBADASER antes de marzo de 2002. Se realizó investigación de TB latente completa en al menos 1.478 (69%) de los tratamientos iniciados con posterioridad a dicha fecha.

Definimos probable TB latente por la radiografía a cualquier resultado de los siguientes: granulomas

TABLA 2. Cambios entre agentes biológicos en los pacientes registrados en BIOBADASER, por orden de frecuencia

Cambios entre agentes	Total pacientes	% pacientes
Sólo un agente utilizado		
Infliximab	2.867	69,89
Etanercept	704	17,16
Adalimumab	116	2,83
Anakinra	17	0,41
Dos agentes		
Infliximab-etanercept	276	6,73
Etanercept-infliximab	42	1,02
Infliximab-adalimumab	24	0,51
Infliximab-anakinra	7	0,17
Etanercept-adalimumab	7	0,17
Adalimumab-etanercept	4	0,10
Infliximab-infliximab ^a	2	0,05
Etanercept-anakinra	2	0,05
Anakinra-etanercept	2	0,05
Anakinra-infliximab	1	0,02
Tres agentes		
Infliximab-etanercept-infliximab	5	0,12
Infliximab-etanercept-adalimumab	5	0,12
Infliximab-etanercept-etanercept ^b	3	0,07
Infliximab-infliximab-etanercept ^a	2	0,05
Infliximab-etanercept-anakinra	2	0,05
Infliximab-anakinra-etanercept	2	0,05
Infliximab-adalimumab-etanercept	2	0,05
Etanercept-infliximab-etanercept	2	0,05
Etanercept-infliximab-anakinra	1	0,02
Cuatro agentes		
Infliximab-etanercept-anakinra-etanercept	4	0,10
Infliximab-etanercept-anakinra-adalimumab	2	0,05
Infliximab-anakinra-etanercept-adalimumab	2	0,05
Etanercept-infliximab-anakinra-etanercept	1	0,02
Etanercept-infliximab-adalimumab-anakinra	1	0,02

^aLos 2 tratamientos con infliximab se consideran diferentes por estar separados la interrupción y el comienzo del siguiente en más de 6 meses; ^bse consideran diferentes tratamientos con etanercept por estar separados el final de uno y el comienzo del otro más de 2 meses.

calcificados, paquipleuritis, tuberculosis antigua, tractos cicatriciales o casquetes apicales. No consideramos como probable TB los siguientes patrones: alteraciones inespecíficas de la trama pulmonar, asbestosis, atelectasias, derrame pleural, dudosas bullas, dudosos engrosamiento pleural, dudosos granuloma, engrosamiento hiliar, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), esternotomía, ensanchamiento mediastínico, fibrosis pulmonar, infiltrado, mínimo engrosamiento pleural, nódulos, patrón intersticial, pinzamiento de senos, pérdida de volumen, sin alteraciones significativas o silicosis. Según esta definición, 120 (2,9%) casos tendrían un patrón compatible, 1.878 (45,8%) no lo tendrían y no sabemos si lo tenían o no 2.104 (51%).

Se comunicó un Mantoux positivo (mayor o igual a 5 mm de induración), o un *booster* positivo con

TABLA 3. Motivos de suspensión del tratamiento

Primer tratamiento				
Motivo de suspensión				
Agente	Acontecimiento adverso (%)	Ineficacia (%)	Otro (%)	Total
Etanercept	59 (56)	37 (35)	10 (9)	106
Infliximab	460 (55)	247 (30)	129 (15)	836
Total	519 (55)	284 (30)	139 (15)	942
$p = 0,202$				
Segundo tratamiento				
Motivo de suspensión				
Agente	Acontecimiento adverso (%)	Ineficacia (%)	Otro (%)	Total
Etanercept	110 (82)	17 (13)	7 (5)	134
Infliximab	21 (57)	16 (43)	0 (0)	37
Total	131 (77)	33 (19)	7 (4)	171
$p < 0,001$				

Mantoux previo negativo, en 501 casos –en 50, el Mantoux había sido anérgico o negativo y el *booster*.

Reuniendo los resultados de la radiografía de tórax y del Mantoux, sabemos que se debería haber realizado profilaxis de tuberculosis previa al tratamiento en 569 (13,9%) ocasiones. Si tenemos en cuenta sólo el grupo de pacientes en los que sabemos que se investigó una tuberculosis latente, supondría el 27% de los investigados. Ahora, sabemos que se llevó a cabo quimioprofilaxis en 525 ocasiones (25% de todos los tratamientos). Esto supone, que de entre los casos que conocemos tenían posible tuberculosis latente el 85% (n = 484).

Descripción de los acontecimientos adversos

Se han comunicado 1.228 acontecimientos adversos en 731 (22,7%) pacientes (tabla 4). En 138 pacientes se comunicaron 2, en 42 pacientes, 3 y en 21 pacientes, 4 o más.

El tipo de acontecimiento adverso más frecuente fue la infección (n = 464; 38%), seguido de las reacciones infusionales (n = 300; 24%) y los trastornos cutáneos (n = 81; 7%).

Se han comunicado 48 fallecimientos y 348 ingresos hospitalarios como consecuencia de los acontecimientos adversos. En 490 (40%) ocasiones no ocurrió ninguna de éstas y, sin embargo, el médico notificador opinaba que el acontecimiento era relevante. Las muertes ocurrieron en su mayoría por infecciones (n = 23). En la tabla 5 se muestran las características de los pacientes fallecidos durante el seguimiento en BIOBADASER.

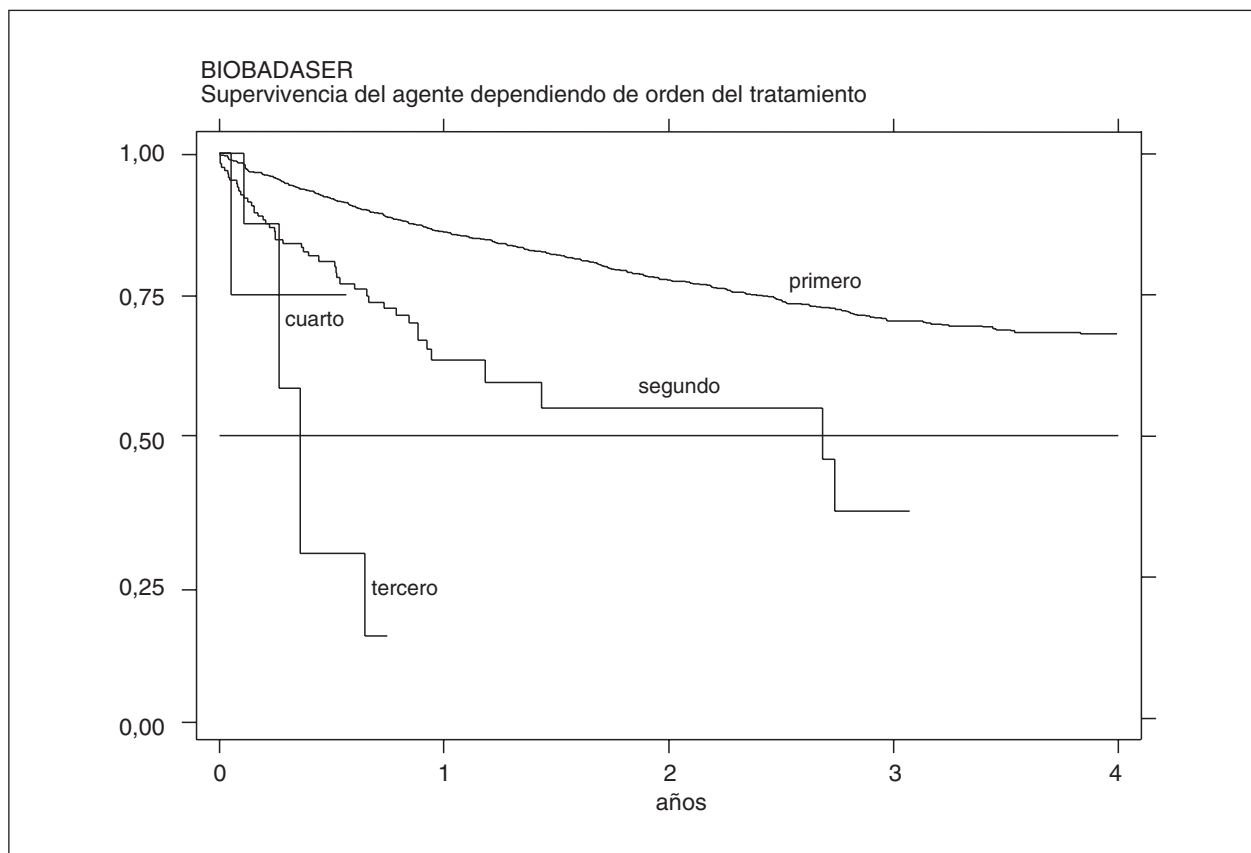


Figura 6. Curva de supervivencia en función del orden de tratamiento.

Descripción de las infecciones

Se comunicaron 464 infecciones relevantes en 396 pacientes (26 pacientes con 2 infecciones y 10 con 3 o más). De los 56 pacientes con más de un episodio infeccioso relevante, 49 habían estado en tratamiento sólo con infliximab, 3 sólo con etanercept, 2 con adalimumab y 2 con más de un agente biológico.

En las tablas 6 y 7 se indican las localizaciones y gérmenes implicados en las infecciones, respectivamente. Los 2 gérmenes identificados con más frecuencia fueron el virus del herpes zoster y *Mycobacterium tuberculosis*.

Comparando la tasa de incidencia de herpes zoster con una población control de artritis reumatoide (EMECAR)², el riesgo de herpes zoster (medido por tasa relativa de incidencia) en pacientes con terapias biológicas es de 2,8 (intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,7-24,2), no concluyente.

En cuanto a la tasa de tuberculosis, comparada tanto con la de la población general como con la de una población de control (EMECAR)², es elevada (tabla 8). Se han detectado 2 casos nuevos de tuberculosis desde el inicio de la normativa de inves-

tigación y profilaxis. La tabla 8 muestra la tasa relativa de incidencia con respecto a la población control, antes y después de la comunicación de dicha normativa. Como puede observarse, tras la introducción de dicha normativa, las diferencias con las tasas esperadas no logran significación estadística. Todos los pacientes registrados con tuberculosis habían estado en tratamiento sólo con infliximab. La última tasa de incidencia comunicada en la población general española es de 25 casos por 100.000, según datos de la SEPAR³.

Insuficiencia cardíaca

Se han registrado 14 casos de insuficiencia cardíaca en los pacientes registrados en BIOBADASER, todos en pacientes mayores de 50 años (2 casos en el grupo de 50-60 años, 7 en el de 60-70 años, 4 en el de 70-80 años y un caso en mayores de 80 años). La tasa de incidencia de insuficiencia cardíaca por 100.000 pacientes/año es de 151. Comparada con la de EMECAR, no se encuentra un aumento del número de casos (tasa relativa de incidencia 0,17; IC del 95%, 0,07-0,45).

TABLA 4. Acontecimientos adversos (AA) comunicados en BIOBADASER

AA por órganos y aparatos	n	% del total de AA
<i>Infecciones/sepsis</i>	464	37,8
<i>Reacción infusional</i>	300	24,4
<i>Alergias cutáneas</i>	81	6,6
Erupción/exantema	13	1,1
Inflamación zona de inyección	10	0,8
Urticaria	9	0,7
Alopecia	6	0,5
Dermatitis	6	0,5
Dermatitis liquenoide	5	0,4
Eritema multiforme	5	0,4
Vasculitis cutánea	5	0,4
Prurito	4	0,3
Eritema malar	3	0,2
Eritema nudoso	3	0,2
Liquen plano	2	0,2
Lupus cutáneo	2	0,2
Angioedema	1	0,1
Granuloma anular	1	0,1
Hipertricosis	1	0,1
Liquen <i>estriatum</i>	1	0,1
Pioderma gangrenoso	1	0,1
Psoriasis	1	0,1
Seborrea	1	0,1
Úlcera cutánea	1	0,1
<i>Alergias digestivas</i>	59	4,8
Hipertransaminemia	25	2,0
Diarrea	11	0,9
Hemorragia digestiva alta	4	0,3
Gastritis	3	0,2
Apendicitis aguda	2	0,2
Cólico biliar	2	0,2
Obstrucción intestinal	2	0,2
Dispepsia	1	0,1
Dolor abdominal	1	0,1
Duodenitis	1	0,1
Esofagitis	1	0,1
Isquemia intestinal	1	0,1
Rectorragia	1	0,1
Úlcera péptica	1	0,1
<i>Alergias hematológicas</i>	30	2,4
Leucopenia	15	1,2
Trombopenia	6	0,5
Anemia	5	0,4
Panцитopenia	3	0,2
Eosinofilia	1	0,1
<i>Neoplasias</i>	23	1,9
Carcinoma vejiga	5	0,4
Carcinoma mama	4	0,3
Linfoma	3	0,2
Carcinoma bronquial	2	0,2
Carcinoma espinocelular	2	0,2
Carcinoma ovario	2	0,2
Carcinoma próstata	1	0,1
Carcinoma páncreas	1	0,1
Carcinoma peritoneal	1	0,1
Gammapatía monoclonal	1	0,1
Melanoma	1	0,1
<i>Alergias cardiovasculares</i>	79	6,4
Insuficiencia cardíaca	14	1,1
Edema periférico	13	1,1
Infarto de miocardio	13	1,1
Trastorno cerebrovascular	10	0,8
Trombosis venosa	8	0,7
Angor	5	0,4

(Continúa)

TABLA 4. Acontecimientos adversos (AA) comunicados en BIOBADASER (cont.)

AA por órganos y aparatos	n	% del total de AA
Hipertensión	4	0,3
Arritmia	2	0,2
Flebitis	2	0,2
Gangrena periférica	2	0,2
Derrame cardíaco	1	0,1
Isquemia periférica	1	0,1
Paro cardíaco	1	0,1
Pericarditis	1	0,1
Rotura aneurisma de aorta	1	0,1
Tromboembolismo pulmonar	1	0,1
<i>Alergias pulmonares</i>	22	1,8
Neumonitis	8	0,7
Broncospasmo	4	0,3
Bronquiolitis obliterante	2	0,2
Derrame pleural	2	0,2
Hemoptisis	2	0,2
Neumotórax	2	0,2
Fibrosis pulmonar empeorada	1	0,1
Fibrosis pulmonar	1	0,1
<i>Alergias endocrinometabólicas</i>	7	0,6
Hipertiroidismo	3	0,2
Hiperparatiroidismo	1	0,1
Hipotiroidismo	1	0,1
Hipocalcemia	2	0,2
<i>Otros</i>	161	13,1
Fractura patológica	25	2,0
Síndrome lupus-like	15	1,2
Fiebre	12	1,0
Empeoramiento artritis reumatoide	10	0,8
Prótesis articular	10	0,8
Cefalea	9	0,7
Enfermedad desmielinizante	6	0,5
Mareo	5	0,4
Mielopatía cervical compresiva	5	0,4
Recambio prótesis articular	5	0,4
Muerte por causa desconocida	4	0,3
Función renal alterada	3	0,2
Insuficiencia renal aguda	3	0,2
Necrosis aséptica ósea	3	0,2
Trastorno menstruación	3	0,2
Depresión	2	0,2
Glaucoma	2	0,2
Hipocalcemia	2	0,2
Nefrolitiasis	2	0,2
Neoplasia benigna laringe	2	0,2
Neuritis	2	0,2
Shock anafiláctico	2	0,2
Síncope	2	0,2
Empeoramiento espondilitis anquilosante	2	0,2
Accidente	1	0,1
Amiloidosis	1	0,1
Amnesia	1	0,1
Cistitis hemorrágica	1	0,1
Convulsión	1	0,1
Diplopia	1	0,1
Discitis	1	0,1
Dolor riñón	1	0,1
Empeoramiento enfermedad de Still	1	0,1
Empeoramiento lupus eritematoso	1	0,1
Escleritis	1	0,1
Gingivorragias	1	0,1
Hematuria	1	0,1
Histeria	1	0,1
Impotencia	1	0,1
Lipoma	1	0,1

(Continúa)

TABLA 4. Acontecimientos adversos (AA) comunicados en BIOBADASER (cont.)

AA por órganos y aparatos	n	% del total de AA
Miastenia <i>gravis</i>	1	0,1
Concentraciones de fármaco disminuidas	1	0,1
Obesidad	1	0,1
Pérdida peso	1	0,1
Psicosis	1	0,1
Ptosis palpebral	1	0,1
Rotura tendinosa	1	0,1
Sarcoidosis	1	0,1
Ulceración corneal	1	0,1
Uveítis	1	0,1
Xantoma	1	0,1
No concluyentes	2	0,1
Total	1.228	100

Reacciones infusionales

En la tabla 9 se enumeran los 591 tipos de síntomas y signos aparecidos en las 300 reacciones infusionales con infliximab. La mediana del tiempo de aparición de la reacción respecto de la infusión fue de 0 h, con un rango de entre 0 y 336 h desde la infusión ($P_{25-75} = 0-0$).

Neoplasias

Se han registrado 23 neoplasias, 2 de las cuales han causado el fallecimiento del paciente. Comparado con EMECAR, la tasa de incidencia de neoplasias en BIOBADASER es inferior: tasa relativa de incidencia 0,24 (IC del 95%, 0,12-0,50). Menos concluyente es la comparación en cuanto a la tasa de linfomas: tasa relativa de incidencia 0,22 (IC del 95%, 0,02-2,61).

TABLA 5. Descripción de los pacientes que fallecieron durante el seguimiento en BIOBADASER

Código	Sexo	Edad	Diagnóstico	Fármaco	Causa de fallecimiento
04483	Mujer	69	AR	Infliximab	Amiloidosis
06484	Varón	64	AR	Infliximab	Bronquiolitis obliterante
07397	Mujer	66	AR	Infliximab	Carcinoma espinocelular
06797	Varón	62	AR	Infliximab	Carcinoma páncreas
09040	Mujer	60	AR con fibrosis pulmonar	Infliximab	Derrame cardíaco
05883	Mujer	57	AR con fibrosis pulmonar	Infliximab	Empeoramiento, fibrosis pulmonar
00019	Varón	62	AR	Etanercept	Hemorragia intracraneal
04185	Mujer	83	AR	Infliximab	Infarto cerebrovascular
08512	Varón	71	AR	Infliximab	Infarto de miocardio
04536	Mujer	67	AR con amiloidosis secundaria	Infliximab	Infarto de miocardio
05889	Varón	63	AR	Infliximab	Infarto de miocardio
00385	Varón	62	AR	Infliximab	Infarto de miocardio y fibrosis pulmonar
03717	Mujer	77	AR	Infliximab	Infección
06913	Mujer	73	AR FR-	Infliximab	Infección
05726	Mujer	69	AR	Infliximab	Infección
05899	Varón	66	AR	Infliximab	Infección
00170	Mujer	62	AR	Infliximab	Infección
07790	Mujer	61	AR con IRC	Infliximab	Infección
02161	Mujer	58	AR	Infliximab	Infección
00463	Mujer	57	AR con neumatía intersticial leve	Infliximab	Infección
04674	Varón	54	AR con TB previamente tratada	Infliximab	Infección
00773	Mujer	53	AR con amiloidosis secundaria	Infliximab	Infección
01704	Mujer	52	AR con amiloidosis secundaria	Infliximab	Infección
00930	Mujer	51	AR	Infliximab	Infección
00394	Mujer	46	APs con IRC secundaria a amiloidosis	Infliximab	Infección
03657	Varón	46	EA con afectación periférica	Infliximab	Infección
02354	Mujer	62	AR	Etanercept	Infección
00011	Varón	22	Artritis idiopática juvenil	Etanercept	Infección
04715	Varón	69	AR, muy erosiva, nodular, ANA+	Infliximab	Insuficiencia cardíaca probablemente secundaria a HTA e IRC secundaria a amiloidosis
02397	Mujer	76	AR	Infliximab	Isquemia intestinal
05161	Mujer	76	AR	Infliximab	Muerte por causa desconocida
06643	Mujer	70	AR	Infliximab	Muerte por causa desconocida
00172	Varón	55	Espondiloartropatía	Infliximab	Muerte por causa desconocida (posible proceso infeccioso respiratorio)
02336	Mujer	76	AR con fibrosis pulmonar	Infliximab	Neumonitis
07753	Mujer	44	Esclerodermia con fibrosis pulmonar, RGE y miocarditis	Infliximab	Neumonitis
01475	Mujer	67	AR	Infliximab	Paro cardíaco
02595	Varón	38	AR	Infliximab	Rotura aneurisma aorta

AR: artritis reumatoide; FR: factor reumatoide; Aps: artritis psoriásica; EA: espondilitis anquilosante; ANA: anticuerpos antinucleares; IRC: insuficiencia renal crónica; HTA: hipertensión arterial; RGE: reflujo gastroesofágico.

TABLA 6. Infecciones comunicadas en BIOBADASER por localización y frecuencia

Localización	n	%
Vías respiratorias bajas	115	24,8
Piel y tegumentos	98	21,1
Vías respiratorias altas	71	15,3
Sistema urinario	33	7,1
Articulación	21	4,5
Gastrointestinal	12	2,6
Infección sistémica	12	2,6
Sepsis	11	2,4
Bursa periarticular	10	2,2
Flemón dentario	9	1,9
Boca	8	1,7
Hueso	7	1,5
Senos paranasales	7	1,5
Ganglionar	5	1,1
Genital	5	1,1
Hepatoesplénica	5	1,1
Oídos	5	1,1
Peritoneo	5	1,1
Pleura	4	0,9
Prótesis articular	4	0,9
Cerebral	4	0,9
Endocarditis	3	0,6
Músculo	3	0,6
Ocular	3	0,6
Bacteriemia autolimitada	1	0,2
Sin determinar	3	0,6
Total	464	100,0

Enfermedad desmielinizante

Se han registrado 6 casos de enfermedad desmielinizante, 5 con infliximab (tasa de incidencia por 100.000 personas/año: 90 [IC del 95%, 37-218]) y uno con etanercept (tasa de incidencia por 100.000 personas/año: 95 [IC del 95%, 13-680]). En EMECAR no ha aparecido ningún caso de enfermedad desmielinizante, por lo que no es posible determinar el riesgo relativo.

Hipertransaminemia

Se ha comunicado hipertransaminemia relevante en 26 (0,6%) de los pacientes registrados en BIOBADASER. Sabemos que al menos 9 (36%) de los pacientes que la presentaron realizaron quimioprofilaxis tuberculosa antes del tratamiento con el agente biológico y que 7 de 25 estaban con isoniazida en el momento del acontecimiento adverso. No se requirió ingreso hospitalario o prolongación de ingreso por hipertransaminemia en ningún caso comunicado.

Monitorización in situ

Desde diciembre de 2003 hasta marzo de 2004, se ha llevado a cabo la monitorización de pacientes seleccionados aleatoriamente en 19 centros, éstos a su vez seleccionados por el volumen de pacientes,

TABLA 7. Infecciones comunicadas en BIOBADASER por germen y frecuencia

Germen	n	%
Bacterias		
No especificada	73	15,7
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	35	7,5
<i>Staphylococcus aureus</i>	32	6,9
<i>Escherichia coli</i>	14	3,0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	8	1,7
Bacilos gramnegativos	7	1,5
<i>Salmonella</i>	6	1,3
<i>Haemophilus influenzae</i>	4	0,9
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	4	0,9
<i>Streptococcus</i> sp.	4	0,9
<i>Legionella</i>	2	0,4
Neumococo	2	0,4
Polimicrobiano	2	0,4
<i>Proteus mirabilis</i>	2	0,4
<i>Brucella</i>	1	0,2
<i>Listeria monocytogenes</i>	1	0,2
Meningococo	1	0,2
<i>Pseudomonas putrida</i>	1	0,2
<i>Streptococcus bovis</i>	1	0,2
Virus		
Herpes zoster	40	8,6
No especificado	13	2,8
Herpes simple	8	1,7
Citomegalovirus	3	0,6
Epstein-Barr	1	0,2
Hepatitis B	1	0,2
Hepatitis C	1	0,2
Papilomavirus	1	0,2
Hongos		
<i>Candida</i>	4	0,9
Dermatomicosis	2	0,4
<i>Pityrosporum ovale</i>	1	0,2
<i>Tinea corporis</i>	1	0,2
No especificado	188	40,5
Total	464	100,0

y el objetivo es la monitorización del 25% de los pacientes de cada centro. En total se seleccionaron 660 pacientes, lo que en el momento de hacer la selección era el 20% de todos los pacientes registrados. No se pudo recuperar la historia clínica de 43 pacientes durante la monitorización, por lo que, en total, se revisaron 617 historias. El 53% de los registros en BIOBADASER, cuando se comparaban con la información presente en las historias clínicas, tenían faltas leves (fecha de radiografía o de Mantoux errónea, fecha de nacimiento o de diagnóstico erróneas o ausente, no comunicación de algún tratamiento concomitante en acontecimientos adversos, etc.). En 18 casos, el diagnóstico no coincidía exactamente con el registrado en BIOBADASER, aunque sólo en un caso el diagnóstico era muy diferente (en lugar de artritis reumatoide el paciente tenía sífilis, por lo que además sale del registro) y en 5 se había registrado artritis reumatoide aunque el diagnóstico era algún tipo de oligoartritis seronegativa.

Se definió falta grave en el registro, la ausencia de comunicación del fin del tratamiento (detectada en

TABLA 8. Evolución de la tasa de incidencia de tuberculosis por 100.000 personas/año en tratamientos iniciados antes y después de la publicación de la normativa de investigación y profilaxis de tuberculosis latente, frente a la población general (tasa anual de incidencia 25 por 100.000) y frente a la población control (cohorte EMECAR; tasa anual de incidencia 90 por 100.000)

Inicio del tratamiento	Personas/año expuestas BIOBADASER	Casos	TI de TB por 100.000	TRI frente a población general (IC del 95%)	TRI frente a EMECAR (IC del 95%)
Antes del primer trimestre 2002	6.331	33	521 (370-733)	20 (12-36)	5,7 (2,5-15,4)
Después del primer trimestre 2002	1.590	2	126 (31-502)	5 (0,6-20)	1,4 (0,1-7,3)

IC: intervalo de confianza; TI: tasa de incidencia; TRI: tasa relativa de incidencia; TB: tuberculosis.

TABLA 9. Síntomas aparecidos durante las reacciones infusionales, por orden de frecuencia

Síntoma/signo	n	% del total de síntomas	% del total de reacciones infusionales
Erupción	139	23,5	46,3
Disnea	66	11,2	22,0
Prurito	55	9,3	18,3
Dolor torácico	39	6,6	13,0
Hipotensión	35	5,9	11,7
Malestar general	31	5,2	10,3
Mareo	30	5,1	10,0
Náuseas	28	4,7	9,3
Hipertensión	24	4,1	8,0
Cefalea	22	3,7	7,3
Fiebre	21	3,6	7,0
Edema facial	20	3,4	6,7
Edema bucal	15	2,5	5,0
Broncospasmo	13	2,2	4,3
Mialgia	10	1,7	3,3
Tos	10	1,7	3,3
Parestesias	6	1,0	2,0
Astenia	5	0,8	1,7
Dolor abdominal	5	0,8	1,7
Síncope	5	0,8	1,7
Conjuntivitis	4	0,7	1,3
Dispepsia	4	0,7	1,3
Acidosis respiratoria	1	0,2	0,3
Diplopia	1	0,2	0,3
Edema generalizado	1	0,2	0,3
Taquicardia supraventricular	1	0,2	0,3
Total signos distintos	591	100	

74 [12%] pacientes) y la no comunicación de efectos adversos relevantes (en 131 [19,8%] pacientes). Tres de los acontecimientos eran graves: muerte por causa desconocida, cáncer de mama y tuberculosis. No obstante, no había pasado un mes desde la fecha del acontecimiento adverso en 32 pacientes, esto es, en aproximadamente un cuarto de los acontecimientos no comunicados. En total, un 21,7% de los pacientes tenía algún error de notificación.

Todos los errores en estos 617 pacientes han sido corregidos. Si asumimos que en resto de los 3.485 pacientes registrados se mantiene el 21,7% de error, el tanto por ciento probable existente en BIOBADASER es del 18%.

Discusión

Este informe refleja la actividad del registro después de 4 años de seguimiento. La cantidad de información recabada es profusa, a pesar de que son pocos los datos recogidos por paciente. Sabemos, por ejemplo, que la supervivencia del fármaco es elevada, por encima de la de los DMARD clásicos^{4,5}. BIOBADASER no está diseñado para valorar la eficacia de estas terapias, sin embargo, la explicación más plausible del largo tiempo que están los pacientes con estos tratamientos es su efectividad, puesto que en la mayoría de los centros se realiza una estrecha vigilancia de estos pacientes por el elevado gasto que generan. Se podría argüir que la alta supervivencia de estas terapias se debe a que el registro tiene fallos. Hemos repetido el análisis de supervivencia suponiendo que el 12% de todos los pacientes que no habían finalizado el tratamiento lo habían finalizado en realidad al mes de iniciarlo y, aún así, la supervivencia del fármaco a 5 años sigue estando por encima del 50%. En cuanto a las diferencias en supervivencia que aparecen entre los distintos agentes, hemos comprobado que existen diferencias significativas en el motivo de suspensión. Además, pensamos que podría existir una infranotificación de las suspensiones de tratamiento con agentes que se administran en el domicilio del paciente, frente a los que se administran en el hospital, por ser el seguimiento generalmente más estricto en estos últimos. No obstante, hemos comprobado que los fallos en la comunicación de fechas de fin se reparte por igual entre los distintos agentes.

Otro dato a reseñar es que cada vez se utilizan más agentes biológicos en patologías distintas a las aprobadas, casi en un 8% si no incluimos como compasivo su uso en la artritis psoriásica. Además, también empezamos a ver cómo la curva de supervivencia empieza a diferenciarse entre enfermedades para las que se utilizan estas terapias. En concreto, llama la atención la clara diferencia entre las curvas de supervivencia en la artritis reumatoide y la espondilitis anquilosante, mucho mejor en esta última.

En cuanto a los efectos adversos, también hemos aprendido que no está claro que haya más infeccio-

nes por herpes zoster que en pacientes con artritis reumatoide no bajo la influencia de estos tratamientos, aunque es posible, por datos indirectos no recogidos en BIOBADASER, que se trate de episodios más difíciles de controlar y de mayor extensión. Podemos decir también que se ha logrado un hito en el control de la tuberculosis tras las medidas de detección precoz y profilaxis. Tras la introducción de las medidas de investigación y profilaxis previas al tratamiento, se ha reducido de forma significativa el número de casos de tuberculosis, hasta el punto de que no se observan diferencias con la tasa comunicada para pacientes con artritis reumatoide sin agentes biológicos. En cuanto a la insuficiencia cardíaca, la tasa es significativamente inferior a la observada en la cohorte control. Esto pudiera deberse también a que los médicos evitan prescribir estas terapias en pacientes con episodios previos de insuficiencia cardíaca por la prevención que aparece en la ficha técnica. Por último, hay que tomar con precaución el hecho de que no aumente el riesgo de neoplasias con el tratamiento con agentes biológicos comparado con la tasa en pacientes con enfermedades reumáticas inflamatorias.

Comité Científico de BIOBADASER

Juan Gómez-Reino Carnota (Reumatología, Hospital Universitario de Santiago, Santiago); Loreto Carmoña (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); José M. Álvaro-Gracia (Reumatología, Hospital de la Princesa, Madrid);

Apéndice 1. Participantes en BIOBADASER

Sara Marsal (CS Vall D'Hebron), Laura Cebrián Méndez (Hospital Gregorio Marañón), Isabel García Bernal (Hospital Clínico Universitario de Santiago),

Blanca Hernández (Hospital Universitario Virgen Macarena), ~~Eliseo Pascual Gómez~~ (Hospital General Universitario de Alicante), Manuel Figueroa Pedrosa (Hospital de Donostia-), Sagrario Sánchez Andrada (Hospital Universitario Marqués de Valdecilla), Gema Bonilla Hernán (Hospital La Paz), Isidoro González Álvaro (Hospital Universitario de La Princesa), Enrique Júdez Navarro (Hospital Clínico Universitario San Carlos), Oscar Illera Martín (Hospital Ramón y Cajal), Raimon Sanmartí Sala (Hospital Clinic i Provincial de Barcelona), M. Victoria Irigoyen Oyarzabal (Hospital General Carlos Haya), Tomás Tinturé Eguren (Hospital de Navarra), Francisco Javier Manero Ruiz (Hospital Universitario Miguel Servet), Carlos Marras Fernández-Cid (Hospital Virgen de La Arrixaca), Ana Cruz Valenciano (Hospital Severo Ochoa), Carlos Rodríguez Lozano (Hospital de Gran Canaria Dr. Negrín), Rafael Cáliz Cáliz (Hospital Virgen de Las Nieves), Beatriz Joven Ibarra (Hospital 12 de Octubre), Rosa Roselló Pardo (Hospital General San Jorge), Joan Maymó Guarch (IMAS, Hospital de L'Esperança y Hospital del Mar), Juan Carlos Vesga Carasa (Hospital Txagorritxu), José Raúl Noguera Pons (Hospital General Universitario de Elche), Trinidad Pérez Sandoval (Hospital Virgen Blanca), Mónica Fernández Castro (Clínica Puerta de Hierro), Javier Vidal Fuentes (Hospital General Universitario de Guadalajara), José Luis Marengo de la Fuente (Hospital Universitario de Valme), Manuel Rodríguez Gómez (CH de Ourense), Isabel Ibero Díaz (Hospital General de Elda), Carmen García Gómez (Hospital de Bellvitge Princesa D'Espanya), Ramón Mazzucchelli (Hospital Fundación Alcorcón), M. Mercedes Freire González (Hospital Juan Canalejo), Santiago Benito Urbina (CH San Millán-San Pedro), Juan Carlos Cobeta García (Hospital General de Teruel Obispo Polanco), Marta Larrosa Padro (Consorti Hari del Parc Taulí), Teresa Ruiz Jimeno (Hospital Comarcal Sierrallana), Iván Ferraz Amaro (Hospital Universitario de Canarias), Javier Calvo Catalá (Hospital General Universitario de Valencia), Elena Cuesta (Hospital Virgen de La Luz), Jesús Ibáñez Ruan (Policlínico Vigo, S.A. [Povisal]), Juan José García Borrás (Hospital La Fe), Amalia Sánchez-Andrade Fernández (Hospital Xeral-Calde), Manel Pujol Busquets (Hospital Mutua Terrassa), Elena Ciruelo Monge (Hospital General de Segovia), Julia García Consuegra (Hospital Infantil La Paz), Jordi Fiter Aresté (Hospital Son Dureta), Javier Rivera Redondo (Instituto Provincial de Rehabilitación), Montserrat Centellas (Hospital de Mataró), Lucía Pantoja Zarza (Hospital del Bierzo), M. Teresa Bosque Peralta (Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa), Xavier Tena Marsa (Hospital Universitari Germans Trias i Pujol), Carmen Torres (Hospital Ntra. Sra. de Sonsoles), Xavier Arasa Fava (Hospital de Tortosa), Inmaculada Bañegil (Hospital de Mendaro), Alfredo Buisan Aguirre (Hospital Militar Universitario Gómez Ulla),

José Luis Cuadra (Hospital Ntra. Sra. Del Carmen), Anna Martínez Cristóbal (Hospital de La Ribera), Ángel Aragón Díez (Hospital Ntra. Sra. Del Prado), Ana Rosa Instxaarbe (Hospital de Basurto), Emilia Aznar (Hospital Reina Sofía), Ángel García Aparicio (Hospital Virgen de La Salud), Miquel Ángel Belmonte Serrano (Hospital General de Castellón), Jordi del Blanco Barnusell (Hospital Sant Jaume de Calella), Mauricio Mínguez Vega (Hospital San Juan de Alicante), José Ivorra Cortés (Hospital General de Onteniente y Lluís Alcanyis de Xàtiva), Dolors Boquet Estruch (Hospital Arnau de Vilanova), Alberto Alonso Ruiz (Hospital de Cruces), Gabriel Herrero-Beaumont (Clínica Nuestra Sra. de La Concepción), Antonio Juan Mas (Fundación Hospital Son Llàtzer), Cristina Medrano Le Quement (Hospital Internacional Medimar), María Francisca Pina Pérez (Hospital Rafael Méndez), Arturo Rodríguez de La Serna (Hospital de La Santa Creu i Sant Pau), Gaspar Pérez Lidon (Hospital del Insalud, Ceuta), Saúl Mario Gelman Aizen (Hospital General de Manresa), Eugenio Chamizo Carmona (Hospital General de Mérida), Jenaro Graña Gil (Hospital Santa Teresa), José Manuel Rodríguez Heredia (Hospital Universitario de Getafe), Roser Tuneu Valls (Centre Hari Manresa), Alfonso Corrales Martínez (Hospital Comarcal de Laredo), Miquel Sala Gómez (Hospital de Figueres), Cristina Hidalgo Calleja (Hospital de La Santísima Trinidad), Jaime Fernández Campillo (Hospital del S.V.S. Vega Baja), Xavier Suris Armanque (Hospital General de Granollers), Ana Urruti-

coechea Arana (H Can Misses de Ibiza), Víctor Eliseo Quevedo Vila (Hospital Comarcal de Monforte), Teresa Mariné Hernández (Hospital de L'Esperit Sant), José Miguel Ruiz Martín (Hospital de Viladecans), Francisco Pérez Torres (Hospital General de Requena), Eduardo Kanterewicz Binstock (Hospital General de Vic), Isabel Rotes Mas (Hospital de San Rafael), Juan Pablo Valdazo de Diego (Hospital General Virgen de La Concha), Josep Pujol (Hospital de Sant Pau i Santa Tecla), Gerardo Iglesias de La Torre (Hospital General Río Carrión), Verónica Pérez Guijo (Hospital Universitario Reina Sofía).

Bibliografía

1. Comité Científico de BIOBADASER. BIOBADASER: Registro español de acontecimientos adversos de terapias biológicas en enfermedades reumáticas. *Rev Esp Reumatol* 2002;29:292-9.
2. Carmona L, González I, Balsa A, Belmonte MA, Tena X, Sanmartí R, EMECAR Study Group. Rheumatoid arthritis in Spain: occurrence of extra-articular manifestations and estimates of disease severity. *Ann Rheum Dis* 2003;62:897-900.
3. Caminero JA, Cayla JA, Lara N, Working Group on the Current Status of Tuberculosis in Spain. Evaluation of tuberculosis trends in Spain, 1991-1999. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003;7:236-42.
4. De La Mata J, Blanco FJ, Gómez-Reino JJ. Survival analysis of disease modifying antirheumatic drugs in Spanish rheumatoid arthritis patients. *Ann Rheum Dis* 1995;54:881-5.
5. Wolfe F. The epidemiology of drug treatment failure in rheumatoid arthritis. *Baillieres Clin Rheumatol* 1995;9:619-32.