

BIOBADASER: INFORME 23/04/2004

A fecha 23 de abril de 2004 se registran 4.102 pacientes en BIOBADASER, procedentes de 95 centros (ver lista al final), con un total de 4.533 ciclos de tratamientos (394 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).

En este informe, a diferencia con 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 pacientes (8%). 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).

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, siendo la proporción de niños (menores de 16 años al inicio de terapia) del 1,4% (n = 56).

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

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 11 ± 8 años (10 ± 7 años en el caso de la artritis reumatoide y 13 ± 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 (3.254, 72%) etanercept (1.077, 24%), adamulimab (159, 4%) y anakinra (43, 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.

Supervivencia del fármaco

Se han registrado 1.057 interrupciones del tratamiento (23%), en la mayoría de las ocasiones como resultado de un acontecimiento adverso ($n=569$, 54%), seguido de ineficacia ($n=338$, 32%). En 149 casos (14%) el motivo de interrupción fue distinto: decisión del paciente (68), mejoría (14) y embarazo (9), entre otros. En 394 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 1,6 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 año, 2 años, 3 años y 4 años es, respectivamente, del: 83% [81-84], 75% [73-76], 69% [67-70] y 67% [65-69]. Esta supervivencia no varía si se excluyen los pacientes en los que los agentes biológicos se utilizaron como uso compasivo. Hasta 154 pacientes han estado en tratamiento durante más de 4 años, todos estos con etanercept o infliximab.

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

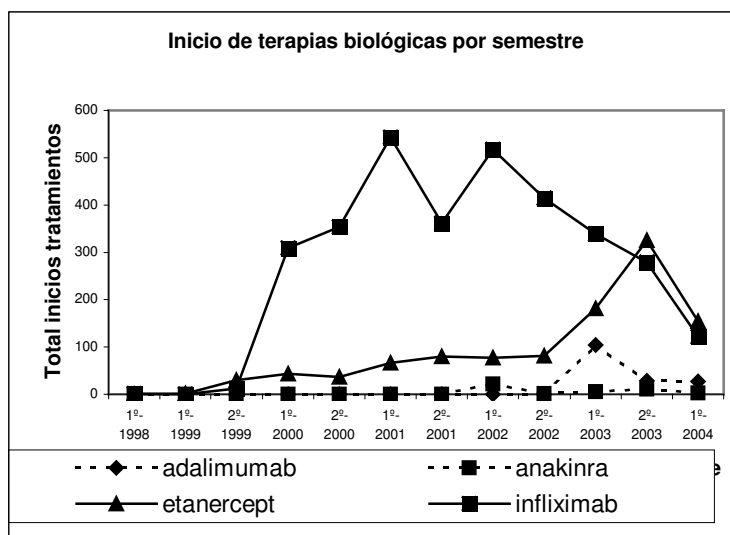
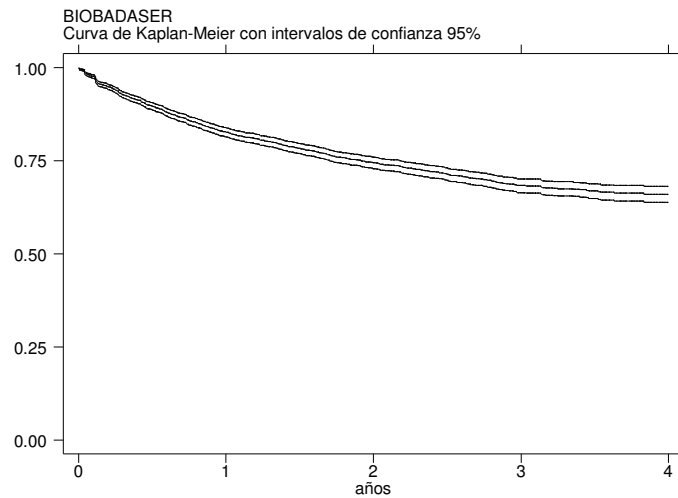


Figura 2. Curva de supervivencia de las terapias biológicas en BIOBADASER.



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). La supervivencia del fármaco es menor en mujeres que en hombres, con una supervivencia del fármaco a tres años de 67 y 71%, respectivamente ($p_{\text{log-rank}} = 0,005$). 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 la supervivencia disminuye comparada con la que se da en adultos ($p_{\text{log-rank}} = 0,821$) (ver Figura 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 en función del diagnóstico, siendo mayor en el caso de la espondilitis anquilosante ($p_{\text{log-rank}} < 0,001$) (ver Figura 5).

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

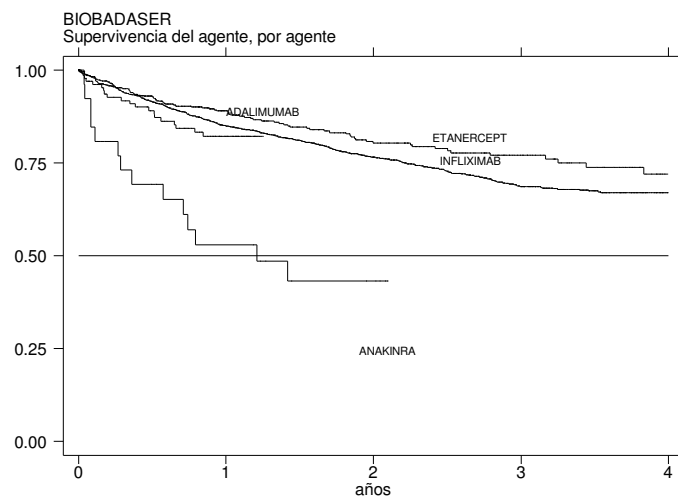


Figura 4. Curva de supervivencia del tratamiento en función de la edad al inicio del tratamiento.

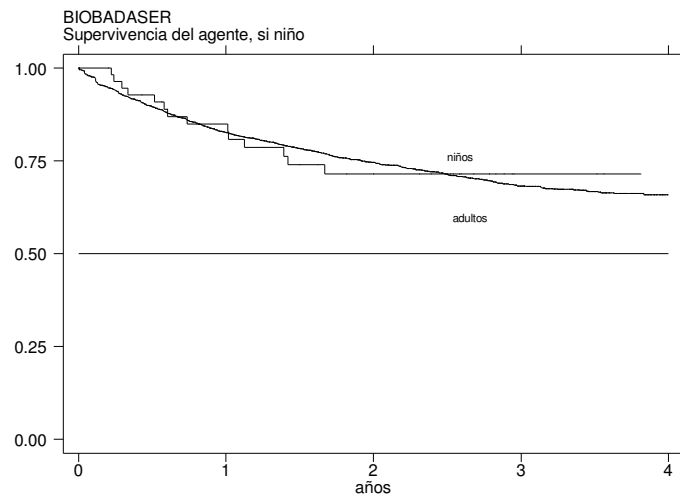
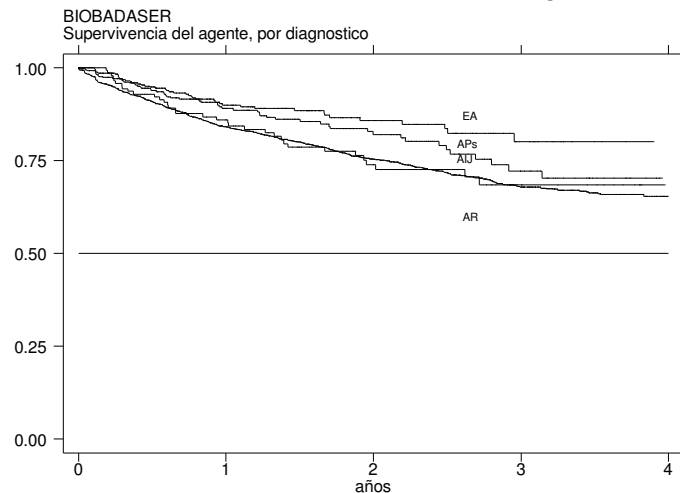


Figura 5. Curva de supervivencia del tratamiento en función del diagnóstico.



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

Cambios entre agentes biológicos

Se han registrado 394 pacientes (8,9%) 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=3.198) y como segundo, el etanercept (n=302). 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.

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

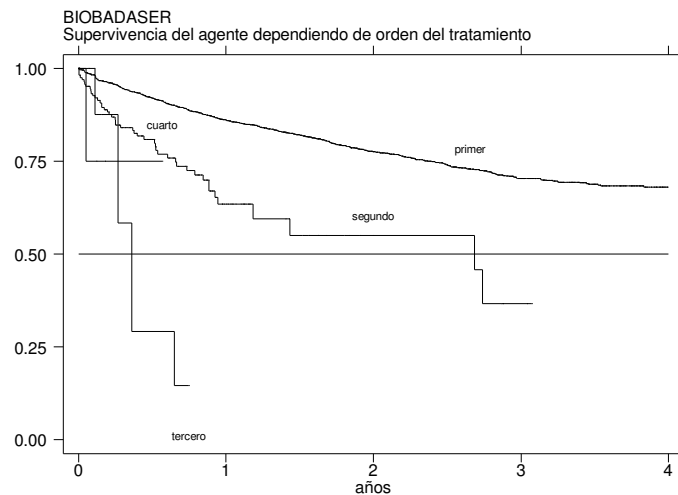
Cambios entre agentes	Total pacientes	% pacientes
Solo un agente utilizado		
infliximab	2.866	69,97
etanercept	703	17,16
adalimumab	116	2,83
anakinra	17	0,42
Dos agentes		
infliximab-etanercept	276	6,74
etanercept-infliximab	41	1,00
infliximab-adalimumab	20	0,49
etanercept-adalimumab	7	0,17
infliximab-anakinra	6	0,15
adalimumab-etanercept	4	0,10
anakinra-etanercept	2	0,05
etanercept-anakinra	2	0,05
infliximab-infliximab*	2	0,05
anakinra-infliximab	1	0,02
Tres agentes		
infliximab-etanercept-adalimumab	5	0,12
infliximab-etanercept-infliximab	5	0,12
etanercept-infliximab-etanercept	2	0,05
infliximab-adalimumab-etanercept	2	0,05
infliximab-anakinra-etanercept	2	0,05
infliximab-etanercept-anakinra	2	0,05
infliximab-etanercept-etanercept [†]	2	0,05
infliximab-infliximab-etanercept*	2	0,05
etanercept-infliximab-anakinra	1	0,02
Cuatro agentes		
infliximab-etanercept-anakinra-etanercept	4	0,10
infliximab-anakinra-etanercept-adalimumab	2	0,05
infliximab-etanercept-anakinra-adalimumab	2	0,05
etanercept-infliximab-adalimumab-anakinra	1	0,02
etanercept-infliximab-anakinra-etanercept	1	0,02

* Los dos tratamientos con infliximab se consideran diferentes por estar separados la interrupción y el comienzo del siguiente en más de seis meses.

† Se consideran diferentes tratamientos con etanercept por estar separados el final de uno y el comienzo del otro más de dos meses.

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 84% al año, que va disminuyendo con tratamientos sucesivos con otros agentes. La supervivencia a un año del segundo tratamiento es del 61%. Ningún tercer o cuarto tratamiento han durado aún más de un año para saber cuál sería su supervivencia a tal período (ver figura 6).

Figura 6. 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” ($p = 0,013$). Con etanercept ocurre justo lo contrario, aunque la diferencia entre las causas de suspensión como primero o segundo fármaco no es estadísticamente significativa. La concordancia entre los motivos de suspensión del primero y del segundo tratamiento, independientemente del fármaco, es baja ($\text{kappa} = 0,27$), como se puede observar en la tabla 4. En el 52% 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 pacientes (46%), 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 dos pruebas. De casi la mitad de los pacientes no sabemos si se investigó una TB latente. 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 1.478 (69%) de los tratamientos iniciados con posterioridad a dicha fecha.

Definimos probable TB latente por la radiografía de tórax cualquier resultado de los siguientes: granulomas calcificados, paquipleuritis, 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, dudosas bullas, dudoso engrosamiento pleural, dudoso granuloma, engrosamiento hilar, EPOC, esternotomía, ensanchamiento mediastínico, fibrosis pulmonar, infiltrado, mínimo engrosamiento pleural, nódulos, patrón intersticial, pinzamiento senos, pérdida de volumen, sin alteraciones significativas, silicosis. Según esta definición, 120 casos tendrían un patrón compatible (2,9%), 1.878 no lo tendrían (45,8%) y no sabemos si lo tenían o no 2.104 (51%).

Tabla 3. Motivos de suspensión del tratamiento.

a. Primer tratamiento

Agente	Motivo de suspensión			Total
	Acontecimiento adverso (%)	Ineficacia (%)	Otro (%)	
Etanercept	43 (44)	39 (40)	15 (15)	97
Infliximab	404 (49)	274 (33)	141 (17)	819
Total	447 (49)	313 (34)	156 (17)	916

$$p = 0,219$$

b. Segundo tratamiento

Agente	Motivo de suspensión			Total
	Acontecimiento adverso (%)	Ineficacia (%)	Otro (%)	
Etanercept	16 (35)	20 (44)	10 (22)	46
Infliximab	16 (48)	17 (52)	0 (0)	33
Total	32 (41)	37 (47)	10 (13)	79

$$p < 0,016$$

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

Primera causa de suspensión		Segunda causa de suspensión		
		Acontecimiento adverso	Ineficacia	Otros
Primera causa de suspensión	Acontecimiento adverso	6 (8%)	86 (6%)	4 (5%)
	Ineficacia	14 (19%)	26 (35%)	4 (5%)
	Otros	6 (8%)	5 (7%)	4 (5%)

Comunicaron un Mantoux positivo (mayor o igual a 5mm de induración) o un Booster positivo con Mantoux previo negativo 501 casos (en 50 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 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, de entre los casos que conocemos que tenían posible tuberculosis latente un 85% (n=484).

Descripción de los acontecimientos adversos

Se han comunicado 1.316 acontecimientos adversos en 808 pacientes (19,7% de los pacientes; ver tabla 5). En 151 pacientes se comunicaron 2, en 51 pacientes 3 y en 38 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=509; 39%), seguido de las reacciones infusionales (n=298; 23%) y los trastornos cardiovasculares (n=91; 7%).

Se han comunicado 46 fallecimientos y 373 ingresos hospitalarios como consecuencia de los acontecimientos adversos. En 530 ocasiones (40%) 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=25). En la tabla 6 se muestran las características de los pacientes fallecidos durante el seguimiento en BIOBADASER.

Tabla 5. Acontecimientos adversos (AA) comunicados en BIOBADASER.

AA por órganos y aparatos	% del total		AA por órganos y aparatos	% del total	
	n	de AA		n	de AA
Infecciones/sepsis	509	38,7	Eritema nodoso	3	0,2
Reacción infusional	298	22,6	Liquen plano	2	0,2
Alteraciones cardiovasculares	91	6,9	Lupus cutáneo	2	0,2
Insuficiencia cardíaca	14	1,1	Angioedema	1	0,1
Edema periférico	13	1,1	Granuloma anular	1	0,1
Infarto de miocardio	13	1,1	Hipertriosis	1	0,1
Trastorno cerebrovascular	10	0,8	Liquen estriatum	1	0,1
Trombosis venosa	8	0,7	Pioderma gangrenoso	1	0,1
Angor	5	0,4	Psoriasis	1	0,1
Hipertensión	4	0,3	Seborrea	1	0,1
Arritmia	2	0,2	Úlcera cutánea	1	0,1
Flebitis	2	0,2	Alteraciones digestivas	59	4,5
Gangrena periférica	2	0,2	Hipertransaminemia	25	2,0
Derrame cardíaco	1	0,1	Diarrea	11	0,9
Isquemia periférica	1	0,1	Hemorragia digestiva alta	4	0,3
Paro cardíaco	1	0,1	Gastritis	3	0,2
Pericarditis	1	0,1	Apendicitis aguda	2	0,2
Rotura aneurisma de aorta	1	0,1	Cólico biliar	2	0,2
Tromboembolismo pulmonar	1	0,1	Obstrucción intestinal	2	0,2
Alteraciones cutáneas	89	6,8	Dispepsia	1	0,1
Erupción / rash	13	1,1	Dolor abdominal	1	0,1
Inflamación zona de inyección	10	0,8	Duodenitis	1	0,1
Urticaria	9	0,7	Esofagitis	1	0,1
Alopecia	6	0,5	Isquemia intestinal	1	0,1
Dermatitis	6	0,5	Rectorragia	1	0,1
Dermatitis liquenoide	5	0,4	Úlcera péptica	1	0,1
Eritema multiforme	5	0,4	Alteraciones hematológicas	33	2,5
Vasculitis cutánea	5	0,4	Leucopenia	15	1,2
Prurito	4	0,3	Trombopenia	6	0,5
Eritema malar	3	0,2	Anemia	5	0,4

AA por órganos y aparatos	% del total	
	n	de AA
Pancitopenia	3	0,2
Eosinofilia	1	0,1
Neoplasias	27	1,9
Carcinoma vejiga	5	0,4
Carcinoma mama	4	0,3
Linfoma	3	0,2
Carcinoma bronquial	2	0,2
Carcinoma espinicelular	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
Alteraciones pulmonares	22	1,8
Neumonitis	8	0,7
Broncoespasmo	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
Alteraciones endocrino- metabólicas	7	0,6
Hipertiroidismo	3	0,2
Hiperparatiroidismo	1	0,1
Hipotiroidismo	1	0,1
Hipocalcemia	2	0,2
Otros	181	13,8
Fractura patológica	25	2,0
Síndrome lupus-like	15	1,2
Fiebre	12	1,0
Empeoramiento, artritis reumatoide	10	0,8

AA por órganos y aparatos	% del total	
	n	de AA
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
Sincope	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

AA por órganos y aparatos	% del total	
	n	de AA
Histeria	1	0,1
Impotencia	1	0,1
Lipoma	1	0,1
Miastenia gravis	1	0,1
Niveles de fármaco disminuido	1	0,1
Obesidad	1	0,1
Perdida peso	1	0,1
Psicosis	1	0,1

AA por órganos y aparatos	% del total	
	n	de AA
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

Tabla 6. 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
00011	22	Artritis Idiopática Juvenil	Etanercept	26 Nov 01	13 Mar 02	Shock séptico por germen no definido	13 Mar 02
00019	62	AR	Etanercept	18 Aug 99	01 Jun 02	Hemorragia intracraneal	01 Jun 02
00170	62	AR	Infliximab	25 Jul 00	01 Oct 00	Neumonía por germen no definido	01 Oct 00
00172	55	Espondiloartritis	Infliximab	05 Nov 03	22 Dec 03	Muerte por causa desconocida	01 Jan 04
00180	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 Apr 02	04 Jun 03		
00385	62	AR	Infliximab	09 Mar 01	17 Apr 03	Infarto de miocardio	31 May 03
00394	46	A Ps	Infliximab	03 Jan 00	20 Oct 02	Shock séptico polimicrobiano	01 Feb 03
00463	57	AR (Neumopatía intersticial leve)	Infliximab	19 Jul 00	04 Sep 00	TBC diseminada	01 Oct 00
00773	53	AR (Prótesis, amiloidosis)	Infliximab	04 Apr 00	18 Jun 02	Endocarditis por <i>Staphylococcus epidermidis</i>	11 May 02
00930	51	AR	Infliximab	17 Jan 02	12 Jun 02	Shock séptico por germen no identificado	10 Jul 02
00967	66	AR	Infliximab	17 Feb 00	01 Jul 01	Shock séptico por <i>Staphylococcus aureus</i>	10 Nov 01
01272	73	AR	Infliximab	08 Mar 00	25 Apr 03	Hemoptisis	19 Jan 04
01475	67	AR	Infliximab	18 Apr 01	19 Dec 01	Paro cardíaco	23 Dec 01
01704	52	AR (Amiloidosis 2ª)	Infliximab	07 Jun 00	25 Jan 01	Shock séptico por <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	23 Jan 01
02161	58	AR	Infliximab	15 Mar 01	18 Jul 01	Shock séptico por germen no identificado	01 Jun 01
02336	76	AR (Fibrosis pulmonar 2ª a AR)	Infliximab	03 Oct 02	14 Nov 02	Neumonitis	22 Dec 02
02354	62	AR	Etanercept	01 Aug 00	20 Dec 01	Neumonía por <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	22 Dec 01
02397	76	AR	Infliximab	11 Sep 00	14 Mar 03	Isquemia intestinal	14 Mar 03
02501	70	AR	Infliximab	04 May 01	15 Jul 01	Neumonía por germen no definido	20 Jul 01
02595	38	AR	Infliximab	05 Dec 01	15 Jan 02	Rotura aneurisma aorta	01 Feb 02
03657	46	EA	Infliximab	03 Jul 01	14 Aug 01	Shock séptico polimicrobiano	21 Sep 01
03717	77	AR	Infliximab	05 Jun 01	23 Jul 01	TBC pulmonar	20 Aug 01
03794	56	AR	Infliximab	24 Jul 01	08 May 02	Neumonía por germen no definido	16 Jun 02
04185	83	AR	Infliximab	04 Aug 03	15 Sep 03	Infarto cerebrovascular	15 Sep 03
04483	69	AR	Infliximab	17 Jul 00	08 Dec 00	Amiloidosis	04 Dec 00
04536	67	AR (Amiloidosis)	Infliximab	15 Oct 02	16 Jan 03	Infarto de miocardio	20 Jan 03
04584	55	AR (Neumopatía intersticial)	Infliximab	13 May 02	03 Jul 02	Infección cerebral por germen no definido	23 Jan 03

Paciente	edad	Diagnóstico	Biológico	Fecha inicio tto	Fecha fin tto	Causa fallecimiento	Fecha de fallecimiento
04603	74	AR	Infliximab	24 Aug 00	02 Nov 01	Neumonía por germen no definido y pancitopenia	13 Mar 02
04674	54	AR	Infliximab	24 May 02	04 May 03	Shock séptico por <i>Legionella</i>	
04715	69	AR (ANA+, nódulos)	Infliximab	31 Oct 00	31 Oct 00	Insuficiencia cardíaca	31 Oct 00
05161	76	AR	Infliximab	10 Oct 01	18 Jan 04	Muerte por causa desconocida	18 Jan 04
05370	75	AR (SLAA intervenida)	Infliximab Etanercept	29 May 00 01 May 03	01 Apr 03 18 Mar 04	Neumonía por germen no definido	18 Mar 04
05695	74	AR	Infliximab	02 Aug 00	06 Oct 00	Muerte por causa desconocida	01 May 02
05726	69	AR (artroplastia de rodilla)	Infliximab	06 Mar 00	27 Jan 03	Endocarditis por <i>Salmonella</i>	20 Feb 03
05883	57	AR (Fibrosis pulmonar 2ª a AR)	Infliximab	27 Feb 02	27 Feb 02	Empeoramiento, fibrosis pulmonar	27 Feb 02
05889	63	AR	Infliximab	13 Apr 00	01 Apr 03	Infarto de miocardio	08 Apr 03
05899	66	AR	Infliximab	15 Oct 01	14 Feb 02	TBC pulmonar	01 Mar 02
06484	64	AR	Infliximab	09 Oct 00	05 Nov 01	Bronquiolitis obliterante	11 Nov 01
06643	70	AR	Infliximab	08 Apr 02	12 Sep 02	Muerte por causa desconocida	12 Sep 02
06797	62	AR	Infliximab	07 Dec 00	14 Sep 01	Carcinoma páncreas	10 Sep 01
06913	73	AR (Seronegativa)	Infliximab	27 Aug 01	08 Oct 01	Neumonía por germen no definido	01 Dec 01
07397	66	AR	Infliximab Etanercept	01 Jun 01 06 May 02	02 Apr 02 01 Jul 03	Carcinoma espinocelular	19 Aug 03
07753	44	Esclerodermia (Fibrosis pulmonar, RGE, miocarditis)	Infliximab	01 Oct 01	18 Oct 01	Shock anafiláctico y neumonitis	31 Dec 01
07790	61	AR (IRC por amiloidosis; prótesis)	Infliximab	24 Nov 00	24 Nov 00	Infección cerebral por germen no definido	01 Dec 00
08512	71	AR	Infliximab	18 Mar 03	25 May 03	Infarto de miocardio	01 Jun 03
09040	60	AR (Fibrosis pulmonar 2ª a AR)	Infliximab	20 Nov 01	02 Jan 02	Derrame cardíaco	11 Feb 02

Abreviaturas: 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.

Descripción de las infecciones

Se comunicaron 464 infecciones relevantes en 396 pacientes (26 pacientes con 2 infecciones y 10 pacientes con 3 ó más infecciones). De los 56 pacientes con más de 1 infección, 49 habían estado en tratamiento solo con infliximab, 3 solo con etanercept, 2 con adalimumab y 2 con más de un agente biológico.

En las tablas 7 y 8 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*.

Tabla 7. 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
	464	100,0

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 2,8 (IC 95%: 0,7-24,2), no concluyente.

Tabla 8. Infecciones comunicadas en BIOBADASER por germen y frecuencia.

Germen	n	%
Bacterias		
No especificada	73	15,7
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	35	7,5
<i>Satphylococcus aureus</i>	32	6,9
<i>Escherichia coli</i>	14	3,0
<i>Pseudomona aeruginosa</i>	8	1,7
Bacilos gramnegativos	7	1,5
<i>Salmonella</i>	6	1,3
<i>H influenzae</i>	4	0,9
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	4	0,9
<i>Streptococcus sp</i>	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>Pseudomona putrida</i>	1	0,2
<i>Streptococcus bovis</i>	1	0,2
Virus		
Herpes zóster	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
Papiloma virus	1	0,2
Hongos		
Candida	4	0,9
Dermatomicosis	2	0,4
<i>Ptyrosporum ovale</i>	1	0,2
<i>Tinnea corporis</i>	1	0,2
No especificado	188	40,5
	464	100,0

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 9). Se han detectado dos casos de tuberculosis nuevos desde el inicio de la normativa de investigación y profilaxis. La tabla muestra la tasa relativa de incidencia con respecto a la población control antes y después de la comunicación de dicha normativa. 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 SEPAR²

Tabla 9. 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 35 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	6.331	33	521 (370-733)	20 (12-36)	5,7 (2,5-15,4)
Después del 1er trimestre 2002	1.590	2	126 (31-502)	5 (0,6-20)	1,4 (0,1-7,3)

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

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 casos en el grupo de 60-70 años, 4 en el grupo de 70-80 años y 1 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 95%: 0,07-0,45).

Reacciones infusionales

En la tabla 10 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 horas, con un rango entre 0 y 336 horas desde la infusión ($P_{25-75}=0-0$).

Neoplasias

Se han registrado 23 neoplasias, dos 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 95%: 0,12-0,50. Menos concluyente es la comparación en cuanto a la tasa de linfomas: tasa relativa de incidencia 0,22; IC 95%: 0,02-2,61).

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

Enfermedad desmielizante

Se han registrado seis casos de enfermedad desmielinizante, cinco con infliximab (tasa de incidencia por 100.000 personas año: 90 [IC 95%: 37-218]) y uno con etanercept (tasa de incidencia por 100.000 personas año: 95 [IC 95%: 13-680]). 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 26 (0,6%) de los pacientes registrados en BIOBADASER. Sabemos que al menos 9 (36%) de los pacientes que la presentaron realizaron quimioprofilaxis 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.

Tabla 10. 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
Nauseas	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
Broncoespasmo	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	

Tratamientos concomitantes y comorbilidad

En cuanto a los tratamientos concomitantes y comorbilidad de los pacientes que presentaron acontecimientos adversos, las tablas 11 y 12 muestran, respectivamente, los fármacos que utilizaban y la comorbilidad que presentaron los pacientes con acontecimientos adversos.

Tabla 11. Medicación inmunomoduladora/inmunosupresora concomitante en pacientes con acontecimientos adversos por terapias biológicas.

Fármaco	n	%
Glucocorticoides	722	58,79
Metotrexato	727	59,20
AINE	679	55,29
Leflunomida	134	13,9
Cloroquina	12	1,64
Salazopirina	8	1,12
Azatioprina	6	0,84
Ciclosporina	4	0,56
Sales de oro	1	0,14

Tabla 12. Comorbilidades más frecuentes comunicadas en pacientes con acontecimientos adversos por terapias biológicas.

Comorbilidad	n	%
HTA	174	23,80
Osteoporosis	156	21,34
Diabetes	64	8,75
Dislipemia	61	8,34
EPOC	60	8,20
Cardiopatía isquémica	47	6,43

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, seleccionados estos a su vez por el volumen de pacientes, siendo el objetivo 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 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 cinco 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 74 pacientes, 12%) y la no comunicación de efectos adversos (en 131 pacientes, 19,8%). 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%.

En Madrid, a 29 de abril de 2004

Responsable del informe: Loreto Carmona

Responsable de la monitorización: Raquel Ruiz

Unidad de Investigación, Sociedad Española de Reumatología

Han participado en BIOBADASER:

Sara Marsal (CS Vall D'Hebron), Laura Cebrián Méndez (H Gregorio Marañón), Isabel García Bernal (H Clínico Univ. de Santiago), Blanca Hernández (H Univ. Virgen Macarena), Eliseo Pascual Gómez (H General Univ. de Alicante), Manuel Figueroa Pedrosa (H de Donostia), Sagrario Sánchez Andrada (H Univ. Marques de Valdecilla), Gema Bonilla Hernán (H La Paz), Isidoro González Álvaro (H Univ. de La Princesa), Enrique Júdez Navarro (H Clínico Univ. San Carlos), Oscar Illera Martín (H Ramón y Cajal), Raimon Sanmartí Sala (H Clinic i Provincial), M^a Victoria Irigoyen Oyarzabal (H General Carlos Haya), Tomás Tinture Eguren (H de Navarra), Francisco Javier Manero Ruiz (H Univ. Miguel Servet), Carlos Marras Fernández-Cid (H Virgen de La Arrixaca), Ana Cruz Valenciano (H Severo Ochoa), Carlos Rodríguez Lozano (H de Gran Canaria Dr. Negrín), Rafael Cáliz Cáliz (H Virgen de Las Nieves), Beatriz Joven Ibarra (H 12 de Octubre), Rosa Roselló Pardo (H General San Jorge), Joan Maymo Guarch (IMAS. Hosp. de L'Esperança y Hosp. del Mar), Juan Carlos Vesga Carasa (H Txagorritxu), José Raúl Noguera Pons (H General Univ. de Elche), Trinidad Pérez Sandoval (H Virgen Blanca), Mónica Fernández Castro (Clínica Puerta de Hierro), Javier Vidal Fuentes (H General Univ. de Guadalajara), José Luis Marengo de La Fuente (H Univ. de Valme), Manuel Rodríguez Gómez (CH de Ourense), Isabel Ibero Díaz (H General de Elda), Carmen García Gómez (H de Bellvitge Princeps D'Espany), Ramón Mazzucchelli (H Fundación Alcorcón), M^a Mercedes Freire González (H Juan Canalejo), Santiago Benito Urbina (CH San Millán-San Pedro),

Juan Carlos Cobeta García (H General de Teruel Obispo Polanco), Marta Larrosa Padro (Consorti Hari Del Parc Tauli), Teresa Ruiz Jimeno (H Comarcal Sierrallana), Iván Ferraz Amaro (H Univ. de Canarias), Javier Calvo Catalá (H General Univ. de Valencia), Elena Cuesta (H Virgen de La Luz), Jesús Ibáñez Ruan (Policlínico Vigo, S.A. (Povisa)), Juan José García Borrás (H La Fe), Amalia Sánchez-Andrade Fernández (H Xeral-Calde), Manel Pujol Busquets (H Mutua Terrassa), Elena Ciruelo Monge (H General de Segovia), Julia García Consuegra (H Infantil La Paz), Jordi Fiter Aresté (H Son Dureta), Javier Rivera Redondo (Instituto Provincial de Rehabilitación), Montserrat Centellas (H de Mataró), Lucía Pantoja Zarza (H del Bierzo), M^a Teresa Bosque Peralta (H Clínico Univ. Lozano Blesa), Xavier Tena Marsá (H Universitari Germans Trias I Pujol), Carmen Torres (H Ntra. Sra. de Sonsoles), Xavier Arasa Fava (H de Tortosa), Inmaculada Bañegil (H de Mendaro), Alfredo Buisan Aguirre (H Militar Univ. Gómez Ulla), José Luis Cuadra (H Ntra. Sra. Del Carmen), Anna Martínez Cristóbal (H de La Ribera), Ángel Aragón Díez (H Ntra. Sra. Del Prado), Ana Rosa Instxaurbe (H de Basurto), Emilia Aznar (H Reina Sofía), Ángel García Aparicio (H Virgen de La Salud), Miquel Ángel Belmonte Serrano (H General de Castellón), Jordi del Blanco Barnusell (H Sant Jaume de Calella), Mauricio Minguez Vega (H San Juan de Alicante), José Ivorra Cortés (Hosp. Gral. de Onteniente Y Lluís Alcanyis de Xátiva), Dolors Boquet Estruch (H Arnau de Vilanova), Alberto Alonso Ruiz (H de Cruces), Gabriel Herrero-Beaumont (Clínica Nuestra Sra. de La Concepción), Antonio Juan Mas (Fundación H Son Llätzer), Cristina Medrano Le Quement (H Internacional Medimar), María Francisca Pina Pérez (H Rafael Méndez), Arturo Rodríguez de La Serna (H de La Santa Creu I Sant Pau), Gaspar Pérez Lidon (H Del Insalud Ceuta), Saúl Mario Gelman Aizen (H General de Manresa), Eugenio Chamizo Carmona (H General de Mérida), Jenaro Graña Gil (H Santa Teresa), José Manuel Rodríguez Heredia (H Univ. de Getafe), Roser Tuneu Valls (Centre Hari Manresa), Alfonso Corrales Martínez (H Comarcal de Laredo), Miquel Sala Gómez (H de Figueres), Cristina Hidalgo Calleja (H de La Santísima Trinidad), Jaime Fernández Campillo (H del S.V.S. Vega Baja), Xavier Suris Armangue (H General de Granollers), Ana Urruticoechea Arana (H Can Misses de Ibiza), Víctor Eliseo Quevedo Vila (H Comarcal de Monforte), Teresa Mariné Hernández (H de L'Esperit Sant), José Miguel Ruiz Martín (H de Viladecans), Francisco Pérez Torres (H General de Requena), Eduardo Kanterewicz Binstock (H General de Vic), Isabel Rotes Mas (H de San Rafael), Juan Pablo Valdazo de Diego (H General Virgen de La Concha), Josep Pujol (H de Sant Pau I Santa Tecla), Gerardo Iglesias de La Torre (H General Río Carrión), Verónica Pérez Guijo (H Univ. Reina Sofía).