



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

INFORME JUNIO 2007

Descripción del registro con todos los tratamientos biológicos

Desde la creación del registro BIOBADASER en febrero de 2002 hasta la fecha, 11 de junio de 2007, hay registrados 8.462 pacientes, con un total de 10.621 ciclos de tratamientos, 2.159 pacientes han estado en tratamiento con más de un agente biológico en momentos distintos a lo largo de su evolución. La **tabla 1** muestra la descripción de estos pacientes.

El registro inicial contaba con la participación de más de 100 centros, a partir de julio de 2006 la participación se limita a 14 centros solamente. Además para el **cálculo de las incidencias y la supervivencia del tratamiento**, y con objeto de evitar defectos en el seguimiento de los pacientes, se ha censurado por la derecha los datos de 68 centros, lo que atañe a la información de 2.831 pacientes, ya que se ha comprobado después de 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	8.462	
	Mujer (%)	5.382 (64)	
	Edad actual (de: desviación estándar)	54 (15)	
	Edad inicio tratamiento (de)	50 (15)	
	Duración de la enfermedad al inicio del tratamiento en años (de)	11 (8)	
Diagnósticos (%)			
Artritis Reumatoide	5.136 (61)	Espondiloartropatía Juvenil Indiferenciada	15 (0)
Espondilitis Anquilosante	1.197 (14)	Polimiositis / Dermatomiositis	14 (0)
Artritis o Spa Psoriásica	1.110 (13)	EA Juvenil	11 (0)
Espondiloartropatía Indiferenciada	298 (4)	Síndrome Sapho	10 (0)
Artritis Idiopática Juvenil	252 (3)	Sarcoidosis	9 (0)
Artritis Enteropática	114 (1)	Policondritis Recidivante	8 (0)
Poliartritis Crónica Seronegativa	60 (1)	Sjögren 1º	7 (0)
Enfermedad de Behçet	49 (1)	Esclerodermia	6 (0)
Enfermedad de Still	30 (0)	Pioderma Gangrenoso	3 (0)
Vasculitis	25 (0)	Síndrome de Felty	2 (0)
Overlap	25 (0)	Psoriasis	2 (0)
Oligoartritis Crónica Seronegativa	25 (0)	Enfermedad de Muckle-Wells	2 (0)
Uveítis sin Enfermedad Reumática	17 (0)	Fascitis Eosinofílica	1 (0)
Artritis Reactiva	17 (0)	Epidermiolisis Bullosa	1 (0)
Lupus Eritematoso Sistémico	15 (0)	Arteritis de Takayasu	1 (0)

Tabla 2.- Descripción de los tratamientos.

	PRIMER TRATAMIENTO	POSTERIORES TRATAMIENTOS
Ciclos de TTO	8.462	2.159
Supervivencia [%: IC(95%)]		
1 ^{er} año	79 (78-80)	66 (57-73)
2 ^o año	67 (66-68)	50 (44-57)
3 ^{er} año	59 (57-60)	41 (35-46)
4 ^o año	53 (52-55)	34 (29-39)
5 ^o año	50 (48-52)	28 (24-33)
6 ^o año	47 (45-49)	24 (21-28)
7 ^o año	44 (40-47)	18 (14-22)
Tratamientos (%)		
Etanercept	2308 (27)	1114 (52)
Infliximab	4901 (58)	306 (14)
Adalimumab	1172 (14)	614 (28)
Anakinra	56 (1)	70 (3)
Rituximab	17 (0)	49 (2)
Abatacept	8 (0)	6 (0)
Motivos de suspensión (%)		
Ineficacia o Pérdida	1145 (41)	332 (49)
Acontecimiento Adverso	1233 (44)	267 (39)
Embarazo o Deseo Gestacional	52 (2)	11 (2)
Pérdida de Paciente	180 (6)	31 (5)
Remisión	61 (2)	9 (1)
Otros	121 (4)	34 (5)

En la **tabla 2** se puede observar como la supervivencia a los tratamientos posteriores es mucho menor que la del primer tratamiento, sobre todo a partir del tercer año, donde la del primero casi se duplica con respecto al resto. Debe quedar claro que es el orden de administración del fármaco y no el fármaco en si lo que se está mostrando en la primera parte de esta tabla.

Probablemente la supervivencia al 2^o tratamiento sea superior a la supervivencia de los “tratamientos posteriores” (ver **tabla 2**), ya que no se ha diferenciado entre 2^o, 3^o, 4^o o resto de los tratamientos.

También se observa en la **tabla 2** la tendencia de consumo en la población española, el tratamiento como primera opción más utilizado ha sido Infliximab (58%) y como posteriores tratamientos, etanercept (52%). Sin embargo no se encuentran diferencias importantes entre los motivos de suspensión del primero y del resto de los tratamientos. En el primer

tratamiento es ligeramente superior la suspensión del tratamiento por acontecimiento adverso que por ineficacia, y en los tratamientos posteriores ocurre lo contrario.

Tabla 3.- Incidencia de los acontecimientos adversos.

	PRIMER TRATAMIENTO	POSTERIORES TRATAMIENTOS
Incidencia (IC 95%) x1000		
Total acontecimientos adversos	169 (162-176)	196 (179-215)
Graves	43 (40-47)	53 (45-63)
Mortales	6 (5-7)	8 (5-12)
Órganos y Sistemas (SOC)		
Infecciones e infestaciones	65 (60-69)	71 (61-83)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	42 (38-45)	35 (29-43)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	15 (13-17)	25 (20-32)
Trastornos gastrointestinales	7 (6-9)	11 (8-16)
Trastornos del sistema nervioso	6 (5-7)	9 (6-13)
Exploraciones complementarias	8 (6-9)	4 (2-8)
Trastornos cardiacos	7 (6-9)	5 (3-9)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	7 (5-8)	5 (3-8)
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)	8 (6-9)	8 (5-12)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	5 (4-6)	8 (5-12)
Trastornos vasculares	3 (3-5)	4 (2-7)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	4 (3-5)	4 (2-8)
Procedimientos médicos y quirúrgicos	2 (2-3)	6 (4-10)
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	3 (2-4)	5 (3-8)
Trastornos oculares	2 (1-3)	3 (1-6)
Trastornos renales y urinarios	2 (1-2)	4 (2-8)
Trastornos hepatobiliares	2 (2-3)	3 (1-6)
Trastornos psiquiátricos	2 (1-3)	3 (1-6)
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	1 (1-2)	1 (0-4)
Trastornos del sistema inmunológico	1 (1-2)	1 (0-3)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	1 (0-1)	2 (1-4)
Trastornos endocrinos	1 (0-1)	1 (0-3)
Trastornos del oído y del laberinto	0 (0-1)	0 (0-3)
Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales	0 (0-1)	0 (0-3)
Trastornos congénitos, familiares y genéticos	0 (0-1)	0 (0-3)
Circunstancias sociales	0 (0-1)	-

La incidencia de los acontecimientos adversos, tanto del primer tratamiento como de los tratamientos posteriores, aparece en la **tabla 3**. Tanto la incidencia total, como la gravedad y

la mortalidad de los acontecimientos adversos son ligeramente inferiores en el primer tratamiento con respecto a los tratamientos posteriores.

Cuando diferenciamos los acontecimientos adversos por órganos o sistemas, la incidencia de infecciones es ligeramente superior en segundo tratamiento.

Los trastornos generales en el lugar administración son mayoritariamente reacciones asociadas a una infusión (generalmente infliximab) y reacciones en la zona de inyección que se suelen asociar a administraciones subcutáneas. Las reacciones cutáneas que no aparecen en la zona de administración se registrarían por tanto en los trastornos de la piel y del tejido subcutáneo.

Llama la atención que la incidencia de trastornos generales en el lugar de administración sea superior en la primera infusión, y sin embargo los trastornos de la piel y del tejido subcutáneo aparezcan con más frecuencia en los tratamientos posteriores.

Tabla 4.- Frecuencia de los acontecimientos adversos mortales.

Acontecimientos adversos mortales	% del total de AA mortales	
	n	
Infecciones e infestaciones	43	37.39%
Neumonía	7	6.09%
Sepsis	4	3.48%
Sepsis estafilocócica	3	2.61%
Tuberculosis pulmonar	3	2.61%
Artritis bacteriana	2	1.74%
Diverticulitis	2	1.74%
Infección del tracto respiratorio superior	2	1.74%
Sepsis por Pseudomonas	2	1.74%
Shock séptico	2	1.74%
Tuberculosis diseminada	2	1.74%
Absceso cerebral	1	0.87%
Absceso hepático	1	0.87%
Artritis infecciosa	1	0.87%
Endocarditis bacteriana	1	0.87%
Endocarditis estafilocócica	1	0.87%
Infección peritoneal	1	0.87%
Infección pulmonar	1	0.87%
Infección pulmonar pseudomónica	1	0.87%
Infección ósea	1	0.87%
Meningitis	1	0.87%
Meningitis estafilocócica	1	0.87%
Neumonía bacteriana	1	0.87%
Neumonía por legionella	1	0.87%

Acontecimientos adversos mortales	n	% del total de AA mortales
Sepsis por hongos	1	0.87%
Trastornos cardiacos	17	14.78%
Parada cardiaca	8	6.96%
Infarto agudo de miocardio	6	5.22%
Fallo cardiaco	1	0.87%
Insuficiencia cardiaca congestiva	1	0.87%
Pericarditis	1	0.87%
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	14	12.17%
Insuficiencia respiratoria	4	3.48%
Fibrosis pulmonar	3	2.61%
Insuficiencia respiratoria aguda	2	1.74%
Neumonitis	2	1.74%
Bronquiolitis obliterante	1	0.87%
Hemoptisis	1	0.87%
Hipertensión pulmonar	1	0.87%
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)	11	9.57%
Carcinoma pancreático	3	2.61%
Carcinoma bronquial	1	0.87%
Carcinoma in situ de piel	1	0.87%
Cáncer de colon	1	0.87%
Cáncer de mama	1	0.87%
Cáncer de pulmón de células adenoescamosas	1	0.87%
Linfoma no hodgkiniano	1	0.87%
Neoplasia biliar	1	0.87%
Neoplasia hepática maligna	1	0.87%
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	10	8.70%
Muerte	10	8.70%
Trastornos del sistema nervioso	5	4.35%
Accidente cerebrovascular	4	3.48%
Hemorragia intracraneal	1	0.87%
Trastornos gastrointestinales	4	3.48%
Isquemia intestinal	2	1.74%
Hemorragia gastrointestinal alta	1	0.87%
Obstrucción intestinal	1	0.87%
Trastornos vasculares	3	2.61%
Ruptura de aneurisma aórtico	2	1.74%
Isquemia periférica	1	0.87%
Trastornos del sistema inmunológico	2	1.74%
Amiloidosis	1	0.87%
Shock anafiláctico	1	0.87%
Trastornos hepatobiliares	2	1.74%
Cirrosis alcohólica	1	0.87%
Función hepática anormal	1	0.87%
Exploraciones complementarias	1	0.87%

Acontecimientos adversos mortales	n	% del total de AA mortales
Volumen globular medio aumentado	1	0.87%
Trastornos renales y urinarios	1	0.87%
Fallo renal	1	0.87%
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéutica	1	0.87%
Ruptura tendinosa	1	0.87%
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	1	0.87%
Pancitopenia	1	0.87%
Total	115	

A la hora de interpretar la **tabla 4** hay que tener en cuenta que los resultados se han calculado en frecuencias, no en incidencias como en las anteriores tablas. Se han mostrado todas y cada una de las muertes que se han comunicado en BIOBADASER, considerando los centros censurados como los no censurados. Esto quiere decir que probablemente las frecuencias que se muestran estén infravaloradas, ya que los centros censurados registran menos acontecimientos que el resto.

Cabe destacar la diferencia existente entre las muertes que se producen por infecciones (37%) frente al resto de las causas, cardiovascular (15%), respiratorio (12%) y neoplasias (10%).

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

En Madrid, a 3 de julio de 2007