



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

INFORME DICIEMBRE 2007

Índice

Descripción del registro con todos los tratamientos biológicos	3
Tabla 1.- Descripción de los pacientes.	3
Tabla 2.- Descripción de los tratamientos.....	4
Tabla 3.- Incidencia de los acontecimientos adversos.	6
Tabla 4.- Frecuencia de TODOS los acontecimientos adversos registrados.....	7
Tabla 5.- Frecuencia de los acontecimientos adversos mortales.....	8

Descripción del registro con todos los tratamientos biológicos

Desde la creación del registro BIOBADASER en febrero de 2002 hasta la fecha, 3 de diciembre de 2007, se han registrado 8.934 pacientes, que han recibido un total de 11.259 ciclos de tratamientos. De los 8.934 pacientes registrados, 2.398 han recibido tratamiento con más de un agente biológico en diferentes momentos de su evolución. En la **tabla 1** se muestra la descripción de los pacientes.

Inicialmente el registro contaba con la participación de más de 100 centros; sin embargo, a partir de julio de 2006 la participación se redujo únicamente a 14 centros. Además para el cálculo de las incidencias y la supervivencia del tratamiento, y con objeto de evitar problemas en el seguimiento de los pacientes, se han censurado los datos de 68 centros que suman un total de 2.831 pacientes tras comprobar, mediante una monitorización *in situ* exhaustiva, que no han estado comunicando activamente datos en los últimos años. Los datos se han censurado a 31 de diciembre de 2002, fecha de la última monitorización con resultado adecuado.

Tabla 1.- Descripción de los pacientes.

		Número de Pacientes	8.934
		Mujer (%)	5.650 (63)
		Edad actual (de)	54 (15)
		Edad inicio tratamiento (de)	50 (15)
		Duración de la enfermedad al inicio del tratamiento en años (de)	10 (8)
Diagnósticos (%)			
Artritis Reumatoide	5.343 (60)	Espondiloartropatía Juvenil Indiferenciada	17 (0)
Espondilitis Anquilosante	1.292 (14)	Polimiositis / Dermatomiositis	15 (0)
Artritis o Spa Psoriásica	1.183 (13)	EA Juvenil	14 (0)
Espondiloartropatía Indiferenciada	320 (4)	Síndrome Sapho	12 (0)
Artritis Idiopática Juvenil	271 (3)	Sarcoidosis	10 (0)
Artritis Enteropática	127 (1)	Sjögren 1º	8 (0)
Poliartritis Crónica Seronegativa	65 (1)	Policondritis Recidivante	8 (0)
Enfermedad de Behçet	53 (1)	Esclerodermia	6 (0)
Enfermedad de Still	31 (0)	Psoriasis	4 (0)
Oligoartritis Crónica Seronegativa	29 (0)	Pioderma Gangrenoso	3 (0)
Overlap	25 (0)	Síndrome de Felty	2 (0)
Vasculitis	25 (0)	Fascitis Eosinofílica	2 (0)
Lupus Eritematoso Sistémico	24 (0)	Enf. de Muckle-Wells	2 (0)
Artritis Reactiva	21 (0)	Epidermiolisis Bullosa	2 (0)
Uveítis sin Enfermedad Reumática	19 (0)	Arteritis de Takayasu	1 (0)

Tabla 2.- Descripción de los tratamientos.

	PRIMER TRATAMIENTO	SEGUNDO TRATAMIENTO Y POSTERIORES
Ciclos de TTO	8.861	2.398
Supervivencia [%: IC(95%)]		
1 ^{er} año	79 (78-80)	73 (70-75)
2 ^o año	67 (66-68)	60 (58-63)
3 ^{er} año	58 (57-60)	52 (49-55)
4 ^o año	53 (52-55)	46 (43-49)
5 ^o año	50 (48-52)	42 (38-45)
6 ^o año	46 (44-48)	40 (35-44)
7 ^o año	43 (41-46)	31 (23-41)
Tratamientos (%)		
Etanercept	2.437 (27)	1.187 (49)
Infliximab	5.019 (57)	344 (14)
Adalimumab	1.310 (15)	695 (29)
Anakinra	58 (0)	74 (3)
Rituximab	29 (0)	90 (4)
Abatacept	8 (0)	8 (0)
Motivos de suspensión (%)		
Ineficacia o Pérdida	1.228 (41)	378 (48)
Acontecimiento Adverso	1.318 (44)	306 (39)
Embarazo o Deseo Gestacional	61 (2)	14 (2)
Pérdida de Paciente	181 (6)	33 (4)
Remisión	75 (2)	9 (1)
Otros	150 (5)	53 (7)

En la **tabla 2** se observa que la supervivencia al segundo tratamiento y posteriores es ligeramente menor que la del primero. El fármaco más utilizado como primera opción es Infliximab (57%), mientras que como segunda opción y posteriores el más empleado es Etanercept (49%). En cuanto a los motivos de suspensión del tratamiento la aparición de un acontecimiento adverso es la causa más frecuente en el caso del primer tratamiento (44%), mientras que la ineficacia o pérdida es la más común en los tratamientos segundo y posteriores (48%), no observándose otras diferencias importantes en los motivos de suspensión entre los dos grupos de tratamiento.

En la **tabla 3** se presenta la incidencia de acontecimientos adversos relacionados con el primer tratamiento y con los posteriores. Tanto la incidencia total, como la gravedad y la mortalidad de los acontecimientos adversos son ligeramente inferiores en el primer tratamiento que en los posteriores.

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

En la mayoría de los casos los trastornos generales y las alteraciones en el lugar administración son reacciones asociadas a una infusión (generalmente infliximab) y reacciones en la zona de inyección que suelen asociarse a la vía de administración subcutánea. Las reacciones cutáneas que no aparecen en la zona de administración se registrarían por tanto como trastornos de la piel y del tejido subcutáneo. La incidencia de trastornos generales en el lugar de administración es más elevada en el primer tratamiento, mientras que los trastornos de la piel y del tejido subcutáneo aparecen con más frecuencia en los tratamientos posteriores.

Tabla 3.- Incidencia de los acontecimientos adversos.

	PRIMER TRATAMIENTO	SEGUNDO TRATAMIENTO Y POSTERIORES
Incidencia (IC 95%) x1000		
Total acontecimientos adversos	154 (148-161)	168(153-184)
Graves	34 (31-37)	42 (35-50)
Mortales	7 (6-8)	8 (6-12)
Por clase sistémica orgánica		
Infecciones e infestaciones	60 (56-64)	61(53-71)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	35 (32-38)	27 (22-34)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	15 (13-18)	21 (16-26)
Trastornos gastrointestinales	6 (5-8)	11 (8-15)
Trastornos del sistema nervioso	6 (5-8)	9 (5-12)
Exploraciones complementarias	7 (6-9)	5 (3-8)
Trastornos cardiacos	5 (4-7)	4 (2-7)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	6 (5-7)	5 (3-9)
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (quistes,pólipos)	6 (5-7)	7 (5-11)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	4 (3-5)	6 (4-9)
Trastornos vasculares	3 (2-4)	3 (2-6)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	3 (3-4)	2 (1-5)
Procedimientos médicos y quirúrgicos	2 (2-3)	3 (2-6)
Lesión traumática, intoxicación, complicaciones proc terapéuticos	3 (2-4)	4 (3-8)
Trastornos oculares	3 (2-3)	2 (1-5)
Trastornos renales y urinarios	1 (1-2)	3 (2-6)
Trastornos hepatobiliares	2 (2-3)	2 (1-5)
Trastornos psiquiátricos	2 (2-3)	3 (1-6)
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	1 (1-2)	1 (0-3)
Trastornos del sistema inmunológico	1 (1-2)	0 (0-2)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	1 (0-1)	1 (0-3)
Trastornos endocrinos	1 (0-1)	1 (0-3)
Trastornos del oído y del laberinto	0 (0-1)	0 (0-2)
Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales	0 (0-1)	0 (0-2)
Trastornos congénitos, familiares y genéticos	0 (0-1)	0 (0-2)
Circunstancias sociales	0 (0-0)	-
Insuficiencia cardiaca	1 (1-2)	1 (0-3)
Infarto agudo	2 (1-2)	-
Tuberculosis	4 (3-5)	2 (0-4)
Linfomas	1 (0-1)	1 (0-2)
Desmielinización	0 (0-1)	0 (0-2)

En la **tabla 4** se presenta la frecuencia y el porcentaje de los diferentes acontecimientos adversos registrados por grandes grupos de órganos y sistemas, siendo los más frecuentes las infecciones e infestaciones que suponen el 40% de todos los acontecimientos adversos registrados, mientras que los menos comunes son los trastornos congénitos y las circunstancias sociales.

Tabla 4.- Frecuencia de TODOS los acontecimientos adversos registrados.

Acontecimientos adversos (AA)	n	% del total de AA
Infecciones e infestaciones	2.101	39,78%
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	914	17,30%
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	417	7,89%
Trastornos gastrointestinales	205	3,88%
Trastornos del sistema nervioso	176	3,33%
Exploraciones complementarias	162	3,07%
Trastornos cardiacos	160	3,03%
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	151	2,86%
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)	150	2,84%
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	125	2,37%
Trastornos vasculares	100	1,89%
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	99	1,87%
Procedimientos médicos y quirúrgicos	77	1,46%
Lesión traumática, intoxicación y complicaciones de procedimientos terapéuticos	71	1,34%
Trastornos oculares	66	1,25%
Trastornos hepatobiliares	65	1,23%
Trastornos renales y urinarios	59	1,12%
Trastornos psiquiátricos	56	1,06%
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	35	0,66%
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	22	0,42%
Trastornos del sistema inmunológico	22	0,42%
Trastornos endocrinos	19	0,36%
Trastornos del oído y del laberinto	16	0,30%
Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales	9	0,17%
Trastornos congénitos, familiares y genéticos	3	0,06%
Circunstancias sociales	2	0,04%
Total	5.282	

En la **tabla 5** se muestra la frecuencia y el porcentaje de los acontecimientos adversos mortales por grandes grupos de órganos y sistemas. Las causas más frecuentes de muerte son las infecciones (37%), especialmente la neumonía y sepsis; los trastornos cardiacos (16%), generalmente en forma de parada cardiaca e infarto agudo de miocardio; los trastornos respiratorios (11%); y las neoplasias (9%), siendo el carcinoma pancreático el más habitual. En la tabla se muestran todas y cada una de las muertes comunicadas en BIOBADASER, tanto en los centros censurados como en los no censurados.

Tabla 5.- Frecuencia de los acontecimientos adversos mortales.

Frecuencia de acontecimientos adversos mortales	n	% del total de AA
Infecciones e infestaciones	49	37,98%
Neumonía	8	16,33%
Sepsis	4	8,16%
Sepsis estafilocócica	3	6,12%
Tuberculosis pulmonar	3	6,12%
Artritis bacteriana	2	4,08%
Diverticulitis	2	4,08%
Infección del tracto respiratorio superior	2	4,08%
Sepsis por Pseudomonas	2	4,08%
Shock séptico	2	4,08%
Tuberculosis diseminada	2	4,08%
Infección pulmonar	2	4,08%
Absceso fúngico del sistema nervioso central	2	4,08%
Absceso cerebral	1	2,04%
Absceso hepático	1	2,04%
Artritis infecciosa	1	2,04%
Endocarditis bacteriana	1	2,04%
Endocarditis estafilocócica	1	2,04%
Infección peritoneal	1	2,04%
Infección pulmonar pseudomónica	1	2,04%
Infección ósea	1	2,04%
Meningitis	1	2,04%
Meningitis estafilocócica	1	2,04%
Neumonía bacteriana	1	2,04%
Neumonía por legionella	1	2,04%
Aspergilosis broncopulmonar	1	2,04%
Infección enterocócica	1	2,04%
Espondilitis infecciosa	1	2,04%
Trastornos cardiacos	22	17,05%
Parada cardiaca	8	36,36%
Infarto agudo de miocardio	8	36,36%
Isquemia de miocardio	2	9,09%
Fallo cardiaco	1	4,55%
Insuficiencia cardiaca congestiva	1	4,55%

Disociación electromecánica	1	4,55%
Pericarditis	1	4,55%
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	15	11,63%
Fibrosis pulmonar	3	20,00%
Insuficiencia respiratoria	3	20,00%
Neumonitis	3	20,00%
Insuficiencia respiratoria aguda	2	13,33%
Pulmón reumatoide	1	6,67%
Bronquiolitis obliterante	1	6,67%
Hemoptisis	1	6,67%
Hipertensión pulmonar	1	6,67%
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)	12	9,30%
Carcinoma pancreático	3	25,00%
Carcinoma bronquial	1	8,33%
Carcinoma in situ de piel	1	8,33%
Cáncer de colon	1	8,33%
Cáncer colorrectar estadio II	1	8,33%
Cáncer de mama	1	8,33%
Cáncer de pulmón de células adenoescamosas	1	8,33%
Linfoma no hodgkiniano	1	8,33%
Neoplasia biliar	1	8,33%
Neoplasia hepática maligna	1	8,33%
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	11	8,53%
Muerte por causa desconocida	10	90,91%
Muerte repentina	1	9,09%
Trastornos del sistema nervioso	5	3,88%
Accidente cerebrovascular	4	80,00%
Hemorragia intracraneal	1	20,00%
Trastornos gastrointestinales	4	3,10%
Isquemia intestinal	2	50,00%
Hemorragia gastrointestinal alta	1	25,00%
Obstrucción intestinal	1	25,00%
Trastornos vasculares	3	2,33%
Ruptura de aneurisma aórtico	2	66,67%
Isquemia periférica	1	33,33%
Trastornos del sistema inmunológico	2	1,55%
Amiloidosis	1	50,00%
Shock anafiláctico	1	50,00%
Trastornos hepatobiliares	3	2,33%
Hepatitis tóxica	2	66,67%
Cirrosis alcohólica	1	33,33%
Trastornos renales y urinarios	2	1,55%
Amiloidosis renal	1	50,00%
Fallo renal	1	50,00%
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	1	0,78%
Pancitopenia	1	100,00%
Total	129	100,00%

Madrid, Diciembre, 2007

Informe realizado por M^a Jesús García de Yebenes, Beatriz Pérez Zafrilla, y Loreto Carmona, de la Unidad de Investigación de la Fundación Española de Reumatología.