

BIOBADASER: INFORME 26/06/2003

Hasta la fecha de 26 de junio de 2003 se han registrado 2.866 pacientes en BIOBADASER, procedentes de 86 centros (ver lista al final), con un total de 3.005 ciclos de tratamientos (135 pacientes han estado en tratamiento con más de un agente biológico en momentos distintos de su evolución).

Descripción de los pacientes registrados

El 69,4% de los pacientes registrados son mujeres (n = 1.989). La edad media al inicio del tratamiento es de 51 ± 15 años; la proporción de niños menores de 16 años al inicio de terapia es del 1,6% (n=47).

En la tabla 1 figuran 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	2123	74,08
Espondilitis anquilosante	235	8,20
Artritis psoriásica	228	7,96
Artritis crónica juvenil	110	3,84
Espondilartropatía indiferenciada	71	2,48
Artropatía intestinal	31	1,08
Enfermedad de Behçet	11	0,38
Poliartritis crónica seronegativa	11	0,38
Enfermedad de Still	11	0,38
Espondilartropatía juvenil	7	0,24
Síndrome de Reiter	5	0,17
Esclerodermia	3	0,10
Oligoartritis crónica seronegativa	3	0,10
Polimiositis	2	0,07
Síndrome SAPHO	2	0,07
Panuveitis idiopática	2	0,07
Arteritis de Takayasu	2	0,07
Síndrome de Sjögren	1	0,03

Diagnóstico	n	Frecuencia
Lupus eritematoso sistémico	1	0,03
Pioderma gangrenoso	1	0,03
Síndrome de Felty	1	0,03
Policondritis	1	0,03
Poliarteritis nodosa	1	0,03
Fascitis eosinofílica con afectación articular	1	0,03
Síndrome de solapamiento AR-EMTC	1	0,03
Síndrome de Muckle-Wells	1	0,03
Enfermedad de Wegener	1	0,03
Total	2.873	100

Los pacientes empiezan el tratamiento con el primer agente biológico después de una evolución media de la enfermedad de 11 ± 8 años ($14,2 \pm 9,6$ años en el caso de la espondilitis anquilosante y $10,8 \pm 8,0$ años en el caso de la artritis reumatoide).

Descripción de los ciclos de tratamiento registrados

Los agentes biológicos registrados hasta el momento son etanercept, infliximab, anakinra y adamulimab. El 84,3% de los 3.005 tratamientos registrados corresponde a infliximab ($n = 2.534$). La distribución de los tratamientos por tipo de agente biológico se representa en la tabla 2.

Tabla 2. Número de tratamientos por cada agente biológico

Fármaco	n	Frecuencia
Infliximab	2534	84,33
Etanercept	436	14,51
Anakinra	23	0,77
Adamulimab	12	0,40
Total	3005	100

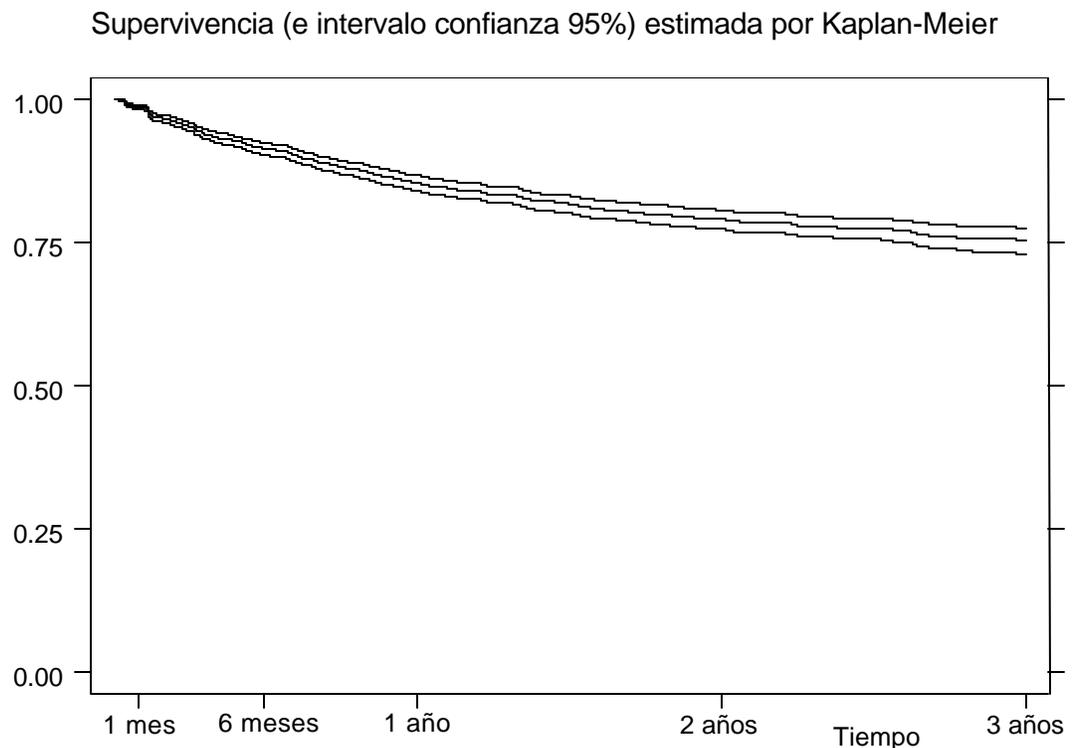
Supervivencia del fármaco

Se han registrado 557 interrupciones del tratamiento (18,5%), en la mayoría de las ocasiones como resultado de un acontecimiento adverso ($n=306$, 54,9%), seguido de ineficacia ($n=176$, 30,6%). En 75 casos (13,2%) el motivo de interrupción fue distinto: decisión del paciente (43), mejoría (6), embarazo (6), otros (20). En 135 ocasiones, como ya se ha mencionado, la interrupción se siguió del inicio de

tratamiento con otro agente biológico.

La figura 1 representa 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: 98,62% [98,13-98,98], 91,38% [90,30-92,35], 85,37% [83,98-86,65], 79,02% [77,29-80,65] y 75,23% [72,98-77,33]. Hasta 255 pacientes han estado en tratamiento con etanercept o infliximab durante más de 3 años.

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



La supervivencia del fármaco es similar para infliximab y etanercept, mientras que anakinra presenta menor supervivencia y adamulimab mejor supervivencia (log-rank $p=0,03$) (ver Figura 2). La supervivencia del fármaco es algo menor en mujeres pero no es estadísticamente significativa (log-rank $p=0,12$). Los pacientes que inician tratamiento con terapias biológicas antes de los 16 años de edad tienen mejor supervivencia del fármaco al principio del tratamiento, pero a partir de los 6 meses la supervivencia es menor (log-rank $p=0,03$) (ver Figura 3). En 11 de las 16 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 ($p=0,002$). 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 (log-rank $p=0,02$) (ver Figura 4).

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

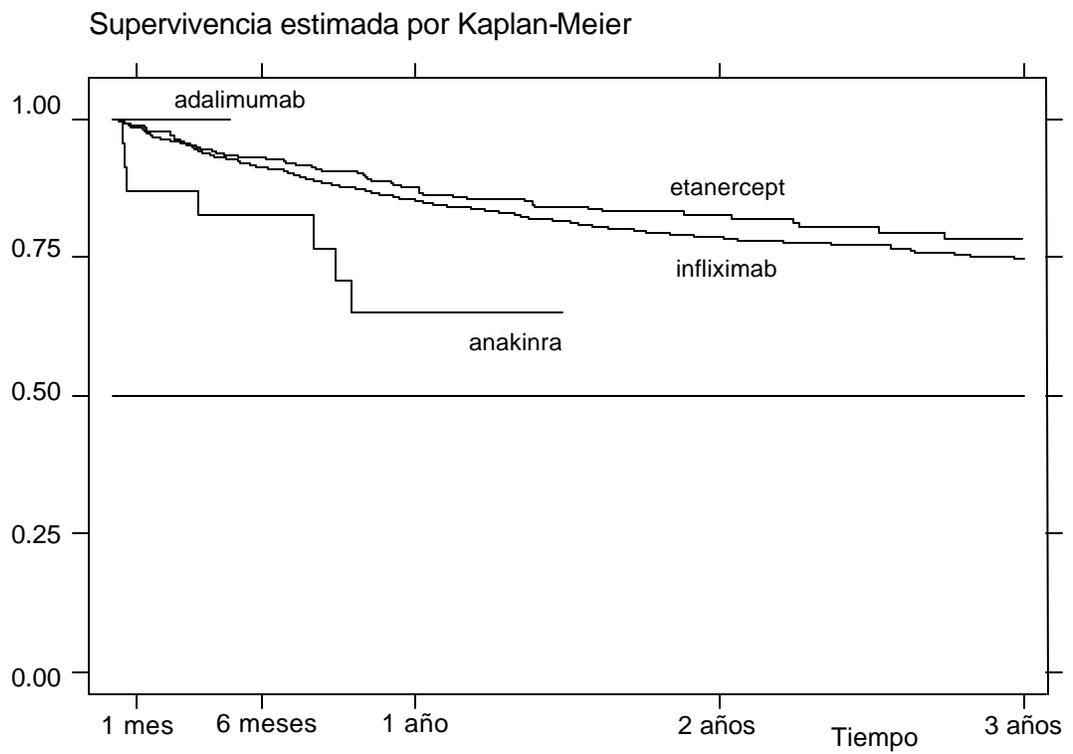


Figura 3. Curva de supervivencia en función de la edad de inicio del tratamiento.

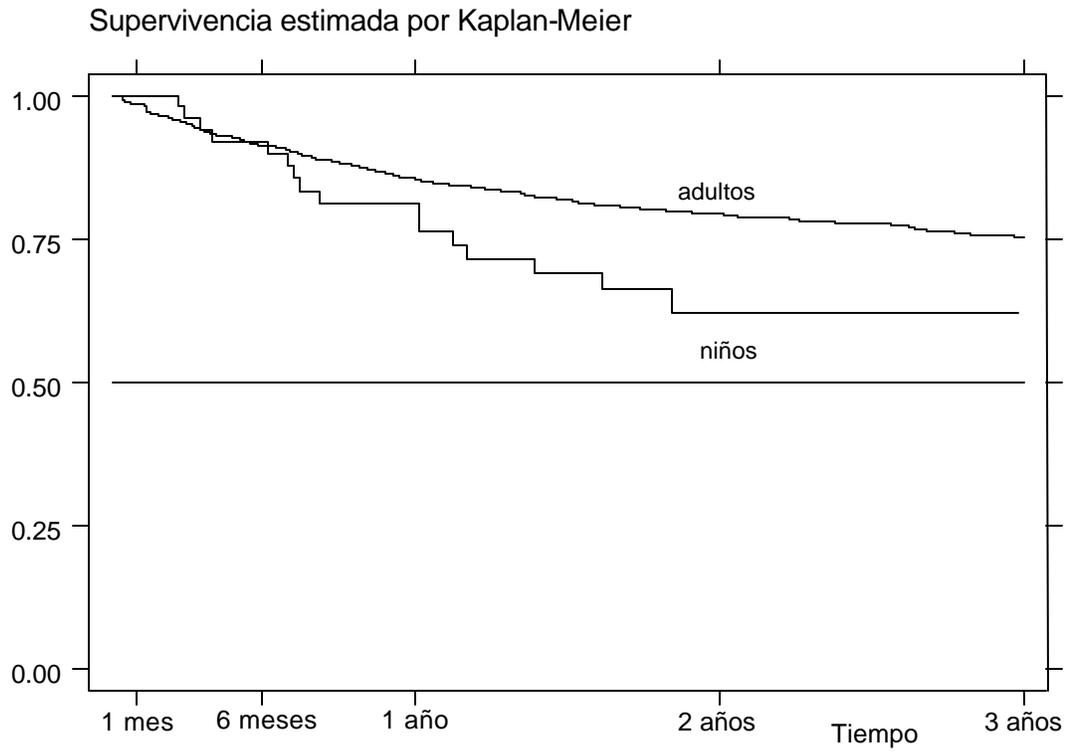
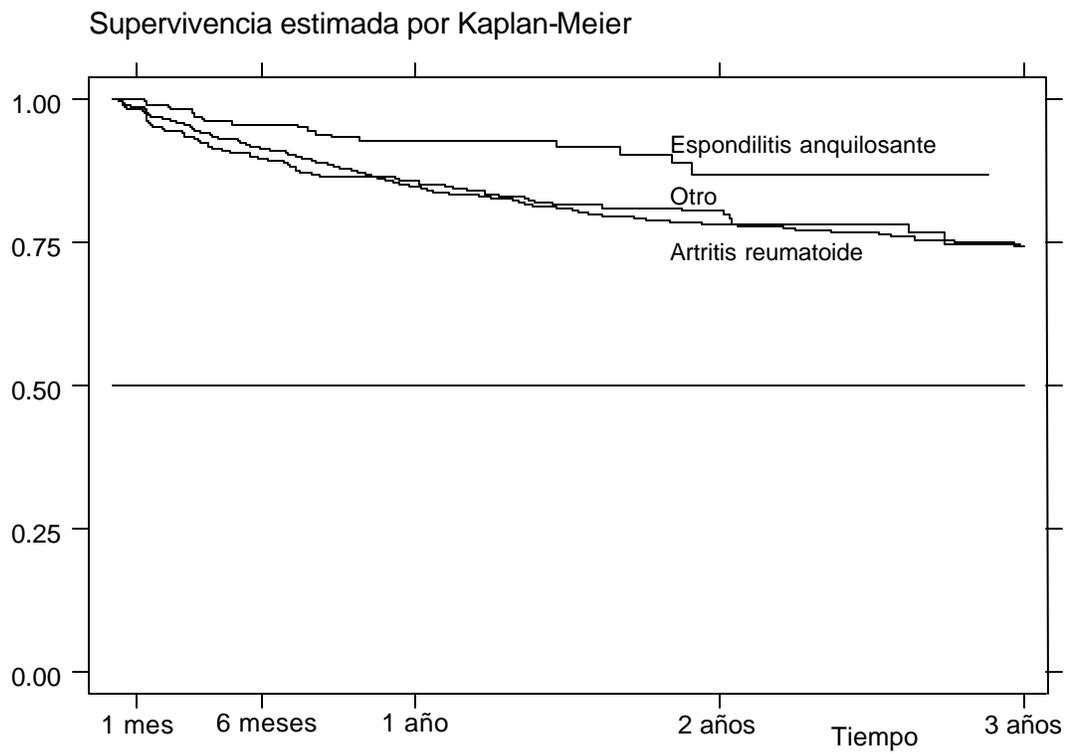


Figura 4. Curva de supervivencia en función del diagnóstico.



Cambios entre agentes biológicos

Los agentes biológicos utilizados como primer (a) y segundo (b) tratamiento y la supervivencia del tratamiento por cada agente biológico se presentan en la Tabla 3. La supervivencia de anakinra como primer tratamiento biológico es inferior a los demás agentes biológicos (log-rank $p=0,08$). La supervivencia de infliximab cuando se utiliza como segundo tratamiento biológico es estadísticamente menor que la de los otros fármacos (log-rank $p=0,02$).

Tabla 3. Agentes biológicos utilizados y supervivencia

a. Primer tratamiento

Fármaco	Nº ttos (%)	Susp. tto (%)	Supervivencia (IC 95%)					
			1 mes	2 meses	6 meses	1 año	2 años	3 años
Infliximab	2510 (87,6)	476 (19,0)	98,79 (98,28-99,16)	96,49 (95,69-97,15)	91,16 (89,96-92,22)	85,33 (83,81-86,72)	78,69 (76,78-80,46)	74,94 (72,45-77,23)
Etanercept	328 (11,4)	57 (17,4)	98,77 (96,76-99,54)	97,83 (95,49-98,96)	92,93 (89,46-95,29)	86,77 (82,32-90,17)	80,95 (75,63-85,22)	76,41 (69,7-81,78)
Anakinra	16 (0,7)	6 (37,5)	84,21 (58,65-94,62)	84,21 (58,65-94,62)	78,95 (53,19-91,53)	64,59 (36,71-82,64)	-	-
Adamulimab	9 (0,3)	0	100	100	-	-	-	-
Total	2866 (100)	539 (18,7)	98,70 (98,21-99,05)	96,57 (95,83-97,18)	91,29 (90,18-92,28)	85,38 (83,96-86,68)	78,86 (77,08-80,51)	75,04 (72,76-77,17)

b. Segundo tratamiento

Fármaco	Nº ttos (%)	Susp. tto (%)	Supervivencia (IC 95%)					
			1 mes	2 meses	6 meses	1 año	2 años	3 años
Infliximab	23 (17,4)	8 (34,8)	95,45 (71,87-99,35)	90,68 (67,58-97,59)	90,68 (67,58-97,59)	63,41 (37,85-80,76)	63,41 (37,85-80,76)	-
Etanercept	104 (78,8)	9 (8,7)	97,02 (91,04-99,03)	97,02 (91,04-99,03)	93,81 (86,72-97,17)	90,82 (82,25-95,37)	90,82 (82,25-95,37)	-
Anakinra	2 (1,5)	0	100	100	100	100	-	-
Adamulimab	3 (2,3)	0	100	100	-	-	-	-
Total	132 (100)	17 (12,9)	96,87 (91,89-98,82)	96,07 (90,81-98,34)	93,52 (87,44-96,71)	85,95 (77,59-91,37)	85,95 (77,59-91,37)	-

Los motivos de suspensión en el caso del primer (a) y segundo (b) tratamiento se presentan en la Tabla 4. Para el primer tratamiento, el principal motivo de suspensión es la aparición de acontecimiento adverso en el caso de infliximab (57,6% de todas las interrupciones), mientras que para etanercept es la ineficacia (50,9%); las diferencias son estadísticamente significativas ($p=0,002$). Para el segundo tratamiento las suspensiones se deben más a la ineficacia en el caso del infliximab (62,5%) y a los acontecimientos adversos en el caso del etanercept (66,7%).

Tabla 4. Motivos de suspensión del tratamiento.

a. Primer tratamiento

Fármaco	Motivo de suspensión			Total
	Ineficacia (%)	Acontecimiento adverso (%)	Otro (%)	
Infliximab	136 (28,6)	274 (57,6)	66 (13,9)	476
Etanercept	29 (50,9)	23 (40,4)	5 (8,8)	57
Anakinra	3 (50,0)	1 (16,7)	2 (33,3)	6
Total	168 (31,2)	298 (55,3)	73 (13,5)	539

b. Segundo tratamiento

Fármaco	Motivo de suspensión			Total
	Ineficacia (%)	Acontecimiento adverso (%)	Otro (%)	
Infliximab	5 (62,5)	2 (25,0)	1 (12,5)	8
Etanercept	2 (22,2)	6 (66,7)	1 (11,1)	9
Total	7 (41,2)	8 (47,1)	2 (11,7)	17

Descripción de los acontecimientos adversos

Se comunicaron 712 acontecimientos adversos en 565 pacientes (en 108 pacientes se comunicaron 2 , en 27 pacientes 3 y en 12 pacientes 4 o más).

El tipo de acontecimiento adverso más frecuente fue la infección (n=277, 38,9%), seguido de las reacciones infusionales (n=196, 27,5%) y los trastornos cutáneos (n=36, 5%).

La tabla 5 muestra un listado de todos los acontecimientos notificados.

Tabla 5. Acontecimientos adversos comunicados en BIOBADASER.

Acontecimientos adversos por órganos y aparatos	n	% del total de acontecimientos adversos	% del total de pacientes
Infecciones/sepsis	277	38,90	9,67
Reacción infusional	196	27,53	6,84
Alteraciones cutáneas	36	5,06	1,26
Erupción por AINE	7	0,98	0,24
Eritema multiforme	6	0,84	0,21
Inflamación zona de inyección	5	0,70	0,17
Eritema nodoso	3	0,42	0,10
Vasculitis cutánea	3	0,42	0,10
Alopecia	2	0,28	0,07
Dermatitis	2	0,28	0,07
Liquen plano	1	0,14	0,03
Liquen estriatum	1	0,14	0,03
Lupus cutáneo	1	0,14	0,03
Granuloma anular	1	0,14	0,03
Dermatitis liquenoide	1	0,14	0,03
Hipertriosis	1	0,14	0,03
Pioderma gangrenoso	1	0,14	0,03
Seborrea	1	0,14	0,03
Alteraciones digestivas	37	5,20	1,29
Enzimas hepáticas aumentadas	18	2,53	0,63
Diarrea	6	0,84	0,21
Hemorragia digestiva alta	3	0,42	0,10
Herniorrafia	3	0,42	0,10
Apendicitis aguda	2	0,28	0,07
Cólico biliar	1	0,14	0,03
Duodenitis	1	0,14	0,03
Rectorragia	1	0,20	0,03
Obstrucción intestinal	1	0,14	0,03

Dispepsia	1	0,14	0,03
Alteraciones hematológicas	22	3,08	0,77
Leucopenia	10	1,40	0,35
Trombopenia	5	0,70	0,17
Anemia	4	0,56	0,14
Pancitopenia	2	0,28	0,07
Gammapatía monoclonal	1	0,14	0,03
Neoplasias	12	1,69	0,42
Carcinoma mama	2	0,28	0,07
Carcinoma vejiga	2	0,28	0,07
Carcinoma epidermoide	1	0,14	0,03
Carcinoma ovario	1	0,14	0,03
Carcinoma páncreas	1	0,14	0,03
Carcinoma peritoneal	1	0,14	0,03
Melanoma	1	0,14	0,03
Carcinoma bronquial	1	0,14	0,03
Linfoma	1	0,14	0,03
Meningioma	1	0,14	0,03
Alteraciones cardiovasculares	32	4,49	1,12
Insuficiencia cardiaca	7	0,98	0,24
Infarto de miocardio	5	0,70	0,17
Trombosis venosa	4	0,56	0,14
Edema periférico	3	0,42	0,10
Trastorno cerebrovascular	2	0,28	0,07
Angor	2	0,28	0,07
Hipertensión	2	0,28	0,07
Tromboembolismo pulmonar	1	0,14	0,03
Infarto cerebrovascular	1	0,14	0,03
Arritmia	1	0,14	0,03
Paro cardiaco	1	0,14	0,03
Pericarditis	1	0,14	0,03
Gangrena periferica	1	0,14	0,03
Rotura aneurisma de aorta	1	0,14	0,03
Alteraciones pulmonares	15	2,11	0,52
Neumonitis	7	0,98	0,24
Broncoespasmo	2	0,28	0,07
Bronquiolitis obliterante	2	0,28	0,07
Derrame pleural	2	0,28	0,07
Fibrosis pulmonar empeorada	1	0,14	0,03
Fibrosis pulmonar	1	0,14	0,03
Alteraciones endocrinológicas	4	0,56	0,14
Hipertiroidismo	2	0,28	0,07
Hipotiroidismo	1	0,14	0,03
Hiperparatiroidismo	1	0,14	0,03
Otros	81	11,38	2,83

Fractura patológica	16	2,25	0,56
Pseudolupus	12	1,69	0,42
Artritis reumatoide (empeoramiento)	7	0,98	0,24
Cefalea	4	0,56	0,14
Fiebre	4	0,56	0,14
Recambio prótesis articular	4	0,56	0,14
Prótesis articular	3	0,42	0,10
Necrosis aséptica ósea	2	0,28	0,07
Mielopatía cervical compresiva	2	0,28	0,07
Función renal alterada	2	0,28	0,07
Trastorno menstruación	2	0,28	0,07
Síncope	2	0,28	0,07
Muerte de causa desconocida	2	0,28	0,07
Lupus eritematoso (empeoramiento)	1	0,14	0,03
Espondilitis anquilosante (empeoramiento)	1	0,14	0,03
Discitis no infecciosa	1	0,14	0,03
Rotura tendinosa	1	0,14	0,03
Esclerosis múltiple	1	0,14	0,03
Dolor renal	1	0,14	0,03
Insuficiencia renal aguda	1	0,14	0,03
Cistitis hemorrágica	1	0,14	0,03
Amiloidosis	1	0,14	0,03
Nivel de fármaco disminuido	1	0,14	0,03
Escleritis	1	0,14	0,03
Úlcera corneal	1	0,14	0,03
Ptosis palpebral	1	0,14	0,03
Convulsión	1	0,14	0,03
Depresión	1	0,14	0,03
Histeria	1	0,14	0,03
Psicosis	1	0,14	0,03
Impotencia	1	0,14	0,03
Shock anafiláctico	1	0,14	0,03
Total	712	100	20,95

Descripción de las infecciones

Se comunicaron 277 infecciones en 251 pacientes (25 pacientes con 2 infecciones y 1 paciente con 3 infecciones). De los 26 pacientes con más de 1 infección, 23 habían estado en tratamiento solo con infliximab, 1 solo con etanercept y 1 con más de un agente biológico.

El germen implicado más frecuentemente fue *Mycobacterium tuberculosis* (n=29, 10% de todas las infecciones). Todos los pacientes registrados con tuberculosis habían estado en tratamiento sólo con infliximab. La evolución de la incidencia de tuberculosis en los pacientes en tratamiento con infliximab se presenta en la tabla 5.

Tabla 5. Evolución de la incidencia de tuberculosis en los pacientes en tratamiento con infliximab.

Año	Personas-año expuestas	Nº casos de tuberculosis	Tasa de incidencia de tuberculosis por 100.000 personas-año (IC95%)
1999	1,33	1	75.000 (10.565-532.430)
2000	281,34	7	2.488 (1.186-5.219)
2001	1188,48	12	1.010 (573-1.778)
2002	2666,64	6	225 (101-501)
2003*	3010,49	3	100 (32-309)

*Primeros 6 meses

Es importante señalar que no se ha registrado ningún caso de tuberculosis en los pacientes que han iniciado tratamiento con infliximab 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. Los casos registrados en 2003 habían empezado el tratamiento antes de la fecha mencionada. Aunque la incidencia de tuberculosis en pacientes en tratamiento con infliximab ha disminuido claramente, sobre todo en los dos últimos años, se mantiene a niveles superiores a la tasa de incidencia en la población general que fue de 18,83/100.000 habitantes en el año 2001 (Boletín Epidemiológico semanal 2002, vol. 10, nº 06/49-60).

En las tablas 6 y 7 se indican las localizaciones y gérmenes implicados en las infecciones, respectivamente.

Tabla 6. Infecciones comunicadas en BIOBADASER por localización y frecuencia.

Localización	n	%
Vías respiratorias bajas	66	23,83
Piel y tegumentos	63	22,74
Vías respiratorias altas	37	13,36
Sistema urinario	18	6,50
Articulación	16	5,78
Sepsis	10	3,61
Infección sistémica	8	2,89
Flemón dentario	8	2,89
Gastrointestinal	8	2,89
Senos paranasales	7	2,53
Ganglionar	5	1,81
Hepatoesplénica	4	1,44
Bursa periarticular	4	1,44
SNC	4	1,44
Hueso	3	1,08
Pleura	3	1,08
Protesis articular	3	1,08
Genital	2	0,72
Endocarditis	2	0,72
Ocular	2	0,72
Músculo	1	0,36
Bacteriemia autolimitada	1	0,36
Oídos	1	0,36
Peritoneo	1	0,36
	277	100

Tabla 7. Infecciones comunicadas en BIOBADASER por germen y frecuencia.

Germen	n	%
Bacterias		
No especificada	53	19,30
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	29	10,18
<i>Satphylococcus aureus</i>	18	6,67
<i>Escherichia coli</i>	6	2,46
<i>Salmonella</i>	5	1,75
Bacilos gramnegativos	5	1,75

<i>Pseudomona aeruginosa</i>	5	1,75
<i>H influenzae</i>	2	1,05
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	3	1,05
Neumococo	2	1,05
<i>Streptococcus sp</i>	2	0,70
<i>Legionella</i>	2	0,70
<i>Pseudomona putrida</i>	1	0,35
<i>Streptococcus bovis</i>	1	0,35
<i>Brucella</i>	1	0,35
<i>Listeria monocytogenes</i>	1	0,35
Meningococo	1	0,35
Sífilis	1	0,35
Micobacteria	1	0,35
Polimicrobiano	1	0,35
Virus		
Herpes zóster	28	9,82
No especificado	7	2,46
Citomegalovirus	2	0,70
Herpes simple	4	1,40
Hepatitis B	1	0,35
Hepatitis C	1	0,35
Epstein Barr	1	0,35
Hongos		
Candida	4	1,40
Dermatomicosis	2	0,70
No especificado	87	33,13
	277	100

Se registraron más infecciones en los pacientes que recibieron más de 1 agente biológico y ninguna infección en los pacientes que recibieron sólo adamulimab o anakinra y las diferencias son estadísticamente significativas ($p=0,001$). Sin embargo la experiencia con estos 2 últimos fármaco es limitada, por lo cual los resultados deben interpretarse con precaución. En la tabla 8 se representa el número de pacientes que presentaron infecciones por cada agente biológico.

Tabla 8. Infecciones por tipo de agente biológico.

Agente biológico	N pacientes	N pacientes con infecciones (%)
Sólo infliximab	2396	214 (8,9)
Sólo etanercept	307	15 (4,9)
Sólo anakinra	19	0
Sólo adamulimab	9	0
Más de un agente biológico	135	22 (16,3)
Total	2866	251

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los fármacos en cuanto a la localización y los gérmenes implicados (Tablas 9 y 10).

Tabla 9. Localización de las infecciones comunicadas en BIOBADASER por tipo de agente biológico.

Localización	Tipo de agente biológico			Total (%)
	Sólo etanercept (%)	Sólo infliximab (%)	Más de 1 fármaco (%)	
Sistémica	1 (6,25)	7 (2,94)	0	8 (2,89)
Vías respiratorias altas	0	34 (14,29)	3 (13,04)	37 (13,36)
Vías respiratorias bajas	6 (37,50)	55 (23,11)	5 (21,74)	66 (23,83)
Articulación	3 (18,75)	10 (4,20)	3 (13,04)	16 (5,78)
Piel y tegumentos	2 (12,50)	58 (24,37)	3 (13,04)	63 (22,74)
Urinario	0	15 (6,30)	3 (13,04)	18 (6,50)
Flemón dentario	0	6 (2,52)	2 (8,70)	8 (2,89)
Sepsis	1 (6,25)	7 (2,94)	2 (8,70)	10 (3,61)
Gastrointestinal	1 (6,25)	7 (2,94)	0	8 (2,89)
Otra	2 (12,50)	39 (16,39)	2 (8,70)	43 (15,52)
Total	16	238	23	277

Tabla 10. Tipos de gérmenes aislados en las infecciones comunicadas en BIOBADASER por agente biológico.

Localización	Tipo de agente biológico			Total (%)
	Solo etanercept (%)	Solo infliximab (%)	Más de 1 fármaco (%)	
No definido	8 (50,00)	71 (29,83)	8 (34,78)	87 (31,41)
Bacterias	5 (31,25)	123 (51,68)	12 (52,17)	140 (50,54)
Virus	3 (18,75)	38 (15,97)	3 (13,04)	44 (15,88)
Hongos	0	6 (2,52)	0	6 (2,17)
Total	16	238	23	277

Insuficiencia cardiaca

Se han registrado 7 casos de insuficiencia cardiaca en los pacientes registrados en BIOBADASER, todos en pacientes mayores de 50 años (1 caso en el grupo de 50-60 años, 4 casos en el grupo de 60-70 años, 1 caso en el grupo de 70-80 años y 1 caso en mayores de 80 años). La incidencia de insuficiencia cardiaca fue de 212/100.000, ajustando según la distribución por grupos de edad de la población española.

Reacciones infusionales

En la tabla 11 se enumeran los 388 tipos de síntomas y signos aparecidos en las 196 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 11. Síntomas aparecidos durante las reacciones infusionales, por orden de frecuencia de aparición.

Síntoma/Signo	N	% del total de síntomas
Erupción	106	27,32
Disnea	45	11,60
Hipotensión	29	7,47
Prurito	25	6,44
Dolor torácico	20	5,15
Malestar general	20	5,15
Mareo	18	4,64
Nauseas	16	4,12
Fiebre	16	4,12
Edema facial	13	3,35
Hipertensión	12	3,09
Cefalea	11	2,84
Broncoespasmo	11	2,84
Edema bucal	10	2,58
Tos	6	1,55
Mialgia	5	1,29
Dolor abdominal	5	1,29
Parestesias	5	1,29
Dispepsia	3	0,77
Conjuntivitis	2	0,52

Síncope	2	0,52
Astenia	2	0,52
Taquicardia supraventricular	2	0,52
Acidosis respiratoria	1	0,26
Diplopia	1	0,26
Edema periférico	1	0,26
Edema generalizado	1	0,26
Total signos distintos	388	100

Mortalidad

Se han registrado en total 28 fallecimientos de pacientes que habían estado en tratamiento con agentes biológicos, (26 infliximab y 2 etanercept). La causa de la muerte fue infecciosa en 17 casos: 3 casos de tuberculosis (1 diseminada, 1 de vías respiratorias altas y 1 de vías respiratorias bajas), 7 casos de sepsis (*Pseudomona*, *Staphylococcus aureus*, *Legionella*, polimicrobiana y tres no identificadas), 4 neumonías (3 por gérmenes no identificados y una por *Pseudomona aeruginosa*), 2 casos de absceso cerebral por germen no identificado y 1 caso de endocarditis por *Staphylococcus 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 4 casos la causa de fallecimiento fue el fallo pulmonar: 1 bronquiolitis obliterante, 2 casos de neumonitis intersticial aguda, y 1 muerte por progresión de fibrosis pulmonar en paciente con artritis reumatoide. Otras causas de muerte registradas fueron: complicaciones cardiovasculares (en 3 casos: paro cardíaco, derrame cardíaco y rotura aneurisma de aorta), amiloidosis (1 caso), carcinoma de páncreas (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 *Pseudomona* y sepsis de origen intestinal, respectivamente.

Tratamientos concomitantes y comorbilidad

En cuanto a los tratamientos concomitantes y comorbilidad de los pacientes que presentaron acontecimientos adversos, las tablas 12 y 13 muestran, respectivamente, los fármacos que utilizaban y la comorbilidad que presentaron los pacientes con acontecimientos adversos.

Tabla 12. Medicación inmunomoduladora/inmunosupresora concomitante en pacientes con acontecimientos adversos por terapias biológicas.

Fármaco	n	%
Glucocorticoides	476	66,85
Metotrexato	466	65,45
AINE	426	59,83
Leflunomida	70	9,83
Cloroquina	9	1,26
Salazopirina	8	1,12
Azatioprina	6	0,84
Ciclosporina	4	0,56
Sales de oro	1	0,14

Tabla 13. Comorbilidades más frecuentes comunicadas en pacientes con acontecimientos adversos por terapias biológicas.

Comorbilidad	n	%
HTA	109	15,31
Osteoporosis	98	13,76
Diabetes	45	6,32
EPOC	37	5,20
Dislipemia	34	4,78
Cardiopatía isquémica	26	3,65

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