



**REGISTRO ESPAÑOL DE ACONTECIMIENTOS ADVERSOS DE
TERAPIAS BIOLÓGICAS EN ENFERMEDADES REUMÁTICAS
(Fase II)**

INFORME NOVIEMBRE 2008

Índice

Descripción del registro con todos los tratamientos biológicos	3
Tabla 1.- Descripción de los pacientes.	3
Tabla 2.- Descripción de los tratamientos.....	4
Tabla 3.- Incidencia de los acontecimientos adversos.	5
Tabla 4.- Frecuencia de TODOS los acontecimientos adversos registrados.....	7
Tabla 5.- Frecuencia de los acontecimientos adversos mortales.....	8

Descripción del registro con todos los tratamientos biológicos

Desde la creación del registro BIOBADASER en febrero de 2002 hasta la fecha, 1 de septiembre de 2008, se han registrado 9352 pacientes, que han recibido un total de 12136 ciclos de tratamientos. De los 9352 pacientes registrados, 2784 han recibido tratamiento con más de un agente biológico en diferentes momentos de su evolución. En la **tabla 1** se muestra la descripción de los pacientes.

Inicialmente el registro contaba con la participación de más de 100 centros; sin embargo, a partir de julio de 2006 la participación se redujo únicamente a 14 centros. Además para el cálculo de las incidencias y la supervivencia del tratamiento, y con objeto de evitar problemas en el seguimiento de los pacientes, se han censurado los datos de varios centros que suman un total de 2.831 pacientes tras comprobar, mediante una monitorización *in situ* exhaustiva, que no han estado comunicando activamente datos en los últimos años.

Tabla 1.- Descripción de los pacientes.

	Número de pacientes	9352	
	Mujeres (%)	5921 (63)	
	Edad actual (DE)	55 (15)	
	Edad al inicio del tratamiento (DE)	50 (15)	
	Duración de la enfermedad al inicio del tratamiento (DE)	11 (8)	
Diagnósticos (%)			
Artritis Reumatoide	5540 (59)	Espondiloartropatía Juvenil Indiferenciada	18 (0)
Espondilitis Anquilosante	1371 (15)	Polimiositis / Dermatomiositis	16 (0)
Artritis o Spa Psoriásica	1260 (13)	EA Juvenil	16 (0)
Espondiloartropatía Indiferenciada	347 (4)	Síndrome Sapho	13 (0)
Artritis Idiopática Juvenil	283 (3)	Sarcoidosis	11 (0)
Artritis Enteropática	129 (1)	Síndrome de Sjögren 1º	9 (0)
Poliartritis Crónica Seronegativa	67 (1)	Policondritis Recidivante	9 (0)
Enfermedad de Behcet	58 (1)	Esclerodermia	7 (0)
Oligoartritis Crónica Seronegativa	33 (0)	Psoriasis	4 (0)
Enfermedad de Still	32 (0)	Pioderma Gangrenoso	3 (0)
Overlap	29 (0)	Síndrome de Felty	2 (0)
Lupus Eritematoso Sistémico	25 (0)	Enfermedad de de Muckle-Wells	2 (0)
Vasculitis	24 (0)	Fascitis Eosinofílica	1 (0)
Uveítis sin Enfermedad Reumática	21 (0)	Arteritis de Takayasu	1 (0)
Artritis Reactiva	20 (0)	Epidermolisis Bullosa	1 (0)

En la **tabla 2** se observa que la supervivencia al segundo tratamiento y posteriores es ligeramente menor que la del primero. El fármaco más utilizado como primera opción es Infliximab (55%), mientras que como segunda opción y posteriores el más empleado es Etanercept (47%). La **tabla 3** hace referencia a los motivos de suspensión del tratamiento, observándose que la aparición de un acontecimiento adverso es la causa más frecuente en el caso del primer tratamiento (43%), mientras que la ineficacia o pérdida de eficacia es la más común en los tratamientos posteriores (48%), no observándose otras diferencias importantes en los motivos de suspensión entre los dos grupos de tratamiento. La mayoría de los casos en los que se administra rituximab como primera opción son pacientes con lupus eritematoso sistémico, y en algunos casos también se ha administrado a pacientes con cánceres previos. Los 11 casos de abatacept como primera opción pertenecen a un ensayo clínico.

Tabla 2.- Descripción de los tratamientos.

	Primer tratamiento	2º Tto y posteriores	Todos
Ciclos de tratamiento	9352	2784	12136
Supervivencia [% (IC95%)]			
1er año	79 (78-80)	72 (70-74)	78 (77-79)
2º año	67 (66-68)	60 (57-62)	65 (64-66)
3er año	58 (57-60)	52 (49-54)	56 (54-57)
4º año	53 (52-55)	45 (43-48)	49 (48-51)
5º año	50 (49-52)	39 (36-42)	45 (43-46)
6º año	47 (45-49)	34 (29-38)	40 (39-42)
7º año	44 (42-46)	30 (25-35)	36 (34-37)
Tratamientos (%)			
Etanercept	2617 (28)	1314 (47)	3931 (32)
Infliximab	5158 (55)	387 (14)	5545 (46)
Adalimumab	1458 (16)	804 (29)	2262 (19)
Anakinra	60 (1)	77 (3)	137 (1)
Rituximab	48 (1)	176 (6)	224 (2)
Abatacept	11 (0)	26 (1)	37 (0)

Tabla 3. Motivos de suspensión

Motivos de suspensión			
Ineficacia o Pérdida	1345 (41)	471 (48)	1816 (42)
Acontecimiento Adverso	1416 (43)	366 (37)	1782 (42)
Embarazo o Deseo Gestacional	73 (2)	24 (2)	97 (2)
Pérdida de Paciente	185 (6)	36 (4)	221 (5)
Remisión	90 (3)	9 (1)	99 (2)
Otros	189 (6)	77 (8)	266 (6)

En la **tabla 4** se presenta la incidencia de acontecimientos adversos relacionados con el primer tratamiento y con los posteriores. Tanto la incidencia total, como la gravedad y la mortalidad de los acontecimientos adversos son ligeramente inferiores en el primer tratamiento que en los posteriores.

Las principales diferencias en la incidencia de acontecimientos adversos por órganos o sistemas en función del orden del tratamiento se relacionan con una mayor incidencia de trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración y tuberculosis en el primer tratamiento, mientras que los trastornos gastrointestinales, y los de piel tienen una incidencia más elevada en el segundo tratamiento y posteriores.

En la mayoría de los casos los trastornos generales y las alteraciones en el lugar administración son reacciones asociadas a una infusión (generalmente infliximab) y reacciones en la zona de inyección que suelen asociarse a la vía de administración subcutánea. Las reacciones cutáneas que no aparecen en la zona de administración se registrarían por tanto como trastornos de la piel y del tejido subcutáneo.

Tabla 4.- Incidencia de los acontecimientos adversos.

Acontecimientos adversos (Incidencia(IC95%)x1000)	Primer tratamiento	2º Tto y posteriores	Todos
Total	168 (161-174)	188 (173-203)	171 (165-178)
Graves	38 (35-41)	49 (42-56)	40 (37-42)
Mortales	5 (5-7)	7 (5-10)	6 (5-7)
Por clase sistémica orgánica			
Infecciones e infestaciones	66 (62-71)	66 (59-75)	66 (63-70)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	33 (30-36)	27 (22-32)	32 (29-34)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	16 (14-18)	22 (18-28)	17 (16-19)
Trastornos gastrointestinales	7 (6-9)	13 (10-17)	8 (7-10)
Trastornos del sistema nervioso	7 (6-9)	9 (6-12)	7 (6-9)
Exploraciones complementarias	8 (7-9)	6 (4-9)	8 (7-9)
Trastornos cardíacos	5 (4-7)	6 (4-9)	5 (5-7)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	8 (7-9)	9 (6-12)	8 (7-9)
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)	7 (6-8)	7 (5-10)	7 (6-8)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	4 (3-5)	6 (4-9)	5 (4-6)
Trastornos vasculares	4 (3-5)	4 (3-7)	4 (3-5)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	4 (3-5)	4 (2-6)	4 (3-5)
Procedimientos médicos y quirúrgicos	5 (4-7)	9 (6-13)	6 (5-7)

Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	4 (3-5)	7 (5-10)	5 (4-6)
Trastornos oculares	4 (3-5)	3 (2-5)	4 (3-5)
Trastornos renales y urinarios	2 (2-3)	4 (3-7)	3 (2-4)
Trastornos hepatobiliares	3 (3-4)	4 (2-7)	3 (3-4)
Trastornos psiquiátricos	3 (2-4)	3 (2-6)	3 (2-4)
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	2 (1-2)	2 (1-3)	2 (1-2)
Trastornos del sistema inmunológico	1 (1-1)	1 (0-3)	1 (1-1)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	1 (1-2)	3 (1-5)	2 (1-2)
Trastornos endocrinos	1 (1-1)	1 (0-2)	1 (1-1)
Trastornos del oído y del laberinto	1 (1-1)	1 (0-3)	1 (1-1)
Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales	0 (0-1)	1 (0-3)	0 (0-1)
Trastornos congénitos, familiares y genéticos	0 (0-1)	0 (0-2)	0 (0-1)
Circunstancias sociales	0 (0-1)	-	0 (0-0)
Insuficiencia cardiaca	1 (0-1)	1 (1-3)	1 (1-1)
Infarto agudo	2 (1-2)	1 (0-2)	1 (1-2)
Tuberculosis	3 (2-4)	1 (0-3)	3 (2-3)
Linfomas	0 (0-1)	1 (0-2)	0 (0-1)
Desmielinización	0 (0-1)	0 (0-2)	0 (0-1)

En la **tabla 5** se presenta la frecuencia y el porcentaje de los diferentes acontecimientos adversos registrados por grandes grupos de órganos y sistemas, siendo los más frecuentes las infecciones e infestaciones que suponen casi el 40% de todos los acontecimientos adversos registrados, mientras que los menos comunes son los trastornos congénitos y las circunstancias sociales.

Tabla 5.- Frecuencia de TODOS los acontecimientos adversos registrados.

Acontecimientos adversos (AA)	n	% del total de AA
Infecciones e infestaciones	2656	38,98%
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	1009	14,81%
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	521	7,65%
Trastornos gastrointestinales	264	3,87%
Trastornos del sistema nervioso	227	3,33%
Exploraciones complementarias	204	2,99%
Trastornos cardiacos	179	2,63%
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	235	3,45%
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)	183	2,69%
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	165	2,42%
Trastornos vasculares	139	2,04%
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	128	1,88%
Procedimientos médicos y quirúrgicos	199	2,92%
Lesión traumática, intoxicación y complicaciones de procedimientos terapéuticos	123	1,81%
Trastornos oculares	122	1,79%
Trastornos hepatobiliares	100	1,47%
Trastornos renales y urinarios	87	1,28%
Trastornos psiquiátricos	74	1,09%
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	51	0,75%
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	40	0,59%
Trastornos del sistema inmunológico	27	0,40%
Trastornos endocrinos	26	0,38%
Trastornos del oído y del laberinto	26	0,38%
Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales	14	0,21%
Trastornos congénitos, familiares y genéticos	11	0,16%
Circunstancias sociales	4	0,06%
Total	6814	

En la tabla 6 se muestra la frecuencia y el porcentaje de los acontecimientos adversos mortales por grandes grupos de órganos y sistemas. Las causas más frecuentes de muerte son las infecciones (35%), especialmente la neumonía y sepsis; los trastornos cardiacos (16%), generalmente en forma de parada cardiaca e infarto agudo de miocardio; los trastornos respiratorios (11%); y las neoplasias (9%), siendo el carcinoma pancreático el más habitual. En la tabla se muestran todas y cada una de las muertes comunicadas en BIOBADASER, tanto en los centros censurados como en los no censurados.

Tabla 6.- Frecuencia de los acontecimientos adversos mortales.

Acontecimientos adversos mortales	n	% del total de AA
Infecciones e infestaciones	48	35.56%
Neumonía	9	6.67%
Sepsis	5	3.70%
Sepsis estafilocócica	3	2.22%
Tuberculosis pulmonar	3	2.22%
Artritis bacteriana	2	1.48%
Diverticulitis	2	1.48%
Infección pulmonar	2	1.48%
Sepsis por Pseudomonas	2	1.48%
Shock séptico	2	1.48%
Absceso cerebral	1	0.74%
Absceso fúngico del SNC	1	0.74%
Absceso hepático	1	0.74%
Artritis infecciosa	1	0.74%
Aspergilosis broncopulmonar	1	0.74%
Endocarditis bacteriana	1	0.74%
Endocarditis estafilocócica	1	0.74%
Espondilitis infecciosa	1	0.74%
Infección del tracto respiratorio superior	1	0.74%
Infección enterocócica	1	0.74%
Infección peritoneal	1	0.74%
Infección pulmonar pseudomónica	1	0.74%
Infección ósea	1	0.74%
Meningitis	1	0.74%
Meningitis estafilocócica	1	0.74%
Neumonía bacteriana	1	0.74%
Neumonía por legionella	1	0.74%
Tuberculosis diseminada	1	0.74%
Trastornos cardiacos	22	16.30%
Parada cardiaca	8	5.93%
Infarto agudo de miocardio	7	5.19%
Isquemia de miocardio	2	1.48%

Disociación electromecánica	1	0.74%
Fallo cardíaco	1	0.74%
Fibrilación ventricular	1	0.74%
Insuficiencia cardíaca congestiva	1	0.74%
Pericarditis	1	0.74%
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	18	13.33%
Insuficiencia respiratoria	4	2.96%
Fibrosis pulmonar	3	2.22%
Neumonitis	3	2.22%
Insuficiencia respiratoria aguda	2	1.48%
Bronquiolitis obliterante	1	0.74%
Enfermedad pulmonar intersticial	1	0.74%
Hemoptisis	1	0.74%
Hipertensión pulmonar	1	0.74%
Neumotórax	1	0.74%
Pulmón reumatoide	1	0.74%
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	13	9.63%
Muerte	11	8.15%
Muerte repentina	1	0.74%
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)	12	8.89%
Carcinoma pancreático	2	1.48%
Carcinoma bronquial	1	0.74%
Carcinoma in situ de piel	1	0.74%
Carcinoma pancreático no resecable	1	0.74%
Cáncer colorrectal, estadio II	1	0.74%
Cáncer de colon	1	0.74%
Cáncer de mama	1	0.74%
Cáncer de pulmón de células adenoescamosas	1	0.74%
Linfoma no hodgkiniano	1	0.74%
Neoplasia biliar	1	0.74%
Neoplasia hepática maligna	1	0.74%
Trastornos del sistema nervioso	6	4.44%
Accidente cerebrovascular	4	2.96%
Hemorragia cerebral	1	0.74%
Hemorragia intracraneal	1	0.74%
Trastornos gastrointestinales	5	3.70%
Isquemia intestinal	2	1.48%
Hemorragia gastrointestinal alta	1	0.74%
Obstrucción intestinal	1	0.74%
Perforación duodenal	1	0.74%
Trastornos vasculares	3	2.22%
Ruptura de aneurisma aórtico	2	1.48%
Isquemia periférica	1	0.74%
Trastornos hepatobiliares	3	2.22%
Hepatitis tóxica	2	1.48%

Cirrosis alcohólica	1	0.74%
Trastornos del sistema inmunológico	2	1.48%
Amiloidosis	1	0.74%
Shock anafiláctico	1	0.74%
Trastornos renales y urinarios	2	1.48%
Amiloidosis renal	1	0.74%
Fallo renal	1	0.74%
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	1	0.74%
Pancitopenia	1	0.74%
<hr/>		
Total*	135	

*Algunos pacientes presentan más de un acontecimiento adverso mortal

Madrid, Noviembre 2008

Informe realizado por Miguel Ángel Descalzo, Beatriz Pérez Zafrilla, y Loreto Carmona, de la Unidad de Investigación de la Fundación Española de Reumatología.