



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

Sociedad Española de Reumatología y Agencia de Medicamentos y Productos Sanitarios

INFORME DICIEMBRE 2006

BIOBADASER: INFORME 01/12/2006

A fecha 1 de diciembre de 2006 se registran 7,835 pacientes en BIOBADASER, procedentes de 100 centros (ver lista al final), con un total de 9,543 ciclos de tratamientos (1,383 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 (140 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,

Descripción de los pacientes registrados

El 64% de los pacientes registrados son mujeres (n = 5,010), 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 1,2% (n = 90),

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	4,843	61,81	Espondilitis Anquilosante Juvenil	10	0,13
Espondilitis Anquilosante	1,082	13,81	Síndrome SAPHO	10	0,13
Artritis o Spa Psoriásica	993	12,67	Uveítis sin enfermedad reumática	10	0,13
Espondiloartropatía Indiferenciada	279	3,56	Lupus Eritematoso Sistémico	8	0,1
Artritis Idiopática Juvenil	230	2,94	Esclerodermia	6	0,08
Artritis Enteropática	100	1,28	Policondritis Recidivante	6	0,08
Poliartritis Crónica Seronegativa	53	0,68	Sarcoidosis	6	0,08
Enfermedad de Behçet	46	0,59	Síndrome de Sjögren primario	4	0,05
Enfermedad de Still	29	0,37	Pioderma Gangrenoso	3	0,04
Oligoartritis Crónica Seronegativa	24	0,31	Enfermedad de Muckle-Wells	2	0,03
<i>Overlap</i>	22	0,28	Síndrome de Felty	2	0,03
Vasculitis	21	0,27	Epidermiolisis Bullosa	1	0,01
Artritis Reactiva	16	0,2	Fascitis Eosinofílica	1	0,01
Espondiloartropatía Juvenil Indiferenciada	14	0,18	Total	7,835	100
Polimiositis / Dermatomiositis	14	0,18			

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

La frecuencia de utilización de los agentes biológicos registrados hasta el momento aparece en la tabla 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,

Tabla 2, Agentes biológicos de los pacientes registrados en BIOBADASER, por orden de frecuencia,

Biológicos	n	%
Infliximab	4,931	51,67
Etanercept	3,041	31,87
Adalimumab	1,418	14,86
Anakinra	120	1,26
Rituximab	33	0,35
Total	9,543	100

Supervivencia del fármaco

Se han registrado 2,833 interrupciones del tratamiento (30%), en la mayoría de las ocasiones como resultado de un acontecimiento adverso (n=1,221, 43%), seguido de ineficacia (n=1,209, 43%), En 397 casos (14%) el motivo de interrupción fue distinto: pérdida del paciente (221), remisión (53) y embarazo o deseo gestacional (44), entre otros, En 1,383 casos (49% de las interrupciones del tratamiento) 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 2,6 años \pm 1,8 (mediana: 2,4; P₂₅₋₇₅: 1,1-3,8), 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 59% [57-61], Hasta 828 pacientes (11% del total) han estado en tratamiento durante más de 5 años, la gran mayoría con etanercept (n=134) o infliximab (n=692),

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

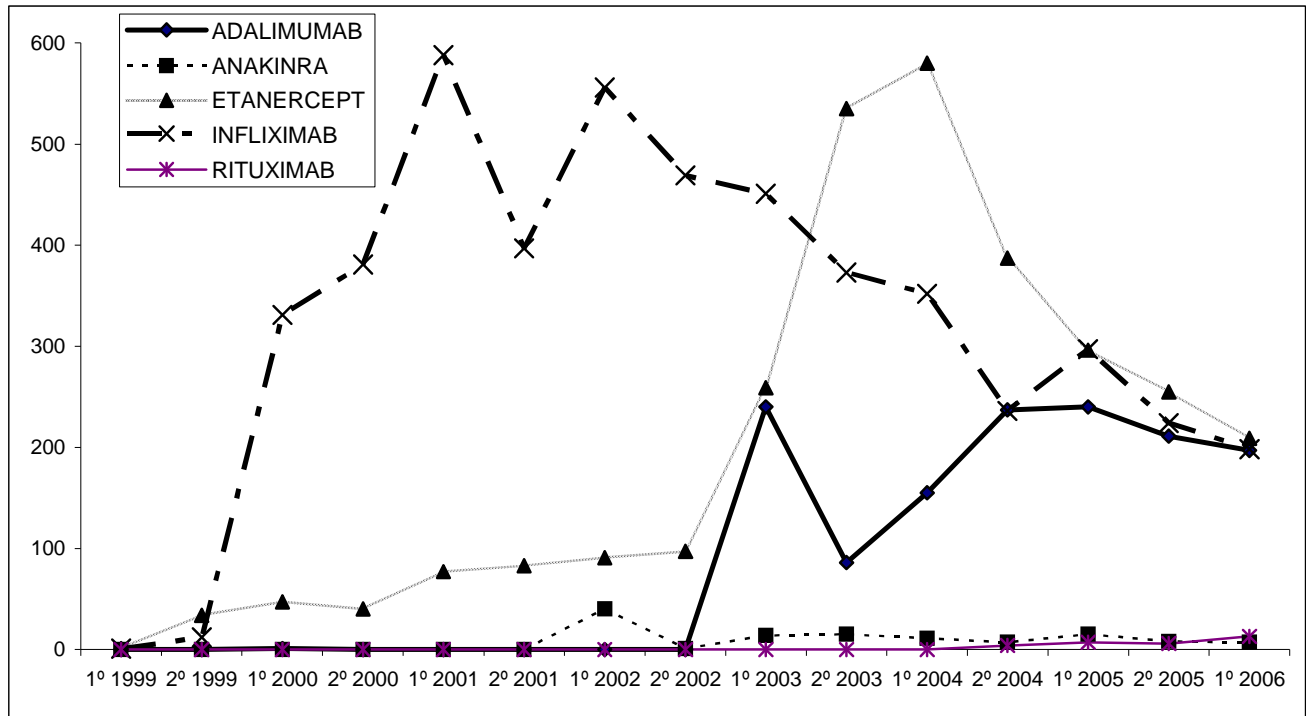
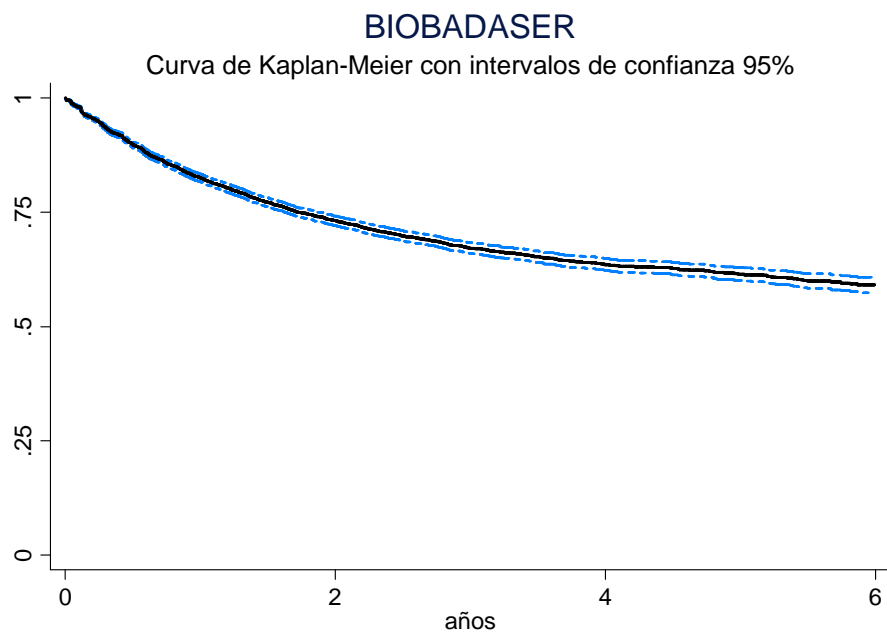


Figura 2, Curva de supervivencia de las terapias biológicas,



La supervivencia del fármaco es mejor para etanercept y adalimumab que para infliximab, siendo las diferencias entre ellos, estadísticamente significativas, La supervivencia de anakinra es peor que la de los otros biológicos (p log-rank <0,001) (ver Figura 3), La supervivencia del fármaco es menor en mujeres que en hombres, con una supervivencia del fármaco a seis años de 57% y 63%, respectivamente (p log-rank<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 y la artritis psoriásica con respecto a la artritis reumatoide (p log-rank<0,001) (ver Figura 4),

Cambios entre agentes biológicos

Se han registrado 1,383 pacientes (18%) 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 3, Los fármacos más frecuentemente indicados como primer biológico han sido el infliximab (n=4,700), el etanercept (n=2,091) y el adalimumab (n=982), 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,

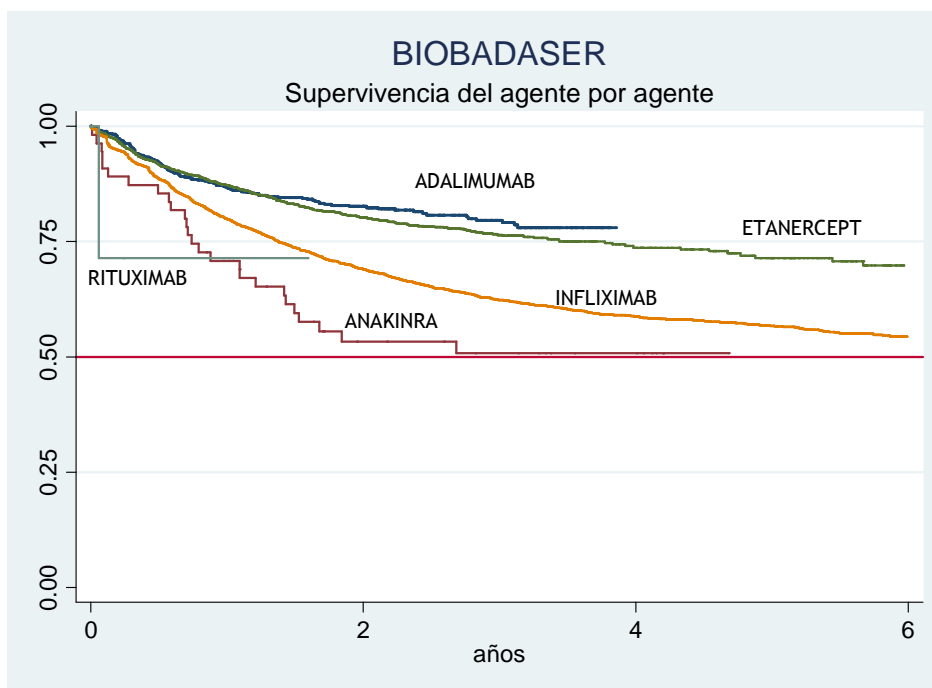
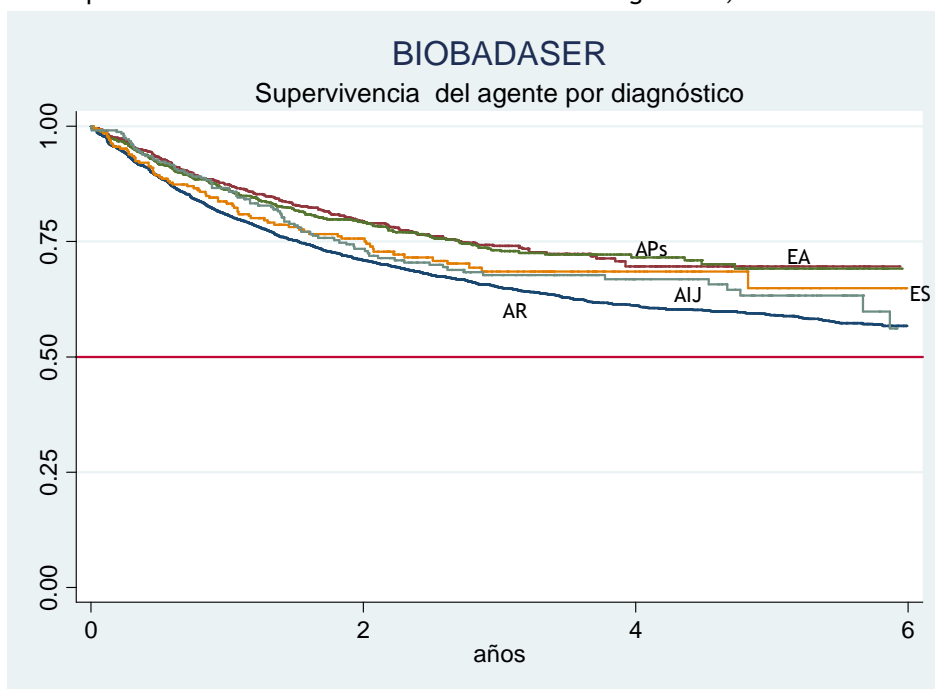


Figura 4, Curva de supervivencia del tratamiento en función del diagnóstico,



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

Tabla 3, Cambios entre agentes biológicos en BIOBADASER, por orden de frecuencia,

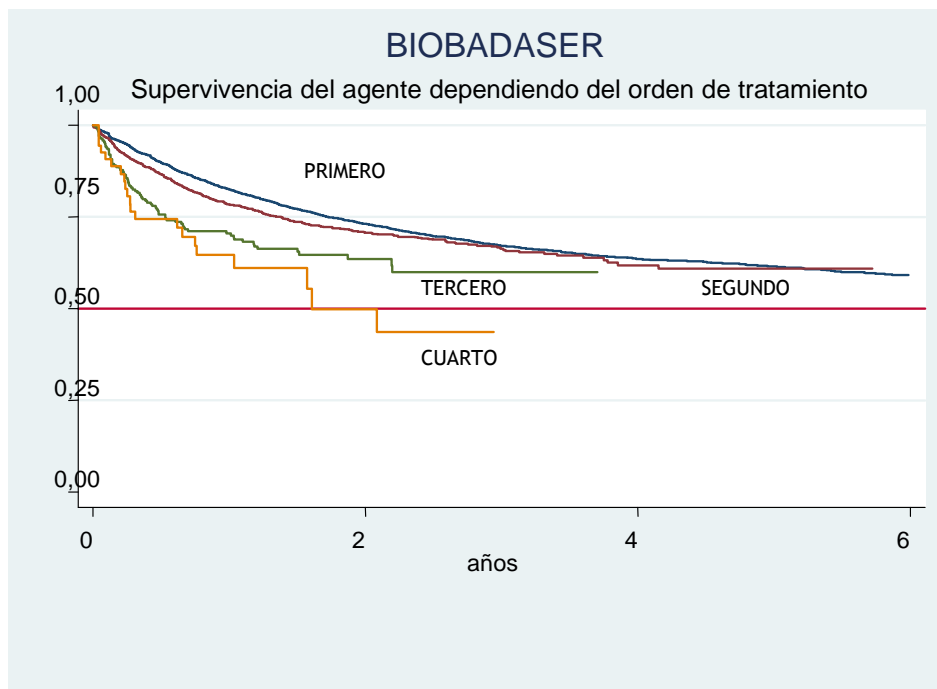
Cambios entre agentes	Total pacientes	% pacientes
Solo un agente utilizado		
Infliximab	3,731	47,62
Etanercept	1,828	23,33
Adalimumab	889	11,35
Anakinra	40	0,51
Rituximab	7	0,09
Dos agentes		
Infliximab Etanercept	636	8,12
Infliximab Adalimumab	143	1,83
Etanercept Adalimumab	102	1,30
Etanercept Infliximab	70	0,89
Adalimumab Etanercept	57	0,73
Adalimumab Infliximab	18	0,23
Etanercept Etanercept *	17	0,22
Infliximab Infliximab *	10	0,13
Etanercept Anakinra	9	0,11
Infliximab Rituximab	7	0,09
Anakinra Etanercept	6	0,08
Infliximab Anakinra	5	0,06
Adalimumab Adalimumab *	4	0,05
Anakinra Adalimumab	4	0,05
Anakinra Infliximab	2	0,03
Etanercept Etanercept*	2	0,03
Adalimumab Etanercept	1	0,01
Adalimumab Infliximab	1	0,01
Adalimumab Anakinra	1	0,01
Etanercept Adalimumab	1	0,01
Etanercept Infliximab	1	0,01
Infliximab Etanercept	1	0,01

Cambios entre agentes	Total	
	pacientes	% pacientes
Tres agentes		
Infliximab Etanercept Adalimumab	69	0,88
Infliximab Adalimumab Etanercept	21	0,27
Etanercept Infliximab Adalimumab	20	0,26
Etanercept Adalimumab Infliximab	9	0,11
Infliximab Etanercept Infliximab	9	0,11
Adalimumab Etanercept Infliximab	8	0,10
Infliximab Etanercept Anakinra	7	0,09
Infliximab Etanercept Etanercept	7	0,09
Etanercept Adalimumab Etanercept	6	0,08
Etanercept Infliximab Etanercept	4	0,05
Infliximab Infliximab Etanercept *	4	0,05
Anakinra Infliximab Etanercept	3	0,04
Infliximab Anakinra Etanercept	3	0,04
Infliximab Anakinra Rituximab	3	0,04
Infliximab Infliximab Adalimumab *	3	0,04
Etanercept Adalimumab Anakinra	2	0,03
Infliximab Adalimumab Anakinra	2	0,03
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 Etanercept *	1	0,01
Etanercept Etanercept Infliximab	1	0,01
Etanercept Infliximab Adalimumab	1	0,01
Etanercept Infliximab Anakinra	1	0,01
Etanercept Rituximab Rituximab *	1	0,01
Infliximab Etanercept Adalimumab	1	0,01
Infliximab Etanercept Adalimumab	1	0,01
Infliximab Etanercept Etanercept *	1	0,01
Infliximab Infliximab Infliximab *	1	0,01
Cuatro agentes o más		
Infliximab Etanercept Adalimumab Anakinra	6	0,08
Infliximab Etanercept Adalimumab Rituximab	4	0,05
Infliximab Etanercept Anakinra Adalimumab	3	0,04
Infliximab Etanercept Anakinra Etanercept	3	0,04
Etanercept Adalimumab Infliximab Etanercept	2	0,03
Etanercept Etanercept Etanercept Etanercept *	2	0,03
Infliximab Adalimumab Etanercept Rituximab	2	0,03
Infliximab Anakinra Etanercept Adalimumab	2	0,03
Infliximab Etanercept Adalimumab Infliximab	2	0,03
Infliximab Etanercept Anakinra Etanercept Adalimumab	2	0,03
Adalimumab Etanercept Infliximab Anakinra	1	0,01
Etanercept Adalimumab Anakinra Infliximab	1	0,01
Etanercept Adalimumab Infliximab Anakinra	1	0,01
Etanercept Etanercept Adalimumab Infliximab *	1	0,01
Etanercept Etanercept Etanercept Adalimumab Infliximab *	1	0,01
Etanercept Infliximab Adalimumab Anakinra	1	0,01
Etanercept Infliximab Adalimumab Anakinra Rituximab	1	0,01
Etanercept Infliximab Adalimumab Infliximab Etanercept	1	0,01
Etanercept Infliximab Anakinra Anakinra	1	0,01
Etanercept Infliximab Anakinra Etanercept Adalimumab Etanercept	1	0,01
Infliximab Adalimumab Anakinra Etanercept	1	0,01
Infliximab Adalimumab Anakinra Rituximab	1	0,01
Infliximab Anakinra Etanercept Rituximab	1	0,01
Infliximab Etanercept Adalimumab Anakinra Rituximab	1	0,01
Infliximab Etanercept Anakinra Adalimumab Etanercept	1	0,01
Infliximab Etanercept Etanercept Etanercept Rituximab *	1	0,01
Infliximab Etanercept Infliximab Adalimumab	1	0,01
Infliximab Etanercept Infliximab Etanercept	1	0,01
Infliximab Etanercept Infliximab Etanercept Rituximab	1	0,01
Infliximab Etanercept Infliximab Rituximab Adalimumab	1	0,01
Infliximab Infliximab Etanercept Anakinra Rituximab *	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 78% y del tercero 71% (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 4), Infliximab se suspende por ineficacia con más frecuencia en el segundo (42%) que en el primer tratamiento (39%), principalmente porque cuando es primer tratamiento se suspende más por acontecimiento adverso (46%) aunque la diferencia no es significativa ($p = 0,525$), La concordancia entre los motivos de suspensión del primer y del segundo tratamiento, independientemente del fármaco, es baja ($\kappa = 0,26$), como se puede observar en la tabla 5, En el 43% de los casos, la causa de suspensión del primer fármaco no es la misma que la de suspensión del segundo,

Tabla 4, Motivos de suspensión del tratamiento,

a, Primer tratamiento

Agente	Motivo de suspensión			Total
	Acontecimiento adverso (%)	Ineficacia (%)	Otro (%)	
Etanercept	175 (41)	188 (45)	58 (14)	421
Infliximab	805 (46)	684 (39)	254 (15)	1743
Total	980 (45)	872 (40)	312 (15)	2164

 $p = 0,122$

b, Segundo tratamiento

Agente	Motivo de suspensión			Total
	Acontecimiento adverso (%)	Ineficacia (%)	Otro (%)	
Etanercept	82 (38)	113 (53)	20 (9)	215
Infliximab	32 (40)	34 (42)	14 (18)	80
Total	114 (38)	147 (50)	34 (12)	295

 $p = 0,098$
Tabla 5, 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
		Acontecimiento adverso	72 (19%)	46 (12%)
Ineficacia	60 (15%)	137 (35%)	14 (4%)	
Otros	15 (4%)	15 (4%)	13 (3%)	

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, para cada biológico,

En total sabemos que en al menos 6,897 tratamientos (72%), se realizó una investigación previa de tuberculosis (TB) latente con radiografía de tórax y Mantoux y que en otros 746 (8%) 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 6,154 (84%) de los tratamientos iniciados con posterioridad a dicha fecha (ver tabla 6),

En 295 (3%) casos apareció un patrón compatible con TB latente por radiografía de tórax, 7,114 no lo tendrían (75%) y no sabemos si lo tenían o no 2,134 (22%),

Comunicaron un Mantoux positivo (mayor o igual a 5 mm de induración) o un Booster positivo con Mantoux previo negativo 1,810 casos (en 233 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 1,982 (21%) ocasiones, Si tenemos en cuenta sólo el grupo de tratamientos en los que sabemos que se investigó una tuberculosis latente, supondría el 26% de los investigados, Se llevó a cabo quimioprofilaxis en 1,729 ocasiones (23%), Esto supone, el 80% de los casos con posible tuberculosis latente,

Tabla 6, Investigación de TB latente en los pacientes seguidos en BIOBADASER (n=9,543)

Número de tratamientos en los que se investigó TB latente	6,987	73% del total de pacientes 84% de los que comenzaron después de Feb 2002
Número de pacientes con Mantoux o re-test (+)	1,810	En 233 el Mantoux fue (-) y el re-test (+)
Numero de pacientes con Mantoux (-) y tórax sugerente de TB	151	
Numero de pacientes tratados de TB latente	1,729	97% de los pacientes que deberían haber sido tratados después de Febrero de 2002

Descripción de los acontecimientos adversos

Se han comunicado 3,009 acontecimientos adversos (AA) en 1,959 pacientes (25% de los pacientes; ver tabla 7), En 1,349 se comunicó sólo un AA, en 374 pacientes se comunicaron 2, en 109 pacientes 3 y en 181 pacientes 4 ó más, Al final del informe (tabla 14) aparece un listado con todos los acontecimientos adversos, La tabla 7 muestra los tipos de acontecimientos adversos más frecuentes codificados según MedDRA por el órgano o sistema (SOC) al que pertenezcan, El más frecuente fue la infección (n=1,071; 36%), seguido de las reacciones infusionales (n=725; 24%) y los trastornos de la piel y del tejido subcutáneos (n=235, 7,8%),

Se han comunicado 96 fallecimientos (3%) del total de AA y 769 (26%) AA graves, En 2,136 ocasiones (71%) el acontecimiento no resultó grave, pero el medico consideró que era relevante, Las muertes ocurrieron en su mayoría por infecciones (n=37, 39%) o por trastornos cardiacos (n=16, 17%), En la tabla 8 se muestran los motivos de fallecimiento y en la tabla 9 las características de los pacientes fallecidos durante el seguimiento en BIOBADASER,

Tabla 7, Acontecimientos adversos (AA) comunicados en BIOBADASER,

Acontecimientos Adversos por Grupo Sistémico (SOC en MedDRA)	n	% del total de AA
Infecciones e infestaciones	1,071	35,6%
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	725	24,1%
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	235	7,8%
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)	104	3,5%
Trastornos cardiacos	104	3,5%
Trastornos gastrointestinales	103	3,4%
Trastornos del sistema nervioso	100	3,3%
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	85	2,8%
Exploraciones complementarias	82	2,7%
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	78	2,6%
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	65	2,2%
Trastornos vasculares	62	2,1%
Trastornos renales y urinarios	34	1,1%
Trastornos oculares	31	1,0%
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	25	0,8%
Trastornos psiquiátricos	20	0,7%
Procedimientos médicos y quirúrgicos	19	0,6%
Trastornos hepatobiliares	19	0,6%
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	15	0,5%
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	9	0,3%
Trastornos endocrinos	8	0,3%
Trastornos del sistema inmunológico	7	0,2%
Trastornos del oído y del laberinto	5	0,2%
Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales	2	0,07%
Trastornos congénitos, familiares y genéticos	1	0,03%
Total	3,090	

Tabla 8, Motivos de fallecimiento (AA) comunicados en BIOBADASER,

Motivos fallecimiento por Grupo Sistémico (MedDRA)	n	% del total de AA
Infecciones e infestaciones	37	39%
Trastornos cardiacos	16	17%
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	11	11%
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)	9	9%
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	9	9%
Trastornos del sistema nervioso	4	4%
Trastornos gastrointestinales	3	3%
Trastornos vasculares	3	3%
Trastornos del sistema inmunológico	2	2%
Trastornos hepatobiliares	1	1%
Trastornos renales y urinarios	1	1%
Total	96	

Tabla 9, 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	13-mar-02
19	62	AR	Etanercept	18-ago-99	01-jun-02	Accidente cerebrovascular	01-jun-02
170	62	AR	Infliximab	25-jul-00	01-oct-00	Neumonía	01-oct-00
172	55	Espondiloartritis	Infliximab	05-nov-03	22-dic-03	Muerte	01-ene-04
180	57	AR con IRC en hemodiálisis	Etanercept Infliximab	20-jun-03 30-abr-02	20-jun-03 04-jun-03	Sepsis estafilocócica	02-jul-03
310	58	AR	Etanercept Infliximab	11-oct-99 14-ene-04	08-dic-03 14-abr-04	Accidente cerebrovascular	27-abr-04
353	69	AR	Infliximab	02-mar-00	01-sep-00	Isquemia periférica	02-nov-02
354	76	AR	Infliximab	28-mar-03	09 Jan 05	Insuficiencia respiratoria	09 Jan 05
385	62	AR	Infliximab	09-mar-01	17-abr-03	Infarto agudo de miocardio	31-may-03
394	46	A Ps	Infliximab	03-ene-00	20-oct-02	Sepsis por hongos	01-feb-03
409	64	AR	Infliximab	18-oct-00	22-oct-02	Carcinoma bronquial	01-abr-03
463	57	AR (Neumopatía intersticial leve)	Infliximab	19-jul-00	04-sep-00	Tuberculosis diseminada	01-oct-00
485	62	AR	Infliximab	13 Apr 00	14-mar-02	Neoplasia biliar	19 Dec 04
641	62	AR	Infliximab Etanercept	14-dic-01 13-feb-03	31-oct-02 23-ago-03	Paro cardíaco	01-mar-05
732	60	AR	Infliximab	02-mar-00	01 Aug 01	Insuficiencia respiratoria	18 Aug 01
773	53	AR (Prótesis, amiloidosis)	Infliximab	04-abr-00	18-jun-02	Endocarditis estafilocócica	11-may-02
789	82	AR	Infliximab	10-may-01	05-sep-01	Cáncer de mama	01-ene-04
930	51	AR	Infliximab	17-ene-02	12-jun-02	Sepsis	10-jul-02
967	66	AR	Infliximab	17-feb-00	01-jul-01	Sepsis estafilocócica	10-nov-01
1272	73	AR	Infliximab	08-mar-00	25-abr-03	Hemoptisis	19-ene-04
1347	68	AR	Anakinra Infliximab Etanercept	18-jul-03 19-feb-04 05-nov-04	12-feb-04 05-mar-04 26-nov-04	Shock séptico	08-sep-05
1475	67	AR	Infliximab	18-abr-01	19-dic-01	Parada cardíaca	23-dic-01
1672	65	AR	Infliximab	30-abr-02	03-may-04	Diverticulitis	13-may-04
1704	52	AR (Amiloidosis 2ª)	Infliximab	07-jun-00	25-ene-01	Sepsis por Pseudomonas	23-ene-01
2039	70	AR	Etanercept Infliximab	20-jun-03 25-may-04	30-jun-03 14-jul-04	Tuberculosis pulmonar	14-jul-04
2161	58	AR	Infliximab	15-mar-01	18-jul-01	Sepsis	01-jun-01
2208	59	AR	Infliximab Etanercept	29-mar-00 01-jul-03	01-jul-03 24-dic-03	Parada cardíaca	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	Infección pulmonar pseudomónica	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 congestiva	04-jun-04
2501	70	AR	Infliximab	04-may-01	15-jul-01	Neumonía	20-jul-01
2595	38	AR	Infliximab	05-dic-01	15-ene-02	Ruptura de aneurisma aórtico	01-feb-02
3088	54	AR	Infliximab Etanercept Adalimumab	13-jul-01 07-mar-05 18-jul-05	01-mar-05 01-jul-05 10 Dec 05	Sepsis estafilocócica	28-nov-05
3199	54	EA	Infliximab Infliximab	28-oct-03 02-jun-04	23-dic-03 01-jun-05	Muerte	15-jul-05
3261	72	Artritis psoriásica	Etanercept	23-jul-04	29-sep-06	Cirrosis alcohólica	13-oct-06
3271	63	AR	Infliximab	26-jun-00	13-feb-01	Parada cardíaca	21-sep-05

Paciente	edad	Diagnóstico	Biológico	Fecha inicio tto	Fecha fin tto	Causa fallecimiento	Fecha de fallecimiento
			Etanercept	16-may-02	21-sep-05		
3337	62	AR	Infliximab	07-mar-03	10-sep-04	Meningitis estafilocócica	10-oct-05
3362	67	AR	Infliximab	11-nov-03	23-jun-04	Cáncer de colon	01-jul-04
3402	61	Artritis psoriásica	Infliximab	03-mar-03	21-nov-04	Muerte	21-nov-04
3415	66	AR	Infliximab	28-ene-00	07-sep-01	Diverticulitis	06-may-04
			Etanercept	24-mar-04	12-abr-04		
3605	65	AR	Infliximab	12-jul-01	23-oct-01	Parada cardiaca	23-oct-01
3657	46	EA	Infliximab	03-jul-01	14-ago-01	Absceso hepático	21-sep-01
3717	77	AR	Infliximab	05-jun-01	23-jul-01	Tuberculosis diseminada	20-ago-01
3747	43	AR	Infliximab	04-dic-01	13-ene-03	Linfoma no hodgkiniano	04-mar-04
3794	56	AR	Infliximab	24-jul-01	08-may-02	Neumonía	16-jun-02
4068	36	EA	Infliximab	16-jul-01	19-nov-04	Accidente cerebrovascular	13-nov-04
4185	83	AR	Infliximab	04-ago-03	15-sep-03	Accidente cerebrovascular	15-sep-03
4286	73	AR	Infliximab	03-nov-03	01-jun-04	Fallo renal	01-may-05
			Etanercept	07-jul-04	01-feb-05		
4425	71	AR	Infliximab	18 Apr 01	09-jul-03	Carcinoma pancreático	08 Aug 05
			Adalimumab	15-oct-03	08 Aug 05		
4483	69	AR	Infliximab	17-jul-00	08-dic-00	Amiloidosis	04-dic-00
4525	78	AR	Etanercept	10-oct-02	18-mar-04	Sepsis	01-jun-04
4536	67	AR (Amiloidosis)	Infliximab	15-oct-02	16-ene-03	Infarto agudo de miocardio	20-ene-03
4584	55	AR (Neumopatía intersticial)	Infliximab	13-may-02	03-jul-02	Infección ósea	23-ene-03
4603	74	AR	Infliximab	24-ago-00	02-nov-01	Neumonía	13-mar-02
4674	54	AR	Infliximab	24-may-02	04-may-03	Neumonía por legionella	
4689	67	AR (Amiloidosis, IR terminal)	Infliximab	09-nov-00	01-dic-00	Parada cardiaca	14-sep-04
			Etanercept	08-abr-02	06-may-02		
4715	69	AR (ANA+, nódulos)	Infliximab	31-oct-00	31-oct-00	Fallo cardiaco	31-oct-00
4873	68	AR	Infliximab	22-feb-01	12-sep-05	Obstrucción intestinal	12-sep-05
5161	76	AR	Infliximab	10-oct-01	18-ene-04	Muerte	18-ene-04
5274	70	AR	Etanercept	17-jun-03	06-feb-04	Muerte	06-feb-04
5342	71	AR	Etanercept	28-jun-04	29-jun-05	Artritis bacteriana	29-jun-05
5370	75	AR (SLAA intervenida)	Infliximab	29-may-00	01-abr-03	Infección del tracto respiratorio superior	18-mar-04
			Etanercept	01-may-03	18-mar-04		
5595	54	AR	Adalimumab	19 Apr 04	22 Dec 05	Neoplasia hepática maligna	10 Jan 06
5695	74	AR	Infliximab	02-ago-00	06-oct-00	Muerte	01-may-02
5726	69	AR (artroplastia de rodilla)	Infliximab	06-mar-00	27-ene-03	Endocarditis bacteriana	20-feb-03
5883	57	AR (Fibrosis pulmonar 2ª a AR)	Infliximab	27-feb-02	27-feb-02	Fibrosis pulmonar	27-feb-02
5889	63	AR	Infliximab	13-abr-00	01-abr-03	Infarto agudo de miocardio	08-abr-03
5898	81	AR	Infliximab	12-dic-00	09-feb-01	Ruptura de aneurisma aórtico	14-may-01
5899	66	AR	Infliximab	15-oct-01	14-feb-02	Tuberculosis pulmonar	01-mar-02
6027	64	AR	Infliximab	10-dic-02	20-jul-04	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	Tuberculosis pulmonar	15-mar-04
			Etanercept	17-oct-01	01-mar-04		
6643	70	AR	Infliximab	08-abr-02	12-sep-02	Muerte	12-sep-02
6679	60	Artritis psoriásica	Infliximab	26-nov-01	14-nov-05	Insuficiencia respiratoria aguda	12-feb-05
6797	62	AR	Infliximab	07-dic-00	14-sep-01	Carcinoma pancreático	10-sep-01
6913	73	AR (Seronegativa)	Infliximab	27-ago-01	08-oct-01	Neumonía	01-dic-01

Paciente	edad	Diagnóstico	Biológico	Fecha inicio tto	Fecha fin tto	Causa fallecimiento	Fecha de fallecimiento
7074	81	AR	Infliximab Etanercept Adalimumab	18-oct-02 22 Jan 04 29-jun-05	15-jul-03 28-jun-05 10 Aug 05	Muerte	10 Aug 05
7322	71	AR	Infliximab	02-may-01	18-dic-04	Hemorragia gastrointestinal alta	18-dic-04
7397	66	AR	Infliximab Etanercept	01-jun-01 06-may-02	02-abr-02 01-jul-03	Carcinoma in situ de piel	19-ago-03
7456	75	AR	Infliximab	27-feb-01	27-ene-04	Neumonía	13-nov-04
7753	44	Esclerodermia (Fibrosis pulmonar, RGE, miocarditis)	Infliximab	01-oct-01	18-oct-01	Shock anafiláctico	31-dic-01
7790	61	AR (IRC por amiloidosis; prótesis)	Infliximab	24-nov-00	24-nov-00	Absceso cerebral	01-dic-00
7978	70	AR (Amiloidosis, IR terminal, hemodiálisis)	Etanercept	28-ene-04	25-abr-04	Muerte	25-abr-04
8512	71	AR	Infliximab	18-mar-03	25-may-03	Infarto agudo de miocardio	01-jun-03
8521	41	Artritis psoriásica	Infliximab Etanercept	29 Jan 01 22-oct-03	08-oct-03 11 Apr 05	Neumonía	06 Jan 06
9040	60	AR (Fibrosis pulmonar 2ª a AR)	Infliximab	20-nov-01	02-ene-02	Pericarditis	11-feb-02
9386	72	AR	Infliximab	20-sep-04	14-nov-05	Neumonía	14-nov-05
9467	31	Enfermedad de Still	Etanercept	10 Apr 04	24 Apr 04	Insuficiencia respiratoria	08-may-04
9901	59	AR	Adalimumab	07-abr-03	28-oct-03	Neumonitis	28-oct-03
10151	76	AR	Infliximab	24 Jan 01	31-oct-01	Infarto agudo de miocardio	07-oct-01
10658	73	EA	Infliximab Infliximab	19-dic-03 19-oct-04	01-feb-04 01-ene-05	Insuficiencia respiratoria	01-ene-05
11838	65	AR	Infliximab	28 Dec 00	28-feb-06	Meningitis	28-feb-06
12382	84	AR	Adalimumab	10-oct-05	12 Jan 06	Parada cardíaca	12 Jan 06
13165	67	AR	Infliximab Etanercept	21-may-04 07-nov-05	21-may-04 07-nov-05	Infección del tracto respiratorio inferior	10-nov-05
14630	77	AR	Infliximab	03 Dec 03	29-may-04	Parada cardíaca	14-may-05

Abreviaturas: AR, artritis reumatoide; EA, espondilitis anquilosante,

Descripción de las infecciones

Se comunicaron 1,071 infecciones relevantes en 817 pacientes (132 pacientes con 2 infecciones y 48 pacientes con 3 ó más infecciones),

En las tablas 10 y 11 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%: 0,7-22,6), no concluyente,

Tabla 10, Infecciones comunicadas en BIOBADASER, por localización y frecuencia,

Localización	n	%
Piel	235	21,9
Vías respiratorias altas	195	18,2
Neumonía	110	10,3
ITU	76	7,1
Bronquitis	68	6,3
TBC	60	5,6
No especificado	59	5,5
Artritis	44	4,1
GEA	33	3,1
Estomatitis	22	2,1
Pielonefritis	21	2,0
Flemón dentario	20	1,9
Sepsis sin foco	19	1,8
Genitales	15	1,4
Senos paranasales	13	1,2
Hueso	12	1,1
Intraabdominal	12	1,1
Oídos	9	0,8
Otros	8	0,7
Músculo	7	0,7
Prótesis articular	7	0,7
Meningitis	6	0,6
Endocarditis	5	0,5
Hepatitis	5	0,5
Ocular	4	0,4
Absceso cerebral	2	0,2
Brucelosis	2	0,2
Dengue	1	0,1
Mononucleosis infecciosa	1	0,1
	1,071	

Tabla 11, Infecciones comunicadas en BIOBADASER por germen y frecuencia,

Germen	n	%
Bacterias		
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	59	5,5
<i>Staphylococcus aureus</i>	56	5,2
<i>Escherichia coli</i>	38	3,5
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	12	1,1
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	12	1,1
<i>Salmonella spp</i>	11	1,0
<i>Streptococcus spp</i>	9	0,8
<i>Legionella spp</i>	6	0,6
Neumococo	6	0,6
<i>Haemophilus influenzae</i>	5	0,5
<i>Proteus mirabilis</i>	5	0,5
<i>Listeria monocytogenes</i>	3	0,3
<i>Klebsiella Pneumoniae</i>	3	0,3
<i>Brucella spp</i>	2	0,2
<i>Streptococcus bovis</i>	2	0,2
<i>Streptococcus agalactie</i>	2	0,2
<i>Streptococcus pyogenes</i>	2	0,2
<i>Serratia marcescens</i>	2	0,2
Micobacteria atípica	1	0,1
<i>Pseudomonas putrida</i>	1	0,1
<i>Clostridium difficile</i>	1	0,1
<i>Citrobacter freundii</i>	1	0,1
<i>Morganella morgagni</i>	1	0,1
<i>Yersinia enterocolitica</i>	1	0,1
<i>Neisseria meningitidis</i>	1	0,1
Estafilococo coagulasa negativo	1	0,1
Virus		
Herpes zóster	95	8,9
Herpes simple	26	2,4
Citomegalovirus	6	0,6
Hepatitis C	3	0,3
Hepatitis B	2	0,2
Epstein Barr	1	0,1
Papiloma virus	1	0,1
Poxvirus	1	0,1
Virus influenzae A	1	0,1
Dengue	1	0,1
Hongos		
Candida	21	2,0
<i>Aspergillus fumigatus</i>	4	0,4
Parásitos		
<i>Leishmania spp</i>	2	0,2
No especificado	664	62,0
	1,071	

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 12), Se han detectado 20 casos de tuberculosis nuevos desde el inicio de la normativa de investigación y profilaxis, 13 con infliximab, 5 con adalimumab y 2 con etanercept, En 13 de los 20 casos la TB se detectó en un plazo de menos de seis meses tras el inicio del tratamiento, En 19 casos se había realizado la investigación completa (Rx tórax, Mantoux y Booster), mientras que 10 casos no se había pedido Booster ante un Mantoux negativo y en cuatro casos se puso tratamiento a pesar de Mantoux positivo, Sólo tres casos habían recibido quimioprofilaxis con isoniazida, La tabla muestra la tasa relativa de incidencia con respecto a la población control antes y después de la

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,

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 12, 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 88 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	9396	44	468 (348-629)	19 (11-32)	5 (1-45)
Después del 1er trimestre 2002	11733	20	170 (110-264)	7 (4-13)	2 (0,5-17)

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

Trastornos cardiacos

Se han registrado 27 casos de infarto agudo de miocardio, 10 casos en el grupo de 50-60 años, 8 casos en el grupo de 60-70 años, 5 en el grupo de 70-80 años y 1 caso en mayores de 80 años, el resto en menores de 50 años, La tasa de incidencia de insuficiencia cardiaca por 100,000 pacientes año es de 123, Con insuficiencia cardiaca congestiva han aparecido 26 pacientes registrados en BIOBADASER, La tasa de incidencia de insuficiencia cardiaca por 100,000 pacientes año es de 113, Comparada con la de EMECAR, se encuentra una disminución significativa del número de casos (tasa relativa de incidencia 0,16; IC 95%: 0,07-0,39),

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración,

En la tabla 16 se enumeran los 725 tipos de síntomas y signos aparecidos en la administración de lo tratamientos, En la tabla 13 aparecen según tratamiento empleado,

Tabla 13, Frecuencia de alteraciones relacionadas con la administración, según tratamiento,

Fármaco	n	% de alteraciones
Infliximab	587	81,0%
Adalimumab	66	9,1%
Etanercept	56	7,7%
Anakinra	15	2,1%
Rituximab	1	0,1%
	725	

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

Neoplasias

Se han registrado 104 neoplasias, catorce de las cuales eran benignas, y 9 de entre las malignas han causado el fallecimiento del paciente, Comparado con EMECAR, la tasa de incidencia de neoplasias malignas en artritis reumatoide en BIOBADASER es inferior: tasa relativa de incidencia 0,39 (IC 95%: 0,28-0,55), Menos concluyente es la comparación en cuanto a la tasa de linfomas: tasa relativa de incidencia 0,28 (IC 95%: 0,05-2,83),

Enfermedad desmielizante

Se han registrado 6 casos de enfermedad desmielinizante, 4 con infliximab (tasa de incidencia por 100,000 personas año: 32 [IC 95%: 12-84]) y 2 con etanercept (tasa de incidencia por 100,000 personas año: 32 [IC 95%: 8-128]), 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 58 casos, En 2 de los casos, el acontecimiento se consideró como grave, estando el paciente en un caso tomando leflunomida y sin isoniazida,

Tabla 14, Acontecimientos adversos,

Acontecimientos adversos por término preferente según MedDRA	n	% del total de AA
Infecciones e infestaciones	1.071	35,59
Infección del tracto respiratorio superior	173	5,75%
Herpes zoster	99	3,29%
Neumonía	63	2,09%
Infección del tracto urinario	50	1,66%
Celulitis	46	1,53%
Tuberculosis	36	1,20%
Bronquitis bacteriana	29	0,96%
Infección cutánea	29	0,96%
Bronquitis	27	0,90%
Herpes simple	21	0,70%
Infección de vías urinarias por escheria coli	21	0,70%
Tuberculosis pulmonar	20	0,66%
Absceso dental	18	0,60%
Gastroenteritis	17	0,56%
Neumonía bacteriana	16	0,53%
Artritis séptica estafilocócica	14	0,47%
Artritis infecciosa	12	0,40%
Absceso subcutáneo	11	0,37%
Pielonefritis bacteriana	11	0,37%
Bursitis infecciosa	10	0,33%
Osteomielitis	10	0,33%
Artritis bacteriana	9	0,30%
Bronquitis aguda	9	0,30%
Candidiasis oral	8	0,27%
Faringoamigdalitis	8	0,27%
Infección del tracto respiratorio inferior	8	0,27%
Infección postoperatoria	8	0,27%
Apendicitis	7	0,23%
Faringitis	7	0,23%
Gastroenteritis por salmonella	7	0,23%
Infección bacteriana urinaria	7	0,23%
Infección en el lugar del implante	7	0,23%
Sepsis	7	0,23%
Pielonefritis aguda	6	0,20%
Rinitis	6	0,20%
Sinusitis bacteriana	6	0,20%
Absceso perianal	5	0,17%
Diverticulitis	5	0,17%
Infección	5	0,17%

Acontecimientos adversos por término preferente según MedDRA	n	% del total de AA
Neumonía estafilocócica	5	0,17%
Neumonía por legionella	5	0,17%
Otitis media aguda	5	0,17%
Shock séptico	5	0,17%
Absceso estafilocócico	4	0,13%
Candidiasis vaginal	4	0,13%
Pielonefritis	4	0,13%
Sepsis estafilocócica	4	0,13%
Sinusitis	4	0,13%
Absceso	3	0,10%
Amigdalitis aguda	3	0,10%
Bacteriemia estreptocócica	3	0,10%
Hepatitis C	3	0,10%
Infección de oído	3	0,10%
Neumonía estreptocócica	3	0,10%
Neumonía lobar	3	0,10%
Neumonía viral	3	0,10%
Tonsilitis	3	0,10%
Tuberculosis de ganglios linfáticos	3	0,10%
Absceso de la pared abdominal	2	0,07%
Absceso en extremidad	2	0,07%
Absceso oral	2	0,07%
Amiloidosis secundaria	2	0,07%
Bronconeumonía	2	0,07%
Bronquiectasia	2	0,07%
Brucelosis	2	0,07%
Bursitis infecciosa estafilocócica	2	0,07%
Candidiasis cutánea	2	0,07%
Candidiasis faríngea	2	0,07%
Endocarditis	2	0,07%
Endocarditis bacteriana	2	0,07%
Foliculitis	2	0,07%
Gastroenteritis bacteriana	2	0,07%
Gastroenteritis por citomegalovirus	2	0,07%
Gastroenteritis viral	2	0,07%
Hepatitis B	2	0,07%
Herpes zoster oftálmico	2	0,07%
Infección cutánea por hongos	2	0,07%
Infección de herida	2	0,07%
Infección oral	2	0,07%
Infección por virus herpes	2	0,07%

Acontecimientos adversos por término preferente según MedDRA	n	% del total de AA
Infección vaginal	2	0,07%
Laringotraqueítis	2	0,07%
Leishmaniasis mucocutánea	2	0,07%
Meningitis	2	0,07%
Meningitis estafilocócica	2	0,07%
Nasofaringitis	2	0,07%
Neumonía por Aspergillus	2	0,07%
Onicomycosis	2	0,07%
Paroniquia	2	0,07%
Peritonitis bacteriana	2	0,07%
Quiste pilonidal	2	0,07%
Sepsis por escherichia	2	0,07%
Tuberculosis diseminada	2	0,07%
Tuberculosis gastrointestinal	2	0,07%
Varicela	2	0,07%
Absceso articular	1	0,03%
Absceso bacteriano	1	0,03%
Absceso cerebral	1	0,03%
Absceso de la glándula de Bartholin	1	0,03%
Absceso de una herida	1	0,03%
Absceso en psoas	1	0,03%
Absceso genital	1	0,03%
Absceso hepático	1	0,03%
Absceso mamario	1	0,03%
Absceso perineal	1	0,03%
Absceso pélvico	1	0,03%
Aspergilosis broncopulmonar	1	0,03%
Bacteriemia	1	0,03%
Bronquitis por hemophilus	1	0,03%
Bronquitis viral	1	0,03%
Candidiasis	1	0,03%
Candidiasis esofágica	1	0,03%
Candidiasis orofaríngea	1	0,03%
Condiloma acuminado	1	0,03%
Conjuntivitis viral	1	0,03%
Dengue	1	0,03%
Ectima	1	0,03%
Endocarditis estafilocócica	1	0,03%
Erisipela	1	0,03%
Faringitis bacteriana	1	0,03%
Fiebre escarlatina	1	0,03%

Acontecimientos adversos por término preferente según MedDRA	n	% del total de AA
Furúnculo	1	0,03%
Gastroenteritis por clostridium	1	0,03%
Gastroenteritis por yersinia	1	0,03%
Infección bacteriana de piel	1	0,03%
Infección bacteriana del tracto respiratorio	1	0,03%
Infección bacteriana del tracto respiratorio superior	1	0,03%
Infección corneal	1	0,03%
Infección de glándula sudorípara	1	0,03%
Infección dental	1	0,03%
Infección diseminada por citomegalovirus	1	0,03%
Infección estafilocócica de una herida	1	0,03%
Infección estreptocócica	1	0,03%
Infección periodontal	1	0,03%
Infección por Serratia	1	0,03%
Infección por estreptococo beta hemolítico	1	0,03%
Infección por hongos	1	0,03%
Infección por yersinia	1	0,03%
Infección pulmonar	1	0,03%
Infección pulmonar pseudomónica	1	0,03%
Infección relacionada al uso de catéter	1	0,03%
Infección vírica	1	0,03%
Infección vírica del tracto respiratorio alto	1	0,03%
Infección ósea	1	0,03%
Meningitis meningocócica	1	0,03%
Meningitis por listeria	1	0,03%
Meningitis vírica	1	0,03%
Mononucleosis infecciosa	1	0,03%
Neumonía herpética	1	0,03%
Neumonía necrosante	1	0,03%
Neumonía neumocócica	1	0,03%
Neumonía por hemophilus	1	0,03%
Otitis externa	1	0,03%
Salmonelosis	1	0,03%
Sepsis por Listeria	1	0,03%
Sepsis por Pseudomonas	1	0,03%
Sepsis por hongos	1	0,03%
Sepsis por salmonella	1	0,03%
Sinusitis crónica	1	0,03%
Traqueítis	1	0,03%
Tuberculosis hepática	1	0,03%
Vaginitis	1	0,03%

Acontecimientos adversos por término preferente según MedDRA	n	% del total de AA
Vulvovaginitis	1	0,03%
infección genital	1	0,03%
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	725	24,09
Reacción asociada a una infusión	560	18,61%
Reacción en la zona de inyección	47	1,56%
Empeoramiento de la enfermedad	27	0,90%
Pirexia	23	0,76%
Edema periférico	15	0,50%
Astenia	9	0,30%
Muerte	9	0,30%
Eritema en la zona de inyección	8	0,27%
Dolor	4	0,13%
Dolor torácico	3	0,10%
Enfermedad de tipo gripal	3	0,10%
Deterioro general del estado físico	2	0,07%
Erupción en la área de inyección	2	0,07%
Hernia	2	0,07%
Eritema en la zona de aplicación	1	0,03%
Eritema en la zona de infusión	1	0,03%
Escalofrío	1	0,03%
Hiperpirexia	1	0,03%
Induración de la zona de inyección	1	0,03%
Reacción en el lugar de infusión	1	0,03%
Reacción en la zona de punción	1	0,03%
Sensación de calor	1	0,03%
Sequedad de mucosa	1	0,03%
Síntoma general	1	0,03%
Xerosis	1	0,03%
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	235	7,81
Urticaria	103	3,42%
Dermatitis	20	0,66%
Psoriasis	15	0,50%
Liquen plano	13	0,43%
Alopecia	10	0,33%
Vasculitis cutánea	10	0,33%
Eritema multiforme	8	0,27%
Edema angioneurótico	7	0,23%
Ulceración mucocutánea	7	0,23%
Eritema	5	0,17%
Eritema nudoso	3	0,10%
Lupus eritematoso cutáneo	3	0,10%

Acontecimientos adversos por término preferente según MedDRA	n	% del total de AA
Pitiriasis	3	0,10%
Erupción medicamentosa	2	0,07%
Erupción papular	2	0,07%
Erupción psoriasiforme	2	0,07%
Úlcera de la piel	2	0,07%
Acné	1	0,03%
Alopecia areata	1	0,03%
Alopecia total	1	0,03%
Dermatitis seborreica	1	0,03%
Eczema	1	0,03%
Erupción prurítica	1	0,03%
Granuloma anular	1	0,03%
Hiperqueratosis	1	0,03%
Hipertrichosis	1	0,03%
Paniculitis	1	0,03%
Pioderma gangrenoso	1	0,03%
Piodermia	1	0,03%
Prurigo	1	0,03%
Prurito	1	0,03%
Prurito generalizado	1	0,03%
Reacción cutánea	1	0,03%
Toxicidad cutánea	1	0,03%
Urticaria localizada	1	0,03%
Urticaria papulosa	1	0,03%
Vitíligo	1	0,03%
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)	104	3,46
Carcinoma in situ de piel	9	0,30%
Cáncer de mama	9	0,30%
Carcinoma basocelular	8	0,27%
Cáncer de próstata	7	0,23%
Cáncer de colon	5	0,17%
Cáncer de vejiga	5	0,17%
Carcinoma inflamatorio de mama	4	0,13%
Linfoma de células B	4	0,13%
Micosis fungoide	4	0,13%
Carcinoma bronquial	3	0,10%
Carcinoma pancreático	3	0,10%
Gamopatía	3	0,10%
Linfoma	3	0,10%
Linfoma no hodgkiniano	3	0,10%
Carcinoma peritoneal	2	0,07%

Acontecimientos adversos por término preferente según MedDRA	n	% del total de AA
Cáncer epitelial ovárico	2	0,07%
Lipoma	2	0,07%
Melanoma maligno	2	0,07%
Neoplasia biliar	2	0,07%
Neoplasia laríngea benigna	2	0,07%
Adenocarcinoma de pulmón	1	0,03%
Astrocitoma maligno	1	0,03%
Carcinoma de células renales, estadio n	1	0,03%
Carcinoma gastrointestinal	1	0,03%
Carcinoma mucoepidermoide	1	0,03%
Carcinoma vesical in situ	1	0,03%
Cáncer colorrectal, estadio II	1	0,03%
Cáncer de la glándula tiroides	1	0,03%
Cáncer de labio o de la cavidad oral	1	0,03%
Cáncer gástrico	1	0,03%
Cáncer laríngeo	1	0,03%
Cáncer ovárico	1	0,03%
Enfermedad de Hodgkin	1	0,03%
Fibroma	1	0,03%
Glioblastoma	1	0,03%
Hemangioma	1	0,03%
Leucemia mielógena aguda	1	0,03%
Meningioma	1	0,03%
Neoplasia benigna de pulmón	1	0,03%
Neoplasia hepática maligna	1	0,03%
Queratoacantoma	1	0,03%
Xantoma	1	0,03%
Trastornos cardiacos	104	3,46
Infarto agudo de miocardio	27	0,90%
Insuficiencia cardiaca congestiva	26	0,86%
Angina de pecho	15	0,50%
Parada cardiaca	8	0,27%
Pericarditis	7	0,23%
Bradicardia	4	0,13%
Taquicardia supraventricular	4	0,13%
Angina inestable	2	0,07%
Fallo cardiaco	2	0,07%
Fibrilación auricular	2	0,07%
Taquicardia	2	0,07%
Angina de Prinzmetal	1	0,03%
Arritmia	1	0,03%

Acontecimientos adversos por término preferente según MedDRA	n	% del total de AA
Bloqueo auriculoventricular	1	0,03%
Enfermedad valvular cardiaca	1	0,03%
Insuficiencia cardiaca crónica	1	0,03%
Trastornos gastrointestinales	103	3,42
Diarrea	31	1,03%
Dolor abdominal	8	0,27%
Hemorragia gastrointestinal alta	7	0,23%
Dispepsia	6	0,20%
Enfermedad de Crohn	5	0,17%
Pancreatitis	5	0,17%
Vómitos	5	0,17%
Gastritis	4	0,13%
Obstrucción intestinal	4	0,13%
Odinofagia	4	0,13%
Hemorragia rectal	3	0,10%
Ulceración de la boca	3	0,10%
Fístula anal	2	0,07%
Apendicitis perforada	1	0,03%
Colitis ulcerosa	1	0,03%
Duodenitis	1	0,03%
Esofagitis	1	0,03%
Estomatitis aftosa	1	0,03%
Hemorragia gingival	1	0,03%
Hemorragia hemorroidal	1	0,03%
Isquemia intestinal	1	0,03%
Liquen plano oral	1	0,03%
Melenas	1	0,03%
Periodontitis	1	0,03%
Pólipo benigno de colon	1	0,03%
Pólipo gingival	1	0,03%
Trastorno gastrointestinal	1	0,03%
Úlcera gástrica con perforación	1	0,03%
Úlcera péptica	1	0,03%
Trastornos del sistema nervioso	100	3,32
Cefalea	32	1,06%
Accidente cerebrovascular	17	0,56%
Mareo	9	0,30%
Desmielinización	6	0,20%
Mielopatía cervical	6	0,20%
Neuritis	5	0,17%
Demencia	4	0,13%

Acontecimientos adversos por término preferente según MedDRA	n	% del total de AA
Polineuropatía	3	0,10%
Afonía	2	0,07%
Ciática	2	0,07%
Miastenia gravis	2	0,07%
Síncope	2	0,07%
Amnesia	1	0,03%
Convulsión	1	0,03%
Dolor radicular	1	0,03%
Esclerosis múltiple	1	0,03%
Isquemia del tronco del encéfalo	1	0,03%
Mononeuropatía múltiple	1	0,03%
Neuralgia del trigémino	1	0,03%
Síntoma neurológico	1	0,03%
Temblor esencial	1	0,03%
Vasculitis cerebral	1	0,03%
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	85	2,82
Fractura patológica	44	1,46%
Síndrome tipo lupus	15	0,50%
Bursitis	5	0,17%
Necrosis aséptica ósea	5	0,17%
Osteoporosis	3	0,10%
Discitis intervertebral	2	0,07%
Síndrome de Sjögren	2	0,07%
Artritis seronegativa	1	0,03%
Degeneración de disco intervertebral	1	0,03%
Enfermedad de Dupuytren	1	0,03%
Esclerodermia	1	0,03%
Fractura osteoporótica	1	0,03%
Lupus eritematoso sistémico	1	0,03%
Osteopenia	1	0,03%
Osteítis	1	0,03%
Tendinitis	1	0,03%
Exploraciones complementarias	82	2,73
Transaminasas elevadas	58	1,93%
Enzimas hepáticos aumentados	7	0,23%
Peso aumentado	3	0,10%
Anticuerpos antinucleares positivos	2	0,07%
Fluctuación en los niveles de fármaco	2	0,07%
Peso disminuido	2	0,07%
Anticuerpos anti DNA positivos	1	0,03%
Análisis de leucocitos disminuido	1	0,03%

Acontecimientos adversos por término preferente según MedDRA	n	% del total de AA
Globulinas elevadas	1	0,03%
Proteínas en orina	1	0,03%
Radiografía torácica anormal	1	0,03%
Triglicéridos elevados en sangre	1	0,03%
Urea en sangre anormal	1	0,03%
Volumen globular medio aumentado	1	0,03%
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	78	2,59
Neumonitis	15	0,50%
Broncoespamo	12	0,40%
Derrame pleural	12	0,40%
Fibrosis pulmonar	10	0,33%
Insuficiencia respiratoria	6	0,20%
Disnea	5	0,17%
Bronquiolitis obliterante	4	0,13%
Hemoptisis	3	0,10%
Neumotórax	3	0,10%
Epistaxis	2	0,07%
Trombosis pulmonar	2	0,07%
Crisis asmática	1	0,03%
Embolia pulmonar	1	0,03%
Insuficiencia respiratoria aguda	1	0,03%
Tos	1	0,03%
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	65	2,16
Leucopenia	25	0,83%
Trombocitopenia	15	0,50%
Anemia	11	0,37%
Pancitopenia	6	0,20%
Eosinofilia	3	0,10%
Neutropenia	2	0,07%
Anemia hemolítica	1	0,03%
Anemia microcítica	1	0,03%
Linfadenitis	1	0,03%
Trastornos vasculares	62	2,06
Hipertensión	28	0,93%
Isquemia periférica	18	0,60%
Flebitis	8	0,27%
Ruptura de aneurisma aórtico	2	0,07%
Arteritis	1	0,03%
Hematoma	1	0,03%
Hipertensión esencial	1	0,03%
Tromboflebitis	1	0,03%

Acontecimientos adversos por término preferente según MedDRA	n	% del total de AA
Trombosis venosa profunda	1	0,03%
Ulceración varicosa	1	0,03%
Trastornos renales y urinarios	34	1,13
Nefrolitiasis	17	0,56%
Hematuria	5	0,17%
Cólico renal	4	0,13%
Insuficiencia renal crónica	3	0,10%
Amiloidosis renal	1	0,03%
Cistitis hemorrágica	1	0,03%
Disuria	1	0,03%
Fallo renal	1	0,03%
Nefropatía	1	0,03%
Trastornos oculares	31	1,03
Escleritis	4	0,13%
Uveítis	4	0,13%
Úlcera de córnea	3	0,10%
Agudeza visual disminuida	2	0,07%
Blefaritis	2	0,07%
Glaucoma	2	0,07%
Hemorragia del ojo	2	0,07%
Iritis	2	0,07%
Ptosia palpebral	2	0,07%
Conjuntivitis	1	0,03%
Células flotantes en el vítreo	1	0,03%
Desprendimiento del cuerpo vítreo	1	0,03%
Diplopía	1	0,03%
Dolor ocular	1	0,03%
Endoftalmitis	1	0,03%
Ojo seco	1	0,03%
Uveítis intermedia	1	0,03%
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéutica	25	0,83
Complicación de una intervención	6	0,20%
Luxación vertebral	3	0,10%
Fractura de cadera	2	0,07%
Ruptura esplénica	2	0,07%
Ruptura tendinosa	2	0,07%
Accidente	1	0,03%
Artritis traumática	1	0,03%
Fractura	1	0,03%
Fractura de costilla	1	0,03%
Fractura de muñeca	1	0,03%

Acontecimientos adversos por término preferente según MedDRA	n	% del total de AA
Fractura de tobillo	1	0,03%
Lesión de menisco rotuliano	1	0,03%
Lesión de vejiga	1	0,03%
Lesión traumática de la piel	1	0,03%
Seroma	1	0,03%
Trastornos psiquiátricos	20	0,66
Depresión	9	0,30%
Insomnio	2	0,07%
Trastorno psicótico	2	0,07%
Agorafobia	1	0,03%
Cambios en el nivel de conciencia	1	0,03%
Estado confusional	1	0,03%
Estado de ánimo deprimido	1	0,03%
Libido disminuida	1	0,03%
Manía	1	0,03%
Trastorno de conversión	1	0,03%
Procedimientos médicos y quirúrgicos	19	0,63
Artroplastia de cadera	5	0,17%
Cirugía del pie	2	0,07%
Vasectomía	2	0,07%
Artrodesis	1	0,03%
Artroplastia	1	0,03%
Cirugía de dedo del pie	1	0,03%
Cirugía de los tendones	1	0,03%
Cirugía del útero	1	0,03%
Extirpación de nódulo tiroideo	1	0,03%
Revascularización transmiocárdica	1	0,03%
Sinoviortesia	1	0,03%
Transfusión de concentrado de hematíes	1	0,03%
Valvuloplastia cardiaca	1	0,03%
Trastornos hepatobiliares	19	0,63
Cólico biliar	9	0,30%
Colecistitis	2	0,07%
Función hepática anormal	2	0,07%
Hepatitis tóxica	2	0,07%
Cirrosis alcohólica	1	0,03%
Colangitis aguda	1	0,03%
Colecistitis aguda	1	0,03%
Hiperbilirrubinemia	1	0,03%
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	15	0,50
Trastorno menstrual	5	0,17%

Acontecimientos adversos por término preferente según MedDRA	n	% del total de AA
Disfunción eréctil	4	0,13%
Prostatitis	3	0,10%
Endometriosis	1	0,03%
Enfermedad fibroquística de mama	1	0,03%
Prostatismo	1	0,03%
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	9	0,30
Hipocalcemia	3	0,10%
Hipercolesterolemia	2	0,07%
Diabetes mellitus	1	0,03%
Hiperamonemia	1	0,03%
Hiperglucemia	1	0,03%
Obesidad	1	0,03%
Trastornos endocrinos	8	0,27
Hipertiroidismo	4	0,13%
Hipotiroidismo	2	0,07%
Diabetes insípida	1	0,03%
Hiperparatiroidismo	1	0,03%
Trastornos del sistema inmunológico	7	0,23
Amiloidosis	2	0,07%
Shock anafiláctico	2	0,07%
Reacción anafiláctica	1	0,03%
Sarcoidosis	1	0,03%
Sensibilidad al níquel	1	0,03%
Trastornos del oído y del laberinto	5	0,17
Vértigo	5	0,17%
Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales	2	0,07
Embarazo	1	0,03%
Embarazo ectópico	1	0,03%
Trastornos congénitos, familiares y genéticos	1	0,03
Macroglosia	1	0,03%
Total	3.009	100%

En Madrid, a 19 de diciembre de 2006

Responsables del informe: Miguel Ángel Descalzo, Beatriz Pérez y Loreto Carmona

Responsable de la monitorización: Beatriz Pérez

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,