

BIOBADASER: INFORME 9/12/2002

A fecha 9 de diciembre de 2002 se registran 2.317 pacientes en BIOBADASER, procedentes de 77 centros (ver lista al final), con un total de 2.398 ciclos de tratamientos (88 pacientes han estado en tratamiento con más de un agente biológico en momentos distintos de su evolución).

Descripción de los pacientes registrados

El 71% de los pacientes registrados son mujeres (n = 1.654). La edad media al inicio del tratamiento es de $51,4 \pm 14,7$ años, siendo la proporción de niños (menores de 16 años al inicio de terapia) del 1,5% (n=34).

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	Frecuencia
Artritis reumatoide	1786	77,08
Espondilitis anquilosante	168	7,25
Artritis psoriásica	163	7,03
Artritis crónica juvenil	71	3,06
Espondilartropatía indiferenciada	56	2,42
Artropatía de origen intestinal	23	0,99
Enfermedad de Behçet	9	0,39
Enfermedad de Still	8	0,35
Espondilartropatía juvenil	4	0,17
Poliartritis crónica seronegativa	4	0,17
Síndrome de Reiter	4	0,17
Esclerodermia	3	0,13
Oligoartritis crónica seronegativa	3	0,13
Polimiositis	2	0,09
Síndrome de Sapho	2	0,09

Diagnóstico	n	Frecuencia
Panuveitis idiopática	2	0,09
Síndrome de Sjögren	1	0,04
Lupus eritematoso sistémico	1	0,04
Pioderma gangrenoso	1	0,04
Síndrome de Felty	1	0,04
Policondritis	1	0,04
PAN	1	0,04
Fascitis eosinofílica con afectación articular	1	0,04
A. Takayasu	1	0,04
Overlap AR-EMTC	1	0,04
Total	2.317	100

Descripción de los ciclos de tratamiento registrados

Los agentes biológicos registrados hasta el momento son etanercept, infliximab y anakinra. El 86,5% de los 2.398 tratamientos registrados corresponden a infliximab (n = 2.074), mientras que a anakinra corresponden sólo el 0,3% (n=7), por lo cual los datos referentes a este último deben interpretarse con precaución.

La evolución en tiempo del número de pacientes que inician terapia con agentes biológicos se presenta en la Tabla 2.

Tabla 2. Evolución del número de pacientes que inician terapia con agentes biológicos

Fecha de inicio del tratamiento	Numero de pacientes que inician tratamiento			
	Infliximab	Etanercept	Anakinra	Total
2º semestre 1998	1	0	0	1
1º semestre 1999	0	2	0	2
2º semestre 1999	10	24	0	34
1º semestre 2000	282	41	0	323
2º semestre 2000	318	34	0	352
1º semestre 2001	482	56	0	538
2º semestre 2001	329	76	0	405
1º semestre 2002	405	53	7	465

2º semestre 2002*	242	30	0	272
Total†	2069	316	7	2392

* Hasta el 9/12/2002.

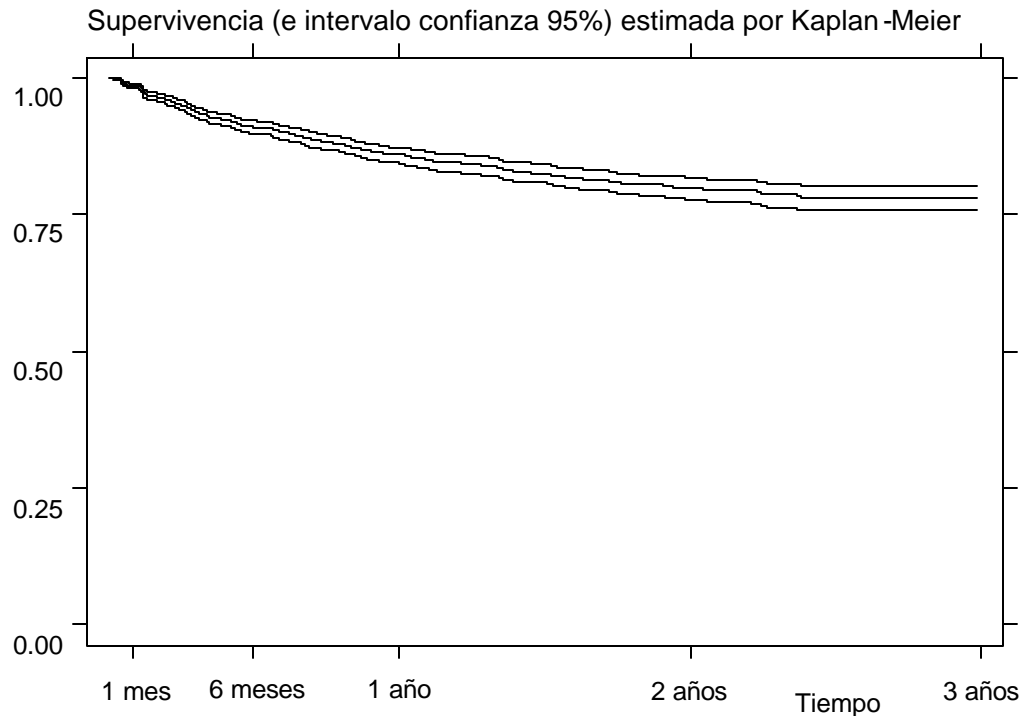
† No se incluyen 6 pacientes con datos incompletos; 88 pacientes han estado en tratamiento con más de un agente biológico en momentos distintos de su evolución.

Supervivencia del fármaco

Se han registrado 390 interrupciones del tratamiento (16%), en la mayoría de las ocasiones como resultado de un acontecimiento adverso (n=228, 58,8%), seguido de ineficacia (n=110, 28,4%). En 50 casos (12,9%) el motivo de interrupción fue distinto a los previos, incluyendo: decisión del paciente (31), mejoría (4) y embarazo (5). En 88 ocasiones, como ya se ha mencionado, la interrupción se siguió del inicio de tratamiento con otro agente biológico.

La figura 1 muestra la curva de supervivencia global de las terapias biológicas registradas en BIOBADASER. La supervivencia del fármaco a 1 mes, 6 meses, 1 año, 2 años y 3 años es, respectivamente, de: 98,53% [97,95-98,94], 90,95% [89,69-92,07], 85,87% [84,28-87,30], 79,81% [77,75-81,71] y 78,07% [75,68-80,25]. Hasta 19 pacientes han estado en tratamiento con etanercept o infliximab por más de 3 años.

Figura 1. Curva de supervivencia de las terapias biológicas en BIOBADASER.



La supervivencia del fármaco no parece estar asociada con el sexo (log-rank $p=0,34$), ni con la edad (niños/adultos) (log-rank $p=0,26$). Sin embargo se observa que en 7 de las 9 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. Tampoco se encuentra diferencia significativa en la supervivencia del fármaco entre infliximab y etanercept, pero para anakinra la supervivencia es de sólo 57,14% a 1 mes (log-rank $p<0,01$) (ver Figura 2). Finalmente se encuentran diferencias significativas en cuanto a la duración del tratamiento en función del diagnóstico, mayor en el caso de la Espondilitis anquilosante y menor en Artritis reumatoide (log-rank $p=0,02$) (ver Figura 3).

Figura 2. Curva de supervivencia en función del tipo de fármaco.

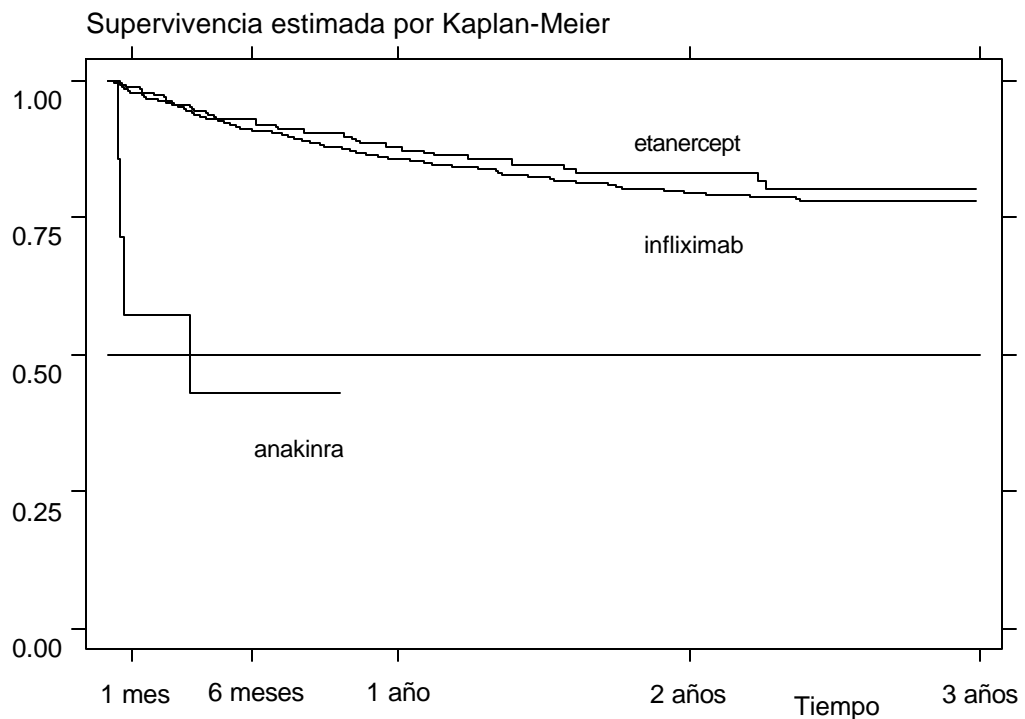
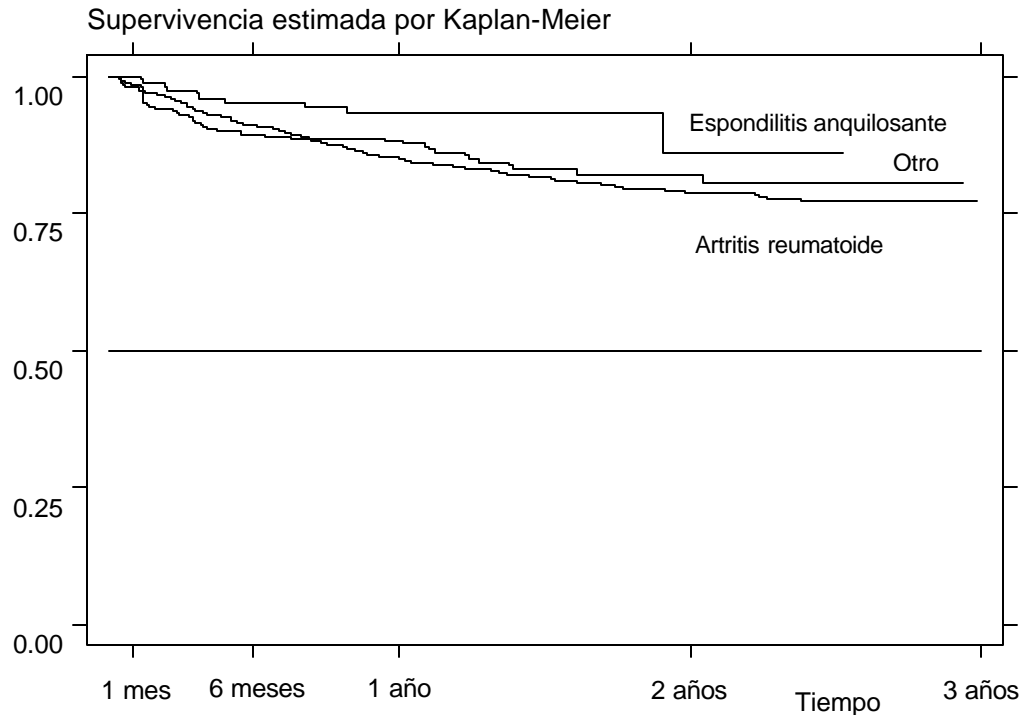


Figura 3. Curva de supervivencia en función del diagnóstico.

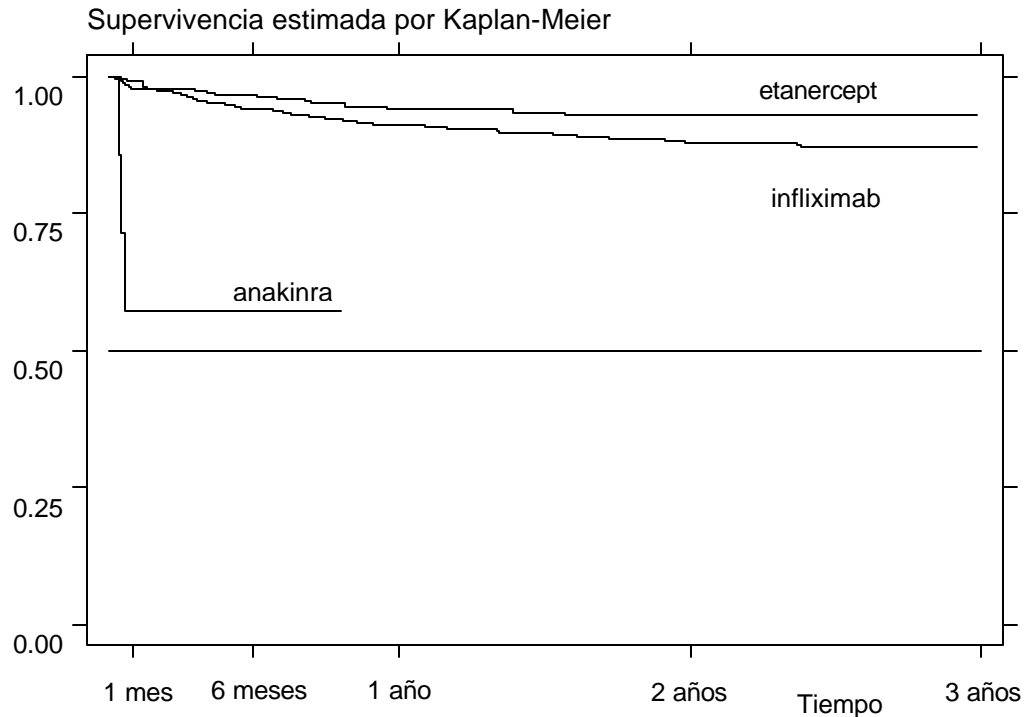


Descripción de los acontecimientos adversos.

Se comunicaron 497 acontecimientos adversos en 395 pacientes (en 72 pacientes se comunicaron 2 acontecimientos, en 19 pacientes 3 acontecimientos, en 11 pacientes 4 o más acontecimientos).

La supervivencia hasta suspensión del tratamiento por acontecimiento adverso (sin tener en cuenta las suspensiones por ineficacia u otros motivos) es significativamente mayor para etanercept comparado con infliximab (log-rank $p=0,03$) (ver Figura 4).

Figura 4. Curva de supervivencia hasta suspensión por acontecimiento adverso en función del fármaco.



El tipo de acontecimiento adverso más frecuente fue la infección (n=209, 42%), seguido de las reacciones infusionales (n=141, 28%) y los trastornos cutáneos (n=27, 5%). En cuanto a la fecha de aparición de las infecciones se registraron 1 caso en 1999, 25 casos en 2000, 86 casos en 2001 y 92 casos en los primeros 11 meses del 2002 (en 5 casos falta la fecha de adquisición de la infección). El germen implicado más frecuentemente fue el *Mycobacterium tuberculosis* (n=25, 12% de todas las infecciones). Es importante señalar que no se ha registrado ningún caso de tuberculosis en los pacientes que han iniciado terapia anti-TNF después del 4 de febrero de 2002, fecha de publicación de la Nota informativa de la Agencia Española del Medicamento con las advertencias sobre la aparición de infecciones graves, incluida la tuberculosis, y precauciones que deben tomarse antes de iniciar tratamiento con infliximab.

La tabla 3 muestra un listado de todos los acontecimientos notificados.

Tabla 3. Acontecimientos adversos comunicados en BIOBADASER.

AA por órganos y aparatos	n	% del total	% del total de AA de pacientes
Infecciones/sepsis	209	42,05	9,02
Reacción infusional	141	28,37	6,09
Lesiones cutáneas	27	5,43	1,17
Inflamación zona de inyección	8	1,61	0,35
Eritema multiforme	6	1,21	0,26
Eritema nodoso	3	0,60	0,13
Erupción por AINE	2	0,40	0,09
Alopecia	1	0,20	0,04
Liquen plano	1	0,20	0,04
Liquen estriatum	1	0,20	0,04
Lupus cutáneo	1	0,20	0,04
Granuloma anular	1	0,20	0,04
Dermatitis	1	0,20	0,04
Pioderma gangrenoso	1	0,20	0,04
Seborrea	1	0,20	0,04
Digestivo	23	4,63	0,99
Enzimas hepáticas aumentadas	13	2,62	0,56
Diarrea	4	0,80	0,17
Apendicitis aguda	2	0,40	0,09
Duodenitis	1	0,20	0,04
Rectorragia	1	0,20	0,04
Obstrucción intestinal	1	0,20	0,04
Cólico biliar	1	0,20	0,04
Citopenias	14	2,82	0,60
Leucopenia	6	1,21	0,26
Trombopenia	5	1,01	0,22
Pancitopenia	2	0,40	0,09
Anemia	1	0,20	0,04
Neoplasias	9	1,81	0,39
Carcinoma mama	2	0,40	0,09
Carcinoma epidermoide	1	0,20	0,04
Carcinoma ovario	1	0,20	0,04
Carcinoma páncreas	1	0,20	0,04
Carcinoma peritoneal	1	0,20	0,04
Melanoma	1	0,20	0,04
Carcinoma vejiga	1	0,20	0,04
Meningioma	1	0,20	0,04
Cardiovascular	15	3,02	0,65

Edema periférico	3	0,60	0,13
Insuficiencia cardiaca	2	0,40	0,09
Infarto de miocardio	2	0,40	0,09
Hipertensión	2	0,40	0,09
TEP	1	0,20	0,04
Infarto cerebrovascular	1	0,20	0,04
Paro cardíaco	1	0,20	0,04
Derrame cardíaco	1	0,20	0,04
Rotura aneurisma aorta	1	0,20	0,04
Angor	1	0,20	0,04
Pulmón	11	2,21	0,47
Neumonitis	5	1,01	0,22
Bronquiolitis obliterante	2	0,40	0,09
Broncoespasmo	1	0,20	0,04
Derrame pleural sin IC	1	0,20	0,04
Fibrosis pulmonar empeorada	1	0,20	0,04
Fibrosis pulmonar	1	0,20	0,04
Endocrino	4	0,80	0,17
Hipotiroidismo	2	0,40	0,09
Hipertiroidismo	1	0,20	0,04
Hiperparatiroidismo	1	0,20	0,04
Otros	44	8,85	1,90
Artritis Reumatoide empeorada	4	0,80	0,17
Lupus-like	6	1,21	0,26
Fractura patológica	9	1,81	0,39
Necrosis aséptica ósea	2	0,40	0,09
Discitis no infecciosa	1	0,20	0,04
Rotura tendinosa	1	0,20	0,04
Esclerosis Múltiple	1	0,20	0,04
Mielopatía cervical compresiva	1	0,20	0,04
Dolor renal	1	0,20	0,04
Función renal alterada	1	0,20	0,04
Insuficiencia renal aguda	1	0,20	0,04
Amiloidosis	1	0,20	0,04
Nivel de fármaco disminuido	1	0,20	0,04
Trastorno menstruación	1	0,20	0,04
Úlcera corneal	1	0,20	0,04
Ptosis palpebral	1	0,20	0,04
Convulsión	1	0,20	0,04
Histeria	1	0,20	0,04
Piscosis	1	0,20	0,04
Cefalea	1	0,20	0,04
Fiebre	3	0,60	0,13
Shock anafiláctico	1	0,20	0,04

Síncope	1	0,20	0,04
Muerte de causa desconocida	2	0,40	0,09
Total	497	100	20,95

Las tablas 4 y 5 muestran las localizaciones y gérmenes implicados en las infecciones, respectivamente.

La tabla 6 muestra los 238 tipos de síntomas y signos aparecidos en las 141 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 240 horas ($P_{25-75}=0-0$).

Tabla 4. Infecciones comunicadas en BIOBADASER por localización y frecuencia.

Localización	n	%
Vías respiratorias bajas	45	21,53
Piel y tegumentos	41	19,62
Vías respiratorias altas	29	13,88
Sistema urinario	17	8,13
Articulación	12	5,74
Sepsis	9	4,31
Infección sistémica	7	3,35
Flemón dentario	7	3,35
Gastrointestinal	7	3,35
Ganglionar	5	2,39
Senos paranasales	4	1,91
Hepatoesplénica	4	1,91
Pleura	3	1,44
Hueso	3	1,44
Bursa periarticular	3	1,44

Localización	n	%
SNC	2	0,96
Genital	2	0,96
Protesis articular	2	0,96
Endocarditis	2	0,96
Ocular	2	0,96
Musculo	1	0,48
Bacteriemia autolimitada	1	0,48
Peritoneo	1	0,48
	209	100

Tabla 5. Infecciones comunicadas en BIOBADASER por germen y frecuencia.

Germen	n	%
Bacteriana inespecífica	32	15,31
Tuberculosis	25	11,96
Virus Herpes Zoster	22	10,53
Estafilococo aureus	13	6,22
Escherichia Coli	6	2,87
Salmonella	5	2,39
Bacilos gramnegativos	4	1,91
Pseudomona aeruginosa	3	1,44
Herpes simplex	3	1,44
H influenzae	3	1,44
Candida	3	1,44
Staph epidermidis	3	1,44
Neumococo	3	1,44
Virica inespecifica	2	0,96
Estreptococo spp	2	0,96
Virus Epstein Barr	1	0,48
Pseudomonas putrida	1	0,48
Micobacteria	1	0,48
Citomegalovirus	1	0,48
Polimicrobiano	1	0,48
Str bovis	1	0,48
Virus Hepatitis B	1	0,48
Brucella	1	0,48

Legionella	1	0,48
Dermatomicosis	1	0,48
Virus Hepatitis C	1	0,48
Sífilis	1	0,48
Listeria Monocytogenes	1	0,48
No definido	67	32,06
	209	100

Tabla 6. Síntomas aparecidos durante las reacciones infusionales, por orden de frecuencia de aparición.

Síntoma/Signo	n	% del total de síntomas
Erupción	75	31,51
Disnea	30	12,61
Prurito	15	6,30
Hipotensión	14	5,88
Dolor torácico	14	5,88
Fiebre	11	4,62
Hipertensión	10	4,20
Edema facial	9	3,78
Mareo	9	3,78
Nauseas	7	2,94
Cefalea	6	2,52
Edema bucal	6	2,52
Mialgia	5	2,10
Broncoespasmo	4	1,68
Dolor abdominal	4	1,68
Tos	4	1,68
Parestesias	3	1,26
Conjuntivitis	2	0,84
Síncope	2	0,84
Dispepsia	2	0,84
Acidosis respiratoria	1	0,42
Astenia	1	0,42
Diplopia	1	0,42
Edema generalizado	1	0,42
Malestar general	1	0,42
Taquicardia supraventricular	1	0,42
Total signos distintos	238	100

Se han registrado en total 24 fallecimientos de pacientes. La causa de la muerte

fue infecciosa en 15 casos: 3 casos de tuberculosis (1 diseminada, 1 de vías respiratorias altas y 1 de vías respiratorias bajas), 6 casos de sepsis (pseudomonas, estafilococo aureus, polimicrobiana y tres no identificadas), 4 neumonías (3 por gérmenes no identificados y una por Pseudomonas aeruginosa), 1 caso de absceso a nivel cerebral por germen no identificado y 1 caso de endocarditis por Estafilococo epidermidis. En el caso de tuberculosis diseminada la muerte sobrevino por fallo hepático secundario a isoniacida. El caso de sepsis polimicrobiana presentaba también un absceso hepático polimicrobiano (E. coli, Klebsiella oxytoca, Bacteroides fragilis, Enterococcus avium). Uno de los casos de neumonía por germen no identificado presentaba también pancitopenia. En 3 casos la causa de fallecimiento fue el fallo pulmonar: 1 bronquiolitis obliterante en el seno de AR, 1 neumonitis intersticial aguda en un caso de esclerosis sistémica, y 1 muerte por progresión de fibrosis pulmonar en paciente AR. Otras causas de muerte registradas fueron: complicaciones cardiovasculares (en 3 casos: paro cardíaco, derrame cardíaco y rotura aneurisma de aorta), amiloidosis (1 caso) y en 2 ocasiones la causa de la muerte no pudo ser identificada. Estaban bajo terapia con Etanercept dos pacientes, cuyas causas de muerte fueron neumonía por Pseudomonas y sepsis de origen intestinal, respectivamente. Ninguno de los fallecidos estaba en tratamiento con anakinra.

En los casos en tratamiento con anakinra, se registraron 3 acontecimientos adversos (2 AR empeorada y una erupción) que determinaron la suspensión del fármaco. Estos acontecimientos adversos aparecieron antes de los 20 días desde el inicio de tratamiento (a los 13, 15 y 19 días, respectivamente).

En cuanto a los tratamientos concomitantes y comorbilidad de los pacientes que presentaron acontecimientos adversos, las tablas 7 y 8 muestran, respectivamente, los fármacos que utilizaban al menos dos pacientes y la comorbilidad que presentaron los pacientes con acontecimientos adversos.

Tabla 7. Medicación inmunomoduladora/inmunosupresora concomitante en pacientes con acontecimientos adversos por terapias biológicas.

Fármaco	n	%
---------	---	---

Metotrexate	321	64,59
Corticoides	321	64,59
AINEs	211	56,4
Leflunomida	49	15,96
Azatioprina	6	1,96
Cloroquina	5	1,63
Ciclosporina	3	0,98
Salazopyrina	2	0,65
Oro	1	0,33

Tabla 8. Comorbilidades más frecuentes comunicadas en pacientes con acontecimientos adversos por terapias biológicas.

Comorbilidad	n	%
HTA	78	15,69
Osteoporosis	58	11,67
Diabetes	28	5,63
EPOC	19	3,82
Dislipemia	16	3,22
Cardiopatía isquémica	16	3,22

Han participado en BIOBADASER los siguientes centros: CIUDAD SANITARIA VALL D'HEBRON, HOSPITAL GREGORIO MARAÑON, HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO DE ALICANTE, HOSPITAL CLINICO UNIVERSITARIO DE SANTIAGO, HOSPITAL UNIVERSITARIO MARQUES DE VALDECILLA, HOSPITAL DE GUIPUZCOA, HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LA PRINCESA, HOSPITAL LA PAZ, HOSPITAL CLINICO UNIVERSITARIO SAN CARLOS, HOSPITAL GENERAL CARLOS HAYA, HOSPITAL VIRGEN DE LA ARRIXACA, HOSPITAL 12 DE OCTUBRE, IMAS. HOSP. DE L'ESPERANÇA Y HOSP. DEL MAR, HOSPITAL CLINIC I PROVINCIAL, HOSPITAL UNIVERSITARIO DE VALME, HOSPITAL UNIVERSITARIO MIGUEL SERVET, HOSPITAL GENERAL SAN JORGE, HOSPITAL DE GRAN CANARIA DR. NEGRIN, HOSPITAL DE BELLVITGE PRINCEPS D'ESPANYA, HOSPITAL JUAN CANALEJO, HOSPITAL VIRGEN DE LAS NIEVES, CLINICA PUERTA DE HIERRO, HOSPITAL TXAGORRITZU, COMPLEJO HOSPITALARIO DE OURENSE, HOSPITAL DE NAVARRA, HOSPITAL VIRGEN BLANCA, HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO DE ELCHE, HOSPITAL MUTUA TERRASSA, HOSPITAL SEVERO OCHOA, HOSPITAL COMARCAL SIERRALLANA, INSTITUTO PROVINCIAL DE REHABILITACION (IPR), CONSORCI HOSPITALARI DEL PARC TAULI, HOSPITAL GENERAL DE TERUEL OBISPO POLANCO, HOSPITAL INFANTIL LA PAZ, HOSPITAL VIRGEN DE LA LUZ, HOSPITAL SON DURETA, HOSPITAL UNIVERSITARI GERMANS TRIAS I PUJOL, HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO DE GUADALAJARA, COMPLEJO HOSPITALARIO SAN MILLAN-SAN PEDRO, HOSPITAL NUESTRA SEÑORA DEL PRADO, HOSPITAL GENERAL DE ELDA, HOSPITAL DEL BIERZO, HOSPITAL DE BASURTO, HOSPITAL XERAL-CALDE, HOSPITAL MILITAR UNIVERSITARIO GOMEZ ULLA, HOSPITAL GENERAL DE SEGOVIA, HOSPITAL NUESTRA SEÑORA DE SONSOLES, HOSPITAL REINA SOFIA, HOSPITAL DE MATARÓ, HOSPITAL SANT JAUME DE CALELLA, HOSPITAL DE TORTOSA, HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN MACARENA, CLINICA NUESTRA SRA. DE LA CONCEPCION, HOSPITAL SAN JUAN DE ALICANTE, FUNDACIÓN HOSPITAL SON LLÀTZER, HOSPITAL GENERAL DE ONTENIENTE, HOSPITAL DE LA SANTA CREU I SANT PAU, HOSPITAL GENERAL DE MERIDA, HOSPITAL DE MENDARO, HOSPITAL DEL INSALUD CEUTA, CENTRE HOSPITALARI MANRESA, HOSPITAL DE FIGUERES, HOSPITAL UNIVERSITARIO DE GETAFE, HOSPITAL GENERAL DE GRANOLLERS, HOSPITAL INTERNACIONAL MEDIMAR, HOSPITAL GENERAL DE CASTELLON, HOSPITAL DE VILADECANS, HOSPITAL ARNAU DE VILANOVA, HOSPITAL DE L'ESPERIT SANT, HOSPITAL GENERAL DE MANRESA, HOSPITAL GENERAL DE REQUENA, HOSPITAL GENERAL DE VIC, HOSPITAL DE SALAMANCA, HOSPITAL COMARCAL DE LAREDO, HOSPITAL COMARCAL DE MONFORTE, HOSPITAL DE SAN RAFAEL, HOSPITAL DE SANT PAU I SANTA TECLA.

Nota:

Desde Octubre 2002 BIOBADASER es accesible en la red para todos los centros participantes y de nueva entrada. En la pagina <http://biobadaser.ser.es> están disponibles los informes semestrales, y con la clave hospitalaria solicitada a proyectos@ser.es se pueden registrar nuevos pacientes e introducir acontecimientos adversos.

Los informes se realizan a partir de los datos existentes en la base de datos en la fecha especificada en el informe. En algunos casos, acontecimientos ocurridos antes de la fecha del informe no se reflejan por la falta de actualización de los datos. También pueden existir diferencias entre informes sucesivos, a medida que se corrijan algunos datos.

Corrección errores en el Informe de Julio de 2002, referente a las causas de fallecimiento:

Se han registrado en total 19 fallecimientos de pacientes. La causa de la muerte fue infecciosa en 13 casos: 2 tuberculosis (1 diseminada y 1 de vías respiratorias bajas), 5 sepsis (pseudomonas, estafilococo aureus, polimicrobiana y 2 no identificadas), 4 neumonías (1 por *Pseudomonas aeruginosa* y 3 por germen no identificado), 1 absceso a nivel cerebral por germen no identificado y 1 caso de endocarditis por estafilococo epidermidis. En el caso de tuberculosis diseminada la muerte sobrevino por fallo hepático secundario a isoniacida. El caso de sepsis polimicrobiana presentaba también un absceso hepático polimicrobiano (*E. coli*, *Klebsiella oxytoca*, *Bacteroides fragilis*, *Enterococcus avium*). Uno de los casos de neumonía por germen no identificado presentaba también pancitopenia. En 3 casos la causa de fallecimiento fue el fallo pulmonar: 1 bronquiolitis obliterante en el seno de AR, 1 neumonitis intersticial aguda en un caso de esclerosis sistémica, y 1 muerte por progresión de fibrosis pulmonar en paciente AR. Los 3 casos restantes fueron: 1 parada cardiorrespiratoria atendida en domicilio, 1 caso de muerte por causa desconocida probable amiloidosis) y 1 caso con fiebre alta de curso crónico, con derrame pleural bilateral y aneurisma gigante de aorta. Estaban bajo terapia con Etanercept dos pacientes, cuyas causas de muerte fueron neumonía por *Pseudomonas* y sepsis de origen intestinal, respectivamente.