

BIOBADASER: INFORME 26/01/2006

A fecha 26 de enero de 2006 se registran 6.969 pacientes en BIOBADASER, procedentes de 100 centros (ver lista al final), con un total de 8.321 ciclos de tratamientos (1.125 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 cuatro veces el tiempo normal entre dosis).

Para evitar la infranotificación, hemos censurado los datos de 12 centros (128 pacientes) que hemos comprobado no han estado comunicando activamente datos en los últimos años. Los datos se han censurado hasta la fecha de la última notificación realizada por el centro.

Así mismo, se llevó a cabo una monitorización, con corrección si procedía, del 10% (n=668) de los pacientes incluidos a diciembre de 2005, seleccionados de forma aleatoria.

Descripción de los pacientes registrados

El 64,8% de los pacientes registrados son mujeres (n = 4.516). La edad media al inicio del tratamiento es de 50 ± 14 años, siendo la proporción de niños (menores de 16 años al inicio de terapia) del 1,2% (n = 81).

La tabla 1 muestra los diagnósticos de los pacientes que recibieron terapias biológicas y han sido registrados en BIOBADASER.

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

Diagnóstico	n	%	Diagnóstico	n	%
Artritis reumatoide	4.459	64,0	Esclerodermia	6	0,09
Espondilitis anquilosante	896	12,9	Overlap AR-EMTC	6	0,09
Artritis psoriásica	822	11,8	Arteritis de Takayasu	5	0,07
Espondilartropatía indiferenciada	245	3,5	Policondritis recidivante	5	0,07
Artritis idiopática juvenil	212	3,0	Enfermedad de Wegener	4	0,06
Artropatía asociada a EII	85	1,2	Síndrome de Sjögren primario	4	0,06
Poliartritis crónica seronegativa	43	0,6	Sarcoidosis	3	0,04
Enfermedad de Behçet	40	0,6	Enfermedad de Muckle-Wells	2	0,03
Enfermedad de Still	26	0,4	Panarteritis nodosa	2	0,03
Espondilartropatía juvenil indiferenciada	22	0,3	Pioderma gangrenoso	2	0,03
Oligoartritis crónica seronegativa	20	0,3	Epidermiolisis bullosa	1	0,01
Síndrome de Reiter	14	0,2	Fascitis eosinofílica con afectación articular	1	0,01
Polimiositis	10	0,1	Síndrome de Felty	1	0,01
Vasculitis	10	0,1	Total	6.969	100
Lupus eritematoso sistémico	9	0,1			
Panuveitis idiopática	7	0,1			
Síndrome de SAPHO	7	0,1			

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

Los pacientes empiezan el tratamiento con el primer agente biológico después de una evolución media de la enfermedad de 10 ± 8 años (10 ± 8 años en el caso de la artritis reumatoide y 12 ± 9 años en el caso de la espondilitis anquilosante).

Descripción de los ciclos de tratamiento registrados

Los agentes biológicos registrados hasta el momento son infliximab (4.525, 54%) etanercept (2.595, 31%), adalimumab (1.081, 13%), anakinra (107, 1%) y rituximab (13, 0,2%). En la figura 1 puede verse el ritmo de nuevos tratamientos iniciados por semestre y año de cada uno de los agentes biológicos registrados.

Supervivencia del fármaco

Se han registrado 2.351 interrupciones del tratamiento (28%), en la mayoría de las ocasiones como resultado de un acontecimiento adverso (n=960, 41%), seguido de ineficacia (n=942, 40%). En 446 casos (19%) el motivo de interrupción fue distinto: decisión del paciente (166), mejoría (38) y embarazo (26), entre otros. En 1.125 pacientes, como ya se ha mencionado, la interrupción del tratamiento se siguió del inicio de tratamiento con otro agente biológico o con otro ciclo distinto del mismo agente.

La media de tiempo en tratamiento con terapias biológicas en BIOBADASER es de 2,4 años \pm 1,6 (mediana: 2,1; P₂₅₋₇₅: 1,0-3,6). La figura 2 representa la curva de supervivencia global como primer tratamiento de las terapias biológicas registradas en BIOBADASER. La supervivencia del fármaco a 1, 2, 3, 4, 5 y 6 años es, respectivamente, del: 83% [82-84], 73% [72-74], 67% [66-68], 64% [62-65], 62% [60-63] y 60% [57-61]. Hasta 498 pacientes han estado en tratamiento durante más de 5 años, la gran mayoría con etanercept o infliximab.

Figura 1. Número de tratamientos iniciados (no acumulados) por semestre y año de cada uno de los agentes biológicos registrados en BIOBADASER.

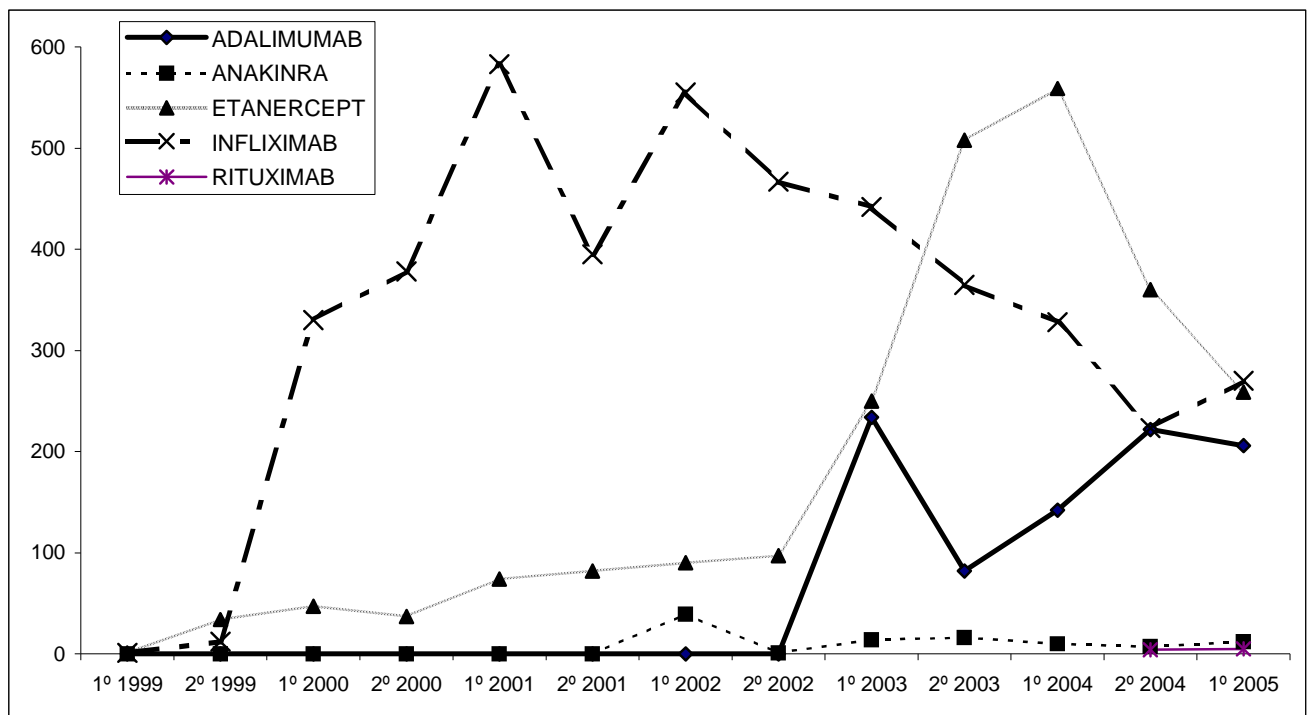
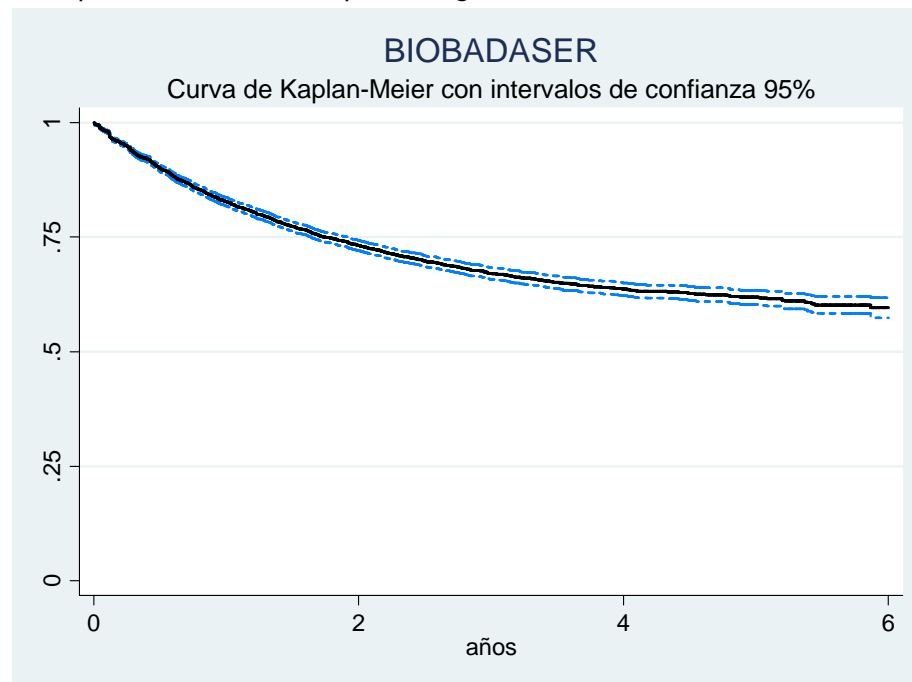


Figura 2. Curva de supervivencia de las terapias biológicas.



La supervivencia del fármaco es mejor para etanercept que para infliximab, siendo las diferencias entre los dos, estadísticamente significativas. La supervivencia de anakinra es peor que la de los otros biológicos (log-rank $p < 0,001$) (ver Figura 3). Rituximab no se ha incluido en la gráfica, por no poder establecerse su efectividad como resultado de la supervivencia del fármaco. La supervivencia del fármaco es menor en mujeres que en hombres, con una supervivencia del fármaco a cinco años de 60% y 67%, respectivamente ($p_{\log\text{-rank}} < 0,001$). 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 del primer año la supervivencia disminuye comparada con la que se da en adultos ($p_{\log\text{-rank}} = 0,296$). En 19 de las 25 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 en función del diagnóstico, siendo mayor en el caso de la espondilitis anquilosante ($p_{\log\text{-rank}} < 0,001$) (ver Figura 4).

Cambios entre agentes biológicos

Se han registrado 1.125 pacientes (16%) 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 biológico ha sido el infliximab ($n = 4.351$) y como segundo, el etanercept ($n = 1.818$). Algunos de los tratamientos se consideran distintos aunque hayan sido con el mismo agente, siempre y cuando haya pasado más de cuatro veces el tiempo en que se requeriría la siguiente administración del agente entre la finalización de un tratamiento y el inicio de otro.

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

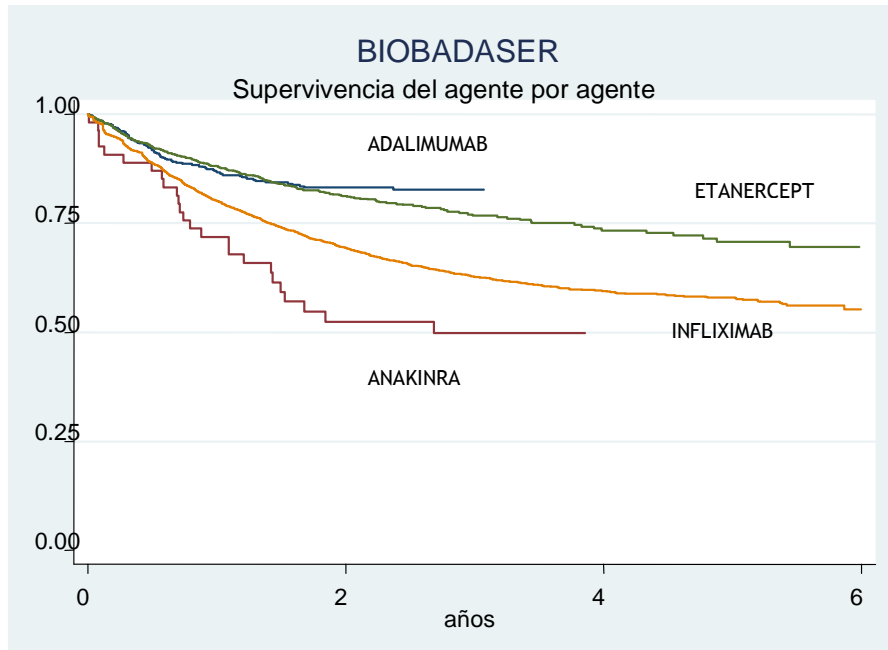
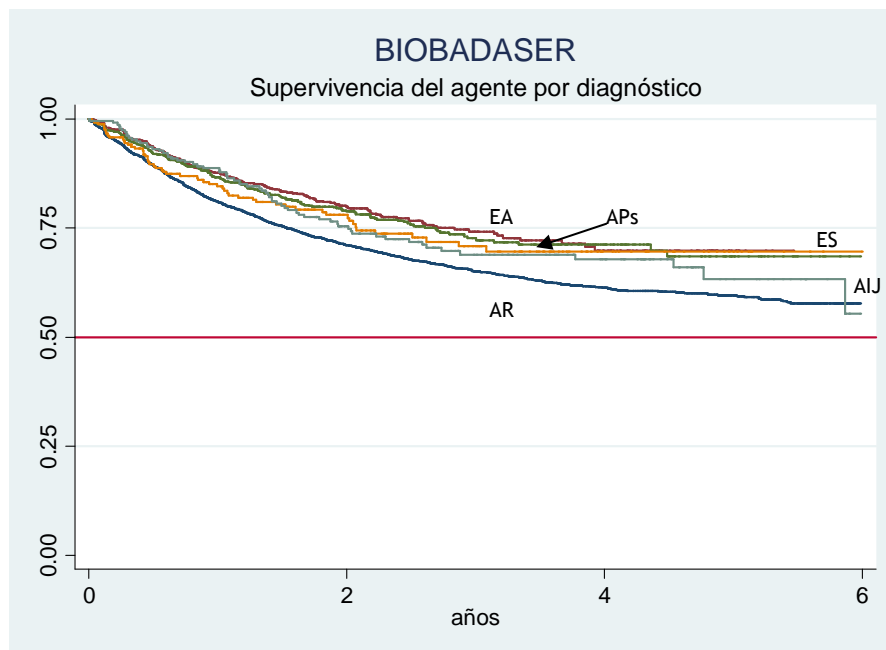


Figura 4. Curva de supervivencia del tratamiento en función del diagnóstico.



Abreviaturas: EA, espondilitis anquilosante; Aps, artritis psoriásica; AIJ, artritis idopática juvenil; AR, artritis reumatoide. ES, espondiloartropatía.

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

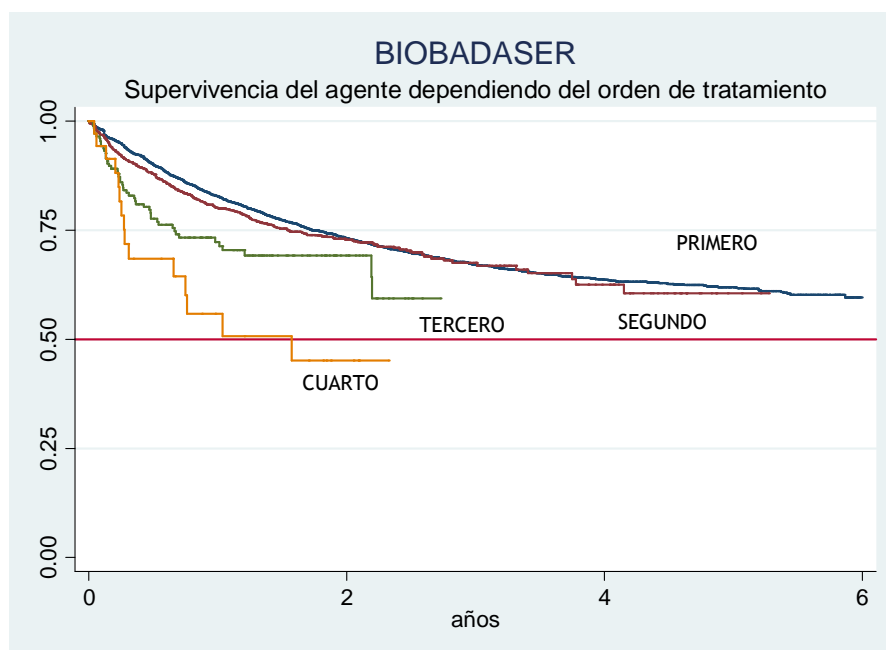
Cambios entre agentes	Total pacientes	% pacientes
Solo un agente utilizado		
infiximab	3494	50,1
etanercept	1615	23,2
adalimumab	691	9,9
anakinra	40	0,6
rituximab	4	0,06
Dos agentes		
infiximab-etanercept	569	8,2
infiximab-adalimumab	118	1,7
etanercept-adalimumab	82	1,2
etanercept-infiximab	58	0,8
infiximab-infiximab*	33	0,5
adalimumab-etanercept	31	0,4
adalimumab-infiximab	11	0,2
etanercept-etanercept*	10	0,1
anakinra-etanercept	6	0,09
etanercept-anakinra	6	0,09
infiximab-anakinra	6	0,09
adalimumab-adalimumab*	5	0,07
infiximab-rituximab	4	0,06
anakinra-adalimumab	3	0,04
anakinra-infiximab	2	0,03
adalimumab-anakinra	1	0,01
Tres agentes		
infiximab-etanercept-adalimumab	52	0,8
infiximab-adalimumab-etanercept	15	0,2
etanercept-infiximab-adalimumab	10	0,1
etanercept-adalimumab-infiximab	8	0,1
infiximab-etanercept-infiximab	8	0,1
infiximab-etanercept-anakinra	7	0,1
infiximab-etanercept-etanercept*	6	0,09
etanercept-adalimumab-etanercept	5	0,07
adalimumab-etanercept-infiximab	4	0,06
etanercept-infiximab-etanercept	4	0,06
infiximab-infiximab-etanercept*	4	0,06
infiximab-anakinra-etanercept	3	0,04
anakinra-infiximab-etanercept	3	0,04
infiximab-infiximab-adalimumab*	3	0,04
etanercept-adalimumab-anakinra	2	0,03
etanercept-infiximab-anakinra	2	0,03

Cambios entre agentes	Total pacientes	% pacientes
adalimumab-etanercept-adalimumab	1	0,01
adalimumab-infliximab-etanercept	1	0,01
etanercept-adalimumab-adalimumab*	1	0,01
etanercept-anakinra-adalimumab	1	0,01
etanercept-etanercept-infliximab*	1	0,01
etanercept-infliximab-infliximab*	1	0,01
infliximab-infliximab-infliximab*	1	0,01
infliximab-anakinra-rituximab	1	0,01
Cuatro agentes o más		
infliximab-etanercept-adalimumab-anakinra	3	0,04
infliximab-etanercept-anakinra-adalimumab	3	0,04
infliximab-etanercept-anakinra-etanercept	3	0,04
etanercept adalimumab infliximab etanercept	2	0,03
infliximab-anakinra-etanercept-adalimumab	2	0,03
infliximab infliximab etanercept anakinra	2	0,03
infliximab etanercept adalimumab infliximab	2	0,03
infliximab etanercept anakinra etanercept	2	0,03
adalimumab etanercept infliximab anakinra	1	0,01
etanercept adalimumab anakinra infliximab	1	0,01
etanercept etanercept adalimumab infliximab	1	0,01
etanercept infliximab adalimumab anakinra	1	0,01
etanercept infliximab adalimumab anakinra	1	0,01
etanercept infliximab adalimumab infliximab	1	0,01
etanercept infliximab anakinra etanercept	1	0,01
infliximab adalimumab anakinra etanercept	1	0,01
infliximab adalimumab etanercept etanercept	1	0,01
infliximab anakinra anakinra etanercept	1	0,01
infliximab etanercept adalimumab adalimumab	1	0,01
infliximab etanercept adalimumab anakinra	1	0,01
infliximab etanercept anakinra adalimumab	1	0,01
infliximab etanercept etanercept etanercept	1	0,01
infliximab etanercept infliximab adalimumab	1	0,01
infliximab etanercept infliximab etanercept	1	0,01
infliximab infliximab infliximab etanercept	1	0,01

* Los dos tratamientos con el mismo agente se consideran diferentes por estar separados la interrupción y el comienzo del siguiente en más de cuatro veces el periodo inter-dosis habitual.

Existe una gran diferencia en la supervivencia del fármaco dependiendo del orden de tratamiento ($p < 0,001$). El primer agente tiene ciertamente una supervivencia mayor, del 83% al año, que va disminuyendo con tratamientos sucesivos con otros agentes. La supervivencia a un año del segundo tratamiento es del 80% y del tercero 72% (ver Figura 5).

Figura 5. Curva de supervivencia en función del orden de tratamiento.



Los motivos de suspensión varían dependiendo de si se trata de la primera vez que se utilizan como biológicos o como segunda opción de tratamiento (ver Tabla 3). Infliximab se suspende por ineficacia con más frecuencia en el segundo que en el primer tratamiento, principalmente porque cuando es primer tratamiento se suspende más por “otras causas” aunque la diferencia no es significativa ($p = 0,075$). La concordancia entre los motivos de suspensión del primer y del segundo tratamiento, independientemente del fármaco, es baja ($\text{kappa} = 0,30$), como se puede observar en la tabla 4. En el 47% de los casos, la causa de suspensión del primer fármaco no es la misma que la de suspensión del segundo.

Tabla 3. Motivos de suspensión del tratamiento.

a. Primer tratamiento

Agente	Motivo de suspensión			Total
	Acontecimiento adverso (%)	Ineficacia (%)	Otro (%)	
Etanercept	117 (35)	147 (45)	66 (20)	330
Infliximab	681 (44)	569 (37)	296 (19)	1546
Total	798 (43)	716 (38)	362 (19)	1876

$p = 0,011$

b. Segundo tratamiento

Agente	Motivo de suspensión			Total
	Acontecimiento adverso (%)	Ineficacia (%)	Otro (%)	
Etanercept	56 (36)	74 (47)	27 (17)	157
Infliximab	22 (38)	25 (43)	11 (19)	58
Total	78 (36)	99 (46)	38 (18)	215

$p = 0,868$

Tabla 4. Frecuencia de coincidencia y no coincidencia de motivos de suspensión del primero y segundo tratamiento.

		Segunda causa de suspensión		
		Acontecimiento adverso	Ineficacia	Otros
Primera causa de suspensión	Acontecimiento adverso	43 (16%)	32 (12%)	14 (5%)
	Ineficacia	45 (16%)	86(31%)	15 (5%)
	Otros	11 (3%)	16 (6%)	16 (6%)

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 4.972 pacientes (71%), se realizó una investigación previa de tuberculosis (TB) latente con radiografía de tórax y Mantoux y que en otros 391 (6%) se realizó al menos una de las dos pruebas. Los campos referidos a la realización de las pruebas de cribado de TB se introdujeron en la base de datos en marzo de 2002. Se realizó investigación de TB latente completa en al menos 4.229 (87%) de los tratamientos iniciados con posterioridad a dicha fecha (ver tabla 5).

Definimos probable TB latente por la radiografía de tórax cualquier resultado de los siguientes: adenopatías calcificadas, posibles bullas, clacificaciones, posibles granulomas, granulomas, granulomas calcificados, paquipleuritis, lesiones fibrogranulosas, tuberculosis antigua y tractos cicatriciales o casquetes apicales. No consideramos como probable TB los siguientes patrones: alteraciones inespecíficas de la trama pulmonar, asbestosis, atelectasias, derrame pleural, dudoso engrosamiento pleural, engrosamiento hiliar, EPOC, esternotomía, ensanchamiento mediastínico, fibrosis pulmonar, infiltrado, mínimo engrosamiento pleural, nódulos, patrón intersticial, pinzamiento senos, pérdida de volumen, sin alteraciones significativas o silicosis. Según esta definición, 260 casos tendrían un patrón compatible (4%), 4.034 no lo tendrían (58%) y no sabemos si lo tenían o no 2.675 (38%).

Comunicaron un Mantoux positivo (mayor o igual a 5mm de induración) o un Booster positivo con Mantoux previo negativo 1.282 casos (en 173 el Mantoux había sido anérgico o negativo y el Booster positivo).

Reuniendo los resultados de la radiografía de tórax y del Mantoux, sabemos que se debería haber realizado profilaxis de tuberculosis previa al tratamiento en 1.432 (21%) 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. Se llevó a cabo quimioprofilaxis en 1.225 ocasiones (23%). Esto supone, el 80% de los casos con posible tuberculosis latente.

Tabla 5. Investigación de TB latente en los pacientes seguidos en BIOBADASER (n=6.969)

Número de pacientes en los que se investigó TB latente	4.972	71% del total de pacientes 87% de los que comenzaron después de Feb 2002
Número de pacientes con Mantoux o re-test (+)	1.282	En 173 el Mantoux fue (-) y el re-test (+)
Numero de pacientes con Mantoux (-) y tórax sugerente de TB	142	
Numero de pacientes tratados de TB latente	1.225	93% de los pacientes que deberían haber sido tratados después de Febrero de 2002

Descripción de los acontecimientos adversos

Se han comunicado 2.503 acontecimientos adversos en 1.699 pacientes (24% de los pacientes; ver tabla 6). En 319 pacientes se comunicaron 2, en 107 pacientes 3 y en 69 pacientes 4 ó más.

Si un acontecimiento adverso ocurrió después de haber suspendido el tratamiento, incluso iniciado otro tratamiento con un agente biológico, se siguió adjudicando el acontecimiento al tratamiento inicial a menos que: se tratara de una reacción infusional o un acontecimiento digestivo, rash, urticaria, prurito, síncope o mareo y hubieran pasado más de 30 días de la suspensión.

El tipo de acontecimiento adverso más frecuente fue la infección (n=909; 36%), seguido de las reacciones infusionales (n=500; 20%) y los trastornos cutáneos (n=255, 10%) y cardiovasculares (n=165; 7%).

Se han comunicado 73 fallecimientos y 587 ingresos hospitalarios como consecuencia de los acontecimientos adversos. En 1.100 ocasiones (44%) no ocurrió ninguna de estas y sin embargo el médico notificador opinaba que el acontecimiento era relevante. Las muertes ocurrieron en su mayoría por infecciones (n=28, 38%) o por eventos cardiovasculares (n=20, 27%). En la tabla 7 se muestran las características de los pacientes fallecidos durante el seguimiento en BIOBADASER.

Tabla 6. Acontecimientos adversos (AA) comunicados en BIOBADASER.

AA por órganos y aparatos	n	% del total de AA	% del total de pacientes	AA por órganos y aparatos	n	% del total de AA	% del total de pacientes
Infecciones/sepsis	909	36,32%	13,04%	Edema periférico	18	0,72%	0,26%
Reacción infusional	500	19,98%	7,17%	Trombosis venosa	16	0,64%	0,23%
Alteraciones cutáneas	255	10,19%	3,66%	Trastorno cerebrovascular	15	0,60%	0,22%
Erupción / rash	62	2,48%	0,89%	Angor	12	0,48%	0,17%
Inflamación zona de inyección	40	1,60%	0,57%	Arritmia	10	0,40%	0,14%
Urticaria	26	1,04%	0,37%	Pericarditis	7	0,28%	0,10%
Dermatitis	19	0,76%	0,27%	Flebitis	6	0,24%	0,09%
Prurito	19	0,76%	0,27%	Paro cardiaco	6	0,24%	0,09%
Psoriasis	13	0,52%	0,19%	Rotura aneurisma de aorta	2	0,08%	0,03%
Alopecia	10	0,40%	0,14%	Tromboembolismo pulmonar	2	0,08%	0,03%
Vasculitis cutánea	9	0,36%	0,13%	Isquemia periférica	1	0,04%	0,01%
Eritema multiforme	8	0,32%	0,11%	Valvulopatía	1	0,04%	0,01%
Úlcera cutánea	8	0,32%	0,11%	Alteraciones digestivas	136	5,43%	1,95%
Angioedema	7	0,28%	0,10%	Hipertansinemia	46	1,84%	0,66%
Dermatitis liquenoide	6	0,24%	0,09%	Diarrea	30	1,20%	0,43%
Liquen plano	6	0,24%	0,09%	Cólico biliar	9	0,36%	0,13%
Eritema malar	5	0,20%	0,07%	Dolor abdominal	8	0,32%	0,11%
Eritema nodoso	3	0,12%	0,04%	Dispepsia	6	0,24%	0,09%
Lupus cutáneo	3	0,12%	0,04%	Hemorragia digestiva alta	6	0,24%	0,09%
Liquen estriatum	2	0,08%	0,03%	Apendicitis aguda	5	0,20%	0,07%
Acné	1	0,04%	0,01%	Odinofagia	4	0,16%	0,06%
Dermatoesclerosis	1	0,04%	0,01%	Gastritis	3	0,12%	0,04%
Granuloma anular	1	0,04%	0,01%	Obstrucción intestinal	3	0,12%	0,04%
Hematoma	1	0,04%	0,01%	Diverticulitis	2	0,08%	0,03%
Hipertrocosis	1	0,04%	0,01%	Enfermedad de Chron	2	0,08%	0,03%
Pioderma gangrenoso	1	0,04%	0,01%	Pancreatitis	2	0,08%	0,03%
Queratoacantoma	1	0,04%	0,01%	Rectorragia	2	0,08%	0,03%
Seborrea	1	0,04%	0,01%	Colitis Ulcerosa	1	0,04%	0,01%
Vitíligo	1	0,04%	0,01%	Duodenitis	1	0,04%	0,01%
Alteraciones cardiovasculares	165	6,59%	2,37%	Esofagitis	1	0,04%	0,01%
Insuficiencia cardiaca	27	1,08%	0,39%	Fístula anal	1	0,04%	0,01%
Infarto de miocardio	22	0,88%	0,32%	Hepatitis tóxica medicamentosa	1	0,04%	0,01%
Hipertensión	20	0,80%	0,29%	Isquemia intestinal	1	0,04%	0,01%

AA por órganos y aparatos	n	% del total de AA	% del total pacientes	AA por órganos y aparatos	n	% del total de AA	% del total pacientes
Perforación postpilórica	1	0,04%	0,01%	Insuficiencia respiratoria	2	0,08%	0,03%
Úlcera péptica	1	0,04%	0,01%	Rx tórax anormal	2	0,08%	0,03%
Neoplasias	62	2,48%	0,89%	Alteraciones neurológicas	51	2,04%	0,73%
Carcinoma mama	10	0,40%	0,14%	Cefalea	26	1,04%	0,37%
Linfoma	9	0,36%	0,13%	Enfermedad desmielinizante	6	0,24%	0,09%
Carcinoma próstata	5	0,20%	0,07%	Neuritis	5	0,20%	0,07%
Carcinoma vejiga	5	0,20%	0,07%	Demencia	4	0,16%	0,06%
Carcinoma colon	4	0,16%	0,06%	Convulsión	2	0,08%	0,03%
Carcinoma bronquial	3	0,12%	0,04%	Miastenia gravis	2	0,08%	0,03%
Carcinoma epidermoide	3	0,12%	0,04%	Amnesia	1	0,04%	0,01%
Carcinoma espinocelular	3	0,12%	0,04%	Neuralgia trigémino	1	0,04%	0,01%
Epitelioma basocelular	3	0,12%	0,04%	Polineuropatía	1	0,04%	0,01%
Gammapatía monoclonal	3	0,12%	0,04%	Vasculitis SNC	1	0,04%	0,01%
Carcinoma basocelular	2	0,08%	0,03%	Tembler esencial	1	0,04%	0,01%
Carcinoma gástrico	2	0,08%	0,03%	Esclerosis lateral amiotrófica	1	0,04%	0,01%
Carcinoma ovario	2	0,08%	0,03%	Alteraciones urológicas-renal	26	1,04%	0,37%
Carcinoma páncreas	2	0,08%	0,03%	Insuficiencia renal aguda	6	0,24%	0,09%
Carcinoma peritoneal	2	0,08%	0,03%	Nefrolitiasis	6	0,24%	0,09%
Melanoma	2	0,08%	0,03%	Función renal alterada	5	0,20%	0,07%
Glioblastoma	1	0,04%	0,01%	Dolor renal	4	0,16%	0,06%
Meningioma	1	0,04%	0,01%	Hematuria	3	0,12%	0,04%
Alteraciones hematológicas	59	2,36%	0,85%	Cistitis hemorrágica	1	0,04%	0,01%
Leucopenia	26	1,04%	0,37%	Disuria	1	0,04%	0,01%
Trombopenia	13	0,52%	0,19%	Alteraciones psiquiátricas	21	0,84%	0,30%
Anemia	12	0,48%	0,17%	Depresión	9	0,36%	0,13%
Pancitopenia	5	0,20%	0,07%	Impotencia	4	0,16%	0,06%
Eosinofilia	3	0,12%	0,04%	Insomnio	2	0,08%	0,03%
Alteraciones pulmonares	56	2,24%	0,80%	Psicosis	2	0,08%	0,03%
Neumonitis	13	0,52%	0,19%	Agorafobia	1	0,04%	0,01%
Broncoespasmo	10	0,40%	0,14%	Disminución libido	1	0,04%	0,01%
Derrame pleural	9	0,36%	0,13%	Histeria	1	0,04%	0,01%
Fibrosis pulmonar	5	0,20%	0,07%	Síndrome confusional agudo	1	0,04%	0,01%
Disnea	4	0,16%	0,06%	Alteraciones oftalmológicas	21	0,84%	0,30%
Bronquiolitis obliterante	3	0,12%	0,04%	Escleritis	3	0,12%	0,04%
Hemoptisis	3	0,12%	0,04%	Ulceración corneal	3	0,12%	0,04%
Neumotórax	3	0,12%	0,04%	Uveítis	3	0,12%	0,04%
Fibrosis pulmonar empeorada	2	0,08%	0,03%	Disminución agudeza visual	2	0,08%	0,03%

				BIOBADASER. Enero 2006			
		% del	% del			% del	% del
		total de	total			total de	total
AA por órganos y aparatos	n	AA	pacientes	AA por órganos y aparatos	n	AA	pacientes
Glaucoma	2	0,08%	0,03%	Empeoramiento Sjögren	3	0,12%	0,04%
Iritis	2	0,08%	0,03%	Vértigo	3	0,12%	0,04%
Desprendimiento vítreo	1	0,04%	0,01%	Afonía	2	0,08%	0,03%
Diplopia	1	0,04%	0,01%	Dolor torácico	2	0,08%	0,03%
Dolor ocular	1	0,04%	0,01%	Hernia	2	0,08%	0,03%
Hemorragia ocular	1	0,04%	0,01%	Hipercolesterolemia	2	0,08%	0,03%
Miodesopsias	1	0,04%	0,01%	Lipoma	2	0,08%	0,03%
Ptosis palpebral	1	0,04%	0,01%	Neoplasia benigna laringe	2	0,08%	0,03%
Alteraciones endocrino- metabólicas	10	0,40%	0,14%	Niveles de fármaco disminuido	2	0,08%	0,03%
Hipertiroidismo	4	0,16%	0,06%	Pérdida peso	2	0,08%	0,03%
Hipocalcemia	3	0,12%	0,04%	Shock anafiláctico	2	0,08%	0,03%
Diabetes	1	0,04%	0,01%	Síncope	2	0,08%	0,03%
Hiperparatiroidismo	1	0,04%	0,01%	Síndrome constitucional	2	0,08%	0,03%
Hipotiroidismo	1	0,04%	0,01%	Tos	2	0,08%	0,03%
Alteraciones ginecológicas	8	0,32%	0,11%	Úlcera oral	2	0,08%	0,03%
Trastorno menstruación	5	0,20%	0,07%	Accidente	1	0,04%	0,01%
Embarazo extrauterino	1	0,04%	0,01%	Artritis post-traumática	1	0,04%	0,01%
Endometriosis	1	0,04%	0,01%	Discitis	1	0,04%	0,01%
Mastopatía fibroquística	1	0,04%	0,01%	Dupuytren	1	0,04%	0,01%
Otros	224	8,95%	3,21%	Empeoramiento, amiloidosis	1	0,04%	0,01%
Fractura patológica	44	1,76%	0,63%	Empeoramiento, enfermedad de Still	1	0,04%	0,01%
Fiebre	25	1,00%	0,36%	Empeoramiento, lupus eritematoso	1	0,04%	0,01%
Empeoramiento, artritis reumatoide	19	0,76%	0,27%	Epistaxis	1	0,04%	0,01%
Síndrome lupus-like	15	0,60%	0,22%	Gingivorragias	1	0,04%	0,01%
Mareo	12	0,48%	0,17%	Hiperbilirrubinemia	1	0,04%	0,01%
Astenia	8	0,32%	0,11%	Hipersensibilidad retardada a cobalto	1	0,04%	0,01%
Complicación cirugía	7	0,28%	0,10%	Lumbociática aguda	1	0,04%	0,01%
Mielopatía cervical compresiva	7	0,28%	0,10%	Luxación atloaxoidea	1	0,04%	0,01%
Muerte por causa desconocida	7	0,28%	0,10%	Polipo colon benigno	1	0,04%	0,01%
Empeoramiento, espondilitis				Polipo gingival	1	0,04%	0,01%
anquilosante	5	0,20%	0,07%	Prostatismo	1	0,04%	0,01%
Necrosis avascular	5	0,20%	0,07%	Rotura tendinosa	1	0,04%	0,01%
Bursitis	4	0,16%	0,06%	Sarcoidosis	1	0,04%	0,01%
Dolor mecánico	4	0,16%	0,06%	Xantoma	1	0,04%	0,01%
Obesidad	4	0,16%	0,06%				
Rinitis	4	0,16%	0,06%	Total	2.503	100%	36%
Amiloidosis	3	0,12%	0,04%				

Tabla 7. Descripción de los pacientes que fallecieron durante el seguimiento en BIOBADASER.

Paciente	edad	Diagnóstico	Biológico	Fecha inicio tto	Fecha fin tto	Causa fallecimiento	Fecha de fallecimiento
11	22	Artritis Idiopática Juvenil	Etanercept	26-nov-01	13-mar-02	Shock séptico por germen no definido	13-mar-02
19	62	AR	Etanercept	18-ago-99	01-jun-02	Hemorragia intracraneal	01-jun-02
170	62	AR	Infliximab	25-jul-00	01-oct-00	Neumonía por germen no definido	01-oct-00
172	55	Espondiloartritis	Infliximab	05-nov-03	22-dic-03	Muerte por causa desconocida	01-ene-04
180	57	AR con IRC en hemodiálisis	Etanercept	20-jun-03	20-jun-03	Shock séptico por <i>Staphylococcus aureus</i>	02-jul-03
			Infliximab	30-abr-02	04-jun-03		
310	58	AR	Etanercept	11-oct-99	08-dic-03	Infarto cerebrovascular masivo	27-abr-04
			Infliximab	14-ene-04	14-abr-04		
353	69	AR	Infliximab	02-mar-00	01-sep-00	Trombosis cerebral masiva	02-nov-02
385	62	AR	Infliximab	09-mar-01	17-abr-03	Infarto de miocardio	31-may-03
394	46	A Ps	Infliximab	03-ene-00	20-oct-02	Shock séptico polimicrobiano	01-feb-03
409	64	AR	Infliximab	18-oct-00	22-oct-02	Adenocarcinoma bronquial	01-abr-03
463	57	AR (Neumopatía intersticial leve)	Infliximab	19-jul-00	04-sep-00	TBC diseminada	01-oct-00
641	62	AR	Infliximab	14-dic-01	31-oct-02	Paro cardíaco	01-mar-05
			Etanercept	13-feb-03	23-ago-03		
773	53	AR (Prótesis, amiloidosis)	Infliximab	04-abr-00	18-jun-02	Endocarditis por <i>Staphylococcus epidermidis</i>	11-may-02
789	82	AR	Infliximab	10-may-01	05-sep-01	Carcinoma mama	01-ene-04
930	51	AR	Infliximab	17-ene-02	12-jun-02	Shock séptico por germen no identificado	10-jul-02
967	66	AR	Infliximab	17-feb-00	01-jul-01	Shock séptico por <i>Staphylococcus aureus</i>	10-nov-01
1272	73	AR	Infliximab	08-mar-00	25-abr-03	Hemoptisis	19-ene-04
1475	67	AR	Infliximab	18-abr-01	19-dic-01	Paro cardíaco	23-dic-01
1672	65	AR	Infliximab	30-abr-02	03-may-04	Diverticulitis complicada	13-may-04
1704	52	AR (Amiloidosis 2ª)	Infliximab	07-jun-00	25-ene-01	Shock séptico por <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	23-ene-01
2161	58	AR	Infliximab	15-mar-01	18-jul-01	Shock séptico por germen no identificado	01-jun-01
2208	59	AR	Infliximab	29-mar-00	01-jul-03	Paro cardíaco en cirugía cardíaca	24-dic-03
			Etanercept	01-jul-03	24-dic-03		
2336	76	AR (Fibrosis pulmonar 2ª a AR)	Infliximab	03-oct-02	14-nov-02	Neumonitis	22-dic-02
2354	62	AR	Etanercept	01-ago-00	20-dic-01	Neumonía por <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	22-dic-01
2397	76	AR	Infliximab	11-sep-00	14-mar-03	Isquemia intestinal	14-mar-03
2490	58	Sarcoidosis	Infliximab	16-abr-02	02-jun-04	Insuficiencia cardíaca derecha por cor pulmonale	04-jun-04
2501	70	AR	Infliximab	04-may-01	15-jul-01	Neumonía por germen no definido	20-jul-01

Paciente	edad	Diagnóstico	Biológico	Fecha inicio tto	Fecha fin tto	Causa fallecimiento	Fecha de fallecimiento
2595	38	AR	Infliximab	05-dic-01	15-ene-02	Rotura aneurisma aorta	01-feb-02
3199	54	EA	Infliximab	28-oct-03	23-dic-03	Muerte por causa desconocida	15-jul-05
			Infliximab	02-jun-04	01-jun-05		
3271	63	AR	Infliximab	26-jun-00	13-feb-01	Paro cardiaco	21-sep-05
			Etanercept	16-may-02	21-sep-05		
3402	61	Artritis psoriásica	Infliximab	03-mar-03	21-nov-04	Muerte por causa desconocida	21-nov-04
3415	66	AR	Infliximab	28-ene-00	07-sep-01	Sepsis secundaria a diverticulitis perforada	06-may-04
			Etanercept	24-mar-04	12-abr-04		
3605	65	AR	Infliximab	12-jul-01	23-oct-01	Paro cardiaco	23-oct-01
3657	46	EA	Infliximab	03-jul-01	14-ago-01	Shock séptico polimicrobiano	21-sep-01
3717	77	AR	Infliximab	05-jun-01	23-jul-01	TBC pulmonar	20-ago-01
3747	43	AR	Infliximab	04-dic-01	13-ene-03	Linfoma	04-mar-04
3794	56	AR	Infliximab	24-jul-01	08-may-02	Neumonía por germen no definido	16-jun-02
4068	36	EA	Infliximab	16-jul-01	19-nov-04	Hemorragia intracraneal	13-nov-04
4185	83	AR	Infliximab	04-ago-03	15-sep-03	Infarto cerebrovascular	15-sep-03
4483	69	AR	Infliximab	17-jul-00	08-dic-00	Amiloidosis	04-dic-00
4525	78	AR	Etanercept	10-oct-02	18-mar-04	Úlcera cutánea resistente a tratamiento, complicada con trombopenia, sepsis e insuficiencia renal	01-jun-04
4536	67	AR (Amiloidosis)	Infliximab	15-oct-02	16-ene-03	Infarto de miocardio	20-ene-03
4584	55	AR (Neumopatía intersticial)	Infliximab	13-may-02	03-jul-02	Infección cerebral por germen no definido	23-ene-03
4603	74	AR	Infliximab	24-ago-00	02-nov-01	Neumonía por germen no definido y pancitopenia	13-mar-02
4674	54	AR	Infliximab	24-may-02	04-may-03	Shock séptico por <i>Legionella</i>	
4689	67	AR (Amiloidosis, IR terminal)	Infliximab	09-nov-00	01-dic-00	Paro cardiaco, complicaciones hemodiálisis	14-sep-04
			Etanercept	08-abr-02	06-may-02		
4715	69	AR (ANA+, nódulos)	Infliximab	31-oct-00	31-oct-00	Insuficiencia cardiaca	31-oct-00
5161	76	AR	Infliximab	10-oct-01	18-ene-04	Muerte por causa desconocida	18-ene-04
5342	71	AR	Etanercept	28-jun-04	29-jun-05	Shock séptico por <i>Streptococcus</i>	29-jun-05
5370	75	AR (SLAA intervenida)	Infliximab	29-may-00	01-abr-03	Neumonía por germen no definido	18-mar-04
			Etanercept	01-may-03	18-mar-04		
5695	74	AR	Infliximab	02-ago-00	06-oct-00	Muerte por causa desconocida	01-may-02
5726	69	AR (artroplastia de rodilla)	Infliximab	06-mar-00	27-ene-03	Endocarditis por <i>Salmonella</i>	20-feb-03
5883	57	AR (Fibrosis pulmonar 2ª a AR)	Infliximab	27-feb-02	27-feb-02	Empeoramiento, fibrosis pulmonar	27-feb-02
5889	63	AR	Infliximab	13-abr-00	01-abr-03	Infarto de miocardio	08-abr-03
5898	81	AR	Infliximab	12-dic-00	09-feb-01	Rotura aneurisma aorta	14-may-01

Paciente	edad	Diagnóstico	Biológico	Fecha inicio tto	Fecha fin tto	Causa fallecimiento	Fecha de fallecimiento
5899	66	AR	Infliximab	15-oct-01	14-feb-02	TBC pulmonar	01-mar-02
6027	64	AR	Infliximab	10-dic-02	20-jul-04	Empeoramiento, fibrosis pulmonar	27-ago-04
6484	64	AR	Infliximab	09-oct-00	05-nov-01	Bronquiolitis obliterante	11-nov-01
6642	70	AR	Infliximab	02-mar-00	08-nov-00	Infección TB pulmonar	15-mar-04
			Etanercept	17-oct-01	01-mar-04		
6643	70	AR	Infliximab	08-abr-02	12-sep-02	Muerte por causa desconocida	12-sep-02
6797	62	AR	Infliximab	07-dic-00	14-sep-01	Carcinoma páncreas	10-sep-01
6913	73	AR (Seronegativa)	Infliximab	27-ago-01	08-oct-01	Neumonía por germen no definido	01-dic-01
7322	71	AR	Infliximab	02-may-01	18-dic-04	Hemorragia digestiva alta	18-dic-04
7397	66	AR	Infliximab	01-jun-01	02-abr-02	Carcinoma espinocelular	19-ago-03
			Etanercept	06-may-02	01-jul-03		
7456	75	AR	Infliximab	27-feb-01	27-ene-04	Shock séptico por germen no identificado	13-nov-04
7753	44	Esclerodermia (Fibrosis pulmonar, RGE, miocarditis)	Infliximab	01-oct-01	18-oct-01	Shock anafiláctico y neumonitis	31-dic-01
7790	61	AR (IRC por amiloidosis; prótesis)	Infliximab	24-nov-00	24-nov-00	Infección cerebral por germen no definido	01-dic-00
7978	70	AR (Amiloidosis, IR terminal, hemodiálisis)	Etanercept	28-ene-04	25-abr-04	Muerte súbita por causa desconocida	25-abr-04
8512	71	AR	Infliximab	18-mar-03	25-may-03	Infarto de miocardio	01-jun-03
9040	60	AR (Fibrosis pulmonar 2ª a AR)	Infliximab	20-nov-01	02-ene-02	Derrame cardiaco	11-feb-02
9386	72	AR	Infliximab	20-sep-04	14-nov-05	Shock séptico por germen no identificado	14-nov-05
9901	59	AR	Adalimumab	07-abr-03	28-oct-03	Neumonitis	28-oct-03
10658	73	EA	Infliximab	19-dic-03	01-feb-04	insuficiencia respiratoria	01-ene-05
			Infliximab	19-oct-04	01-ene-05		

Abreviaturas: AR, artritis reumatoide; APs, artritis psoriásica; EA, espondilitis anquilosante; ANA, anticuerpos antinucleares; IRC, insuficiencia renal crónica; RGE, reflujo gastroesofágico.

Descripción de las infecciones

Se comunicaron 909 infecciones relevantes en 706 pacientes (114 pacientes con 2 infecciones y 37 pacientes con 3 ó más infecciones).

En las tablas 8 y 9 se indican las localizaciones y gérmenes implicados en las infecciones, respectivamente. Los dos gérmenes identificados con más frecuencia fueron el virus del herpes zoster y el *Mycobacterium tuberculosis*.

Comparando la tasa de incidencia de herpes zoster con una población control de artritis reumatoide (EMECAR), el riesgo de herpes zoster (medido por tasa relativa de incidencia) en pacientes con terapias biológicas es de 2,7 (IC 95%: 0,7-22,9), no concluyente.

Tabla 8. Infecciones comunicadas en BIOBADASER, por localización y frecuencia.

Localización	n	%
Vías respiratorias bajas	197	21,7
Piel y tegumentos	194	21,3
Vías respiratorias altas	149	16,4
Sistema urinario	89	9,8
Articulación	33	3,6
Gastrointestinal	31	3,4
Boca	28	3,1
Infección sistémica	24	2,6
Sepsis	19	2,1
Bursa periarticular	16	1,8
Flemón dentario	13	1,4
Genital	12	1,3
Senos paranasales	11	1,2
No especificado	10	1,1
Oídos	10	1,1
Ocular	9	1,0
Hepatoesplénica	9	1,0
SNC	8	0,9
Hueso	8	0,9
Peritoneo	7	0,8
Ganglionar	7	0,8
Pleura	6	0,7
Prótesis articular	6	0,7
Músculo	5	0,6
Endocarditis	4	0,4
Bacteriemia autolimitada	4	0,4
	909	100

Tabla 9. Infecciones comunicadas en BIOBADASER por germen y frecuencia.

Germen	n	%
Bacterias		
No especificada	131	14,4
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	56	6,2
<i>Staphylococcus aureus</i>	56	6,2
<i>Escherichia coli</i>	32	3,5
Bacilos gramnegativos	17	1,9
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	13	1,4
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	10	1,1
<i>Streptococcus spp</i>	10	1,1
<i>Salmonella spp</i>	8	0,9
<i>Haemophilus influenzae</i>	6	0,7
<i>Legionella spp</i>	5	0,6
<i>Proteus mirabilis</i>	4	0,4
<i>Listeria monocytogenes</i>	4	0,4
Neumococo	3	0,3
Polimicrobiano	3	0,3
<i>Brucella spp</i>	2	0,2
<i>Streptococcus bovis</i>	2	0,2
Meningococo	1	0,1
Micobacteria atípica	1	0,1
<i>Pseudomonas putrida</i>	1	0,1
Estafilococo coagulasa negativo	1	0,1
Virus		
Herpes zóster	78	8,6
No especificado	20	2,2
Herpes simple	20	2,2
Citomegalovirus	5	0,6
Hepatitis B	3	0,3
Hepatitis C	3	0,3
VVZ Varicela Zoster	2	0,2
Epstein Barr	1	0,1
Papiloma virus	1	0,1
Poxvirus	1	0,1
Hongos		
Candida	16	1,8
Dermatomicosis	4	0,4
<i>Aspergillus fumigatus</i>	2	0,2
<i>Ptyrosporum ovale</i>	2	0,2
<i>Tinea corporis</i>	1	0,1
No especificado	384	42,2
	909	

En cuanto a la tasa de tuberculosis, comparada tanto con la de la población general como con la de una población de control (EMECAR)¹, es elevada (ver tabla 10). Se han detectado 15 casos de tuberculosis nuevos desde el inicio de la normativa de investigación y profilaxis, ocho con Infliximab, cuatro con adalimumab y tres con Etanercept. En 9 de los casos la TB se detectó en un plazo de cinco meses o inferior tras el inicio del tratamiento. En 4 casos se había realizado la investigación completa (Rx tórax, Mantoux y Booster), mientras que 8 casos no se había pedido Booster ante un Mantoux negativo y en dos casos se puso tratamiento a pesar de Mantoux positivo. Un caso había recibido quimioprofilaxis con isoniazida. La tabla muestra la tasa relativa de incidencia con respecto a la población control antes y después de la comunicación de dicha normativa. La última tasa de incidencia comunicada en la población general española es de 25 casos por 100.000, según datos de la SEPAR²

Tabla 10. Evolución de la tasa de incidencia de tuberculosis por 100.000 personas*años 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 95%)	TRI frente a EMECAR (IC 95%)
Antes del 1er trimestre 2002	8.671	41	472 (384-642)	19 (11-32)	5,8 (2,5-15,4)
Después del 1er trimestre 2002	8545	15	175 (105-291)	7 (3-13)	2,4 (0,8-7,2)

Abreviaturas: TI, tasa de incidencia; TRI, tasa relativa de incidencia; TB, tuberculosis.

Insuficiencia cardiaca

Se han registrado 25 casos de insuficiencia cardiaca en los pacientes registrados en BIOBADASER, menos 1 un paciente, el resto en mayores de 50 años (5 casos en el grupo de 50-60 años, 9 casos en el grupo de 60-70 años, 9 en el grupo de 70-80 años y 1 caso en mayores de 80 años). La tasa de incidencia de insuficiencia cardiaca por 100.000 pacientes año es de 145. Comparada con la de EMECAR, se encuentra una disminución del número de casos (tasa relativa de incidencia 0,22; IC 95%: 0,1-0,51).

Reacciones infusionales

En la tabla 11 se enumeran los 1006 tipos de síntomas y signos aparecidos en las 500 reacciones infusionales con infliximab. La mediana del tiempo de aparición de la reacción respecto de la infusión fue de 0 horas, con un rango entre 0 y 336 horas desde la infusión (P₂₅₋₇₅=0-0).

¹ L Carmona, C Hernandez-Garcia, C Vadillo, E Pato, A Balsa, I González, MA Belmonte, X Tena, R Sanmartí, EMECAR Study Group. Increased risk of tuberculosis in rheumatoid arthritis patients. J Rheumatol 2003 Jul;30(7):1436-9.

² 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 Mar;7(3):236-42

Tabla 11. Síntomas aparecidos durante las reacciones infusionales, por orden de frecuencia.

Síntoma/Signo	n	% del total de síntomas	% del total de reacciones infusionales
Erupción	196	19,48	39,20
Disnea	116	11,53	23,20
Prurito	109	10,83	21,80
Dolor torácico	66	6,56	13,20
Malestar general	65	6,46	13,00
Mareo	59	5,86	11,80
Hipotensión	57	5,67	11,40
Nauseas	50	4,97	10,00
Hipertensión	39	3,88	7,80
Fiebre	37	3,68	7,40
Cefalea	34	3,38	6,80
Edema facial	31	3,08	6,20
Broncoespasmo	19	1,89	3,80
Dolor lumbar	18	1,79	3,60
Tos	17	1,69	3,40
Edema bucal	16	1,59	3,20
Mialgia	11	1,09	2,20
Parestesias	11	1,09	2,20
Dolor abdominal	9	0,89	1,80
Astenia	7	0,70	1,40
Taquicardia supraventricular	7	0,70	1,40
Síncope	6	0,60	1,20
Conjuntivitis	5	0,50	1,00
Cianosis	5	0,50	1,00
Dispepsia	5	0,50	1,00
Edema periférico	4	0,40	0,80
Edema generalizado	3	0,30	0,60
Insuficiencia cardiaca	2	0,20	0,40
Acidosis respiratoria	1	0,10	0,20
Diplopia	1	0,10	0,20
Total signos distintos	1006	100	

Neoplasias

Se han registrado 62 neoplasias, cinco 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 0,43 (IC 95%: 0,22-0,9). Menos concluyente es la comparación en cuanto a la tasa de linfomas: tasa relativa de incidencia 0,39 (IC 95%: 0,08-3,8).

Enfermedad desmielizante

Se han registrado seis casos de enfermedad desmielinizante, cinco con infliximab (tasa de incidencia por 100.000 personas año: 46 [IC 95%: 19-109]) y uno con etanercept (tasa de incidencia por 100.000 personas año: 21 [IC 95%: 3-149]). En EMECAR no ha aparecido ningún caso de enfermedad desmielinizante por lo que no es posible determinar el riesgo relativo, que será, en cualquier caso, elevado.

Hipertransaminemia

Se ha comunicado hipertransaminemia relevante en 46 (0,66%) de los pacientes registrados en BIOBADASER. Ocho de los 46 estaban con isoniazida en el momento del acontecimiento adverso. Hubo 1 ingreso hospitalario por hipertransaminemia, en un paciente con leflunomida y sin isoniazida.

Tratamientos concomitantes y comorbilidad

Las tablas 12 y 13 muestran, respectivamente, los fármacos que utilizaban y la comorbilidad que presentaron los pacientes con acontecimientos adversos.

Tabla 12. Medicación concomitante antirreumática en pacientes con acontecimientos adversos por terapias biológicas.

Fármaco	n	% de pacientes con AA
Glucocorticoides	1.483	59,3
AINE	1.441	57,6
Metotrexato	1.419	56,7
Leflunomida	270	10,8
Sulfasalazina	59	2,4
Cloroquina o hidroxicloroquina	42	1,7
Mesalazina	19	0,8
Ciclosporina	14	0,7
Sales de oro	8	0,3
Azatioprina	5	0,2
Ciclofosfamida	2*	0,1
Micofenolato	2	0,1
Clorambucil	1	0,04

* Uno oral y otro i.v

Tabla 13. Comorbilidades más frecuentes comunicadas en pacientes con acontecimientos adversos por terapias biológicas.

Comorbilidad	n	%
Hipertensión arterial	426	17,2
Osteoporosis	362	14,5
Dislipemia	227	9,1
Diabetes	159	6,4
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	111	4,4
Cardiopatía isquémica	72	2,9

Hipotiroidismo	15	0,6
Amiloidosis	8	0,3
Insuficiencia renal crónica	5	0,2

Monitorización

Desde diciembre de 2005 hasta enero de 2006, se ha llevado a cabo la monitorización de pacientes seleccionados aleatoriamente. En total se seleccionaron 665 pacientes, procedentes de 82 centros, lo que en el momento de hacer la selección era el 10% de todos los pacientes registrados. En total, pudo realizarse la monitorización en el tiempo previsto de 529 historias (79,5%). En total, un 14% de los pacientes monitorizados tenía algún error de notificación del tipo no comunicación de acontecimiento adverso grave o no comunicación de fin de tratamiento. Todos los errores en estos pacientes fueron corregidos, de tal manera que, si asumimos que en el resto de los 6.440 pacientes registrados se mantiene el 14% de error, el error total en comunicación en BIOBADASER es del 13%.

En Madrid, a 14 de febrero de 2006

Responsables del informe: Miguel Ángel Descalzo y Loreto Carmona

Responsables de la monitorización: Raquel Ruiz y Jesús Maese

Unidad de Investigación, Fundación Española de Reumatología

Han participado en BIOBADASER los siguientes centros: Ciudad sanitaria Vall d'Hebron, Hospital Gregorio Marañón, Hospital La Paz, Hospital General Universitario de Alicante, Hospital 12 de Octubre, Hospital Universitario Virgen Macarena, Hospital Clinic i Provincial, Hospital Clínico Universitario de Santiago, Hospital Ramón y Cajal, Hospital Universitario de la Princesa, Hospital de Navarra, Hospital Universitario Dr. Peset, Hospital de Bellvitge, Hospital de Donosita, Hospital la Fe, Hospital Universitario Miguel Servet, Hospital General Carlos Haya, Hospital General Universitario de Valencia, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Hospital de Gran Canaria Dr. Negrín, Hospital Txagorritxu, Hospital Clínico Universitario San Carlos, Clínica Puerta de Hierro, Hospital General San Jorge, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Hospital Severo Ochoa, Hospital Virgen de la Arrixaca, Hospital Fundación Alcorcón, Hospital General Morales Meseguer, Hospital General de Elda, Hospital General de Segovia, Hospital Virgen de las Nieves, Hospital General Yagüe, Hospital General Universitario de Guadalajara, IMAS Hospitales del Mar y de la Esperanza, Hospital Comarcal de Sierrallana, Hospital de León, Hospital General Universitario de Elche, Hospital General de Teruel Obispo Polanco, Hospital Universitario de Valme, Hospital de Mataró, Complejo Hospitalario de Ourense, Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba, Hospital de la Ribera, Complejo Hospitalario San Millán-San Pedro, Hospital General de Granollers, Hospital Juan Canalejo, Policlínico Vigo, S.A. (POVISA), Consorci Hospitalari del Parc Tauli, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Hospital del Bierzo, Hospital Nuestra Señora de Sonsoles, Hospital Universitario de Canarias, Hospital Son Dureta, Hospital Virgen de la Luz, Hospital Rafael Méndez, Hospital Universitario de Getafe, Hospital Xeral-Calde, Hospital Mutua Terrassa, Hospital Príncipe de Asturias, Hospital Virgen del Puerto, Hospital de Mendaro, Hospital de San Rafael, Hospital del S.V.S. de Villajoyosa, Hospital Infantil La Paz, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Hospital de Tortosa, Instituto Provincial de Rehabilitación, Hospital General de Ciudad Real, Hospital de la Santísima

Trinidad, Hospital Militar Universitario Gómez Ulla, Hospital Can Misses de Ibiza, Hospital de Cruces, Hospital Virgen de la Salud, Hospital Comarcal de Monforte, Hospital Nuestra Señora del Prado, Hospital Reina Sofía, Hospital Sant Jaume de Calella, Fundación Hospital Son Llàtzer , Hospital de Basurto, Clínica Belmonte, Hospital General de Castellón, Hospital Santa Teresa, Hospital Arnau de Vilanova, Hospital General de Requena, Hospital San Juan de Alicante, Hospital General de Onteniente, Hospital de l'Esperit Sant, Clínica Nuestra Señora de la Concepción, Hospital Internacional Medimar, Hospital del Insalud Ceuta, Hospital General de Manresa, Hospital General de Mérida, Hospital Comarcal de Laredo, Hospital de Figueres, Hospital del S.V.S. Vega Baja, Hospital de Viladecans, Hospital General de Vic, Hospital General de la Palma, Hospital General Virgen de la Concha, Hospital Lluís Alcanyis, Centro Médico Teknon, Hospital de Sant Pau i Santa Tecla, Hospital General Río Carrión,