

BIOBADASER: INFORME 14/01/2005

A fecha 14 de enero de 2005 se registran 5.361 pacientes en BIOBADASER, procedentes de 100 centros (ver lista al final), con un total de 6.109 ciclos de tratamientos (650 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 14 centros (232 pacientes) que hemos comprobado no han estado comunicando activamente datos en el último año. Los datos se han censurado hasta la fecha de la última notificación realizada por el centro.

Así mismo, se llevó a cabo una monitorización y corrección si procedía del 10% (n=481) de los pacientes incluidos a diciembre de 2004, seleccionados de forma aleatoria.

Descripción de los pacientes registrados

El 66,2% de los pacientes registrados son mujeres (n = 3.550). La edad media al inicio del tratamiento es de 50 ± 14 años, siendo la proporción de niños (menores de 16 años al inicio de terapia) del 1,2% (n = 63).

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	3.609	67,3	Panuveitis idiopática	4	0,07
Espondilitis anquilosante	624	11,6	Enfermedad de Wegener	3	0,06
Artritis psoriásica	552	10,3	Lupus eritematoso sistémico	3	0,06
Artritis idiopática juvenil	178	3,3	Policondritis recidivante	3	0,06
Espondilartropatía indiferenciada	174	3,2	Vasculitis	3	0,06
Artropatía asociada a EII	62	1,7	Arteritis de Takayasu	2	0,04
Enfermedad de Behçet	31	0,9	Panarteritis nodosa	2	0,04
Poliartritis crónica seronegativa	27	0,5	Pioderma gangrenoso	2	0,04
Espondilartropatía juvenil indiferenciada	19	0,4	Sarcoidosis	2	0,04
Enfermedad de Still	14	0,3	Síndrome de Sjögren primario	2	0,04
Síndrome de Reiter	12	0,2	Enfermedad de Muckle-Wells	1	0,02
Oligoartritis crónica seronegativa	11	0,2	Fascitis eosinofílica con afectación articular	1	0,02
Overlap AR-EMTC	5	0,1	Síndrome de Felty	1	0,02
Polimiositis	5	0,1	Total	5.361	100
Síndrome de SAPHO	5	0,1			
Esclerodermia	4	0,07			

Abreviaturas: EII, enfermedad inflamatoria intestinal; AR, artritis reumatoide; EMTC, enfermedad mixta del tejido conectivo.

Los pacientes empiezan el tratamiento con el primer agente biológico después de una evolución media de la enfermedad de 10 ± 8 años (10 ± 8 años en el caso de la artritis reumatoide y 13 ± 9 años en el caso de la espondilitis anquilosante).

Descripción de los ciclos de tratamiento registrados

Los agentes biológicos registrados hasta el momento son infliximab (3.783, 62%) etanercept (1.762, 29%), adamulimab (494, 8%) y anakinra (70, 1%). En la figura 1 puede verse el ritmo de nuevos tratamientos iniciados por semestre y año de cada uno de los agentes biológicos registrados.

Supervivencia del fármaco

Se han registrado 1.515 interrupciones del tratamiento (25%), en la mayoría de las ocasiones como resultado de un acontecimiento adverso (n=666, 44%), seguido de ineficacia (n=581, 38%). En 267 casos (18%) el motivo de interrupción fue distinto: decisión del paciente (113), mejoría (25) y embarazo (11), entre otros. En 650 pacientes, como ya se ha mencionado, la interrupción del tratamiento se siguió del inicio de tratamiento con otro agente biológico o con otro ciclo distinto del mismo agente.

La media de tiempo en tratamiento con terapias biológicas en BIOBADASER es de 1,8 años \pm 1,3 (mediana:1,5; P₂₅₋₇₅: 0,7-2,6). La figura 2 representa la curva de supervivencia global 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], 66% [65-68], 62% [60-63], 57% [54-60] y 57% [54-60]. Hasta 437 pacientes han estado en tratamiento durante más de 4 años, todos estos con etanercept o infliximab.

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

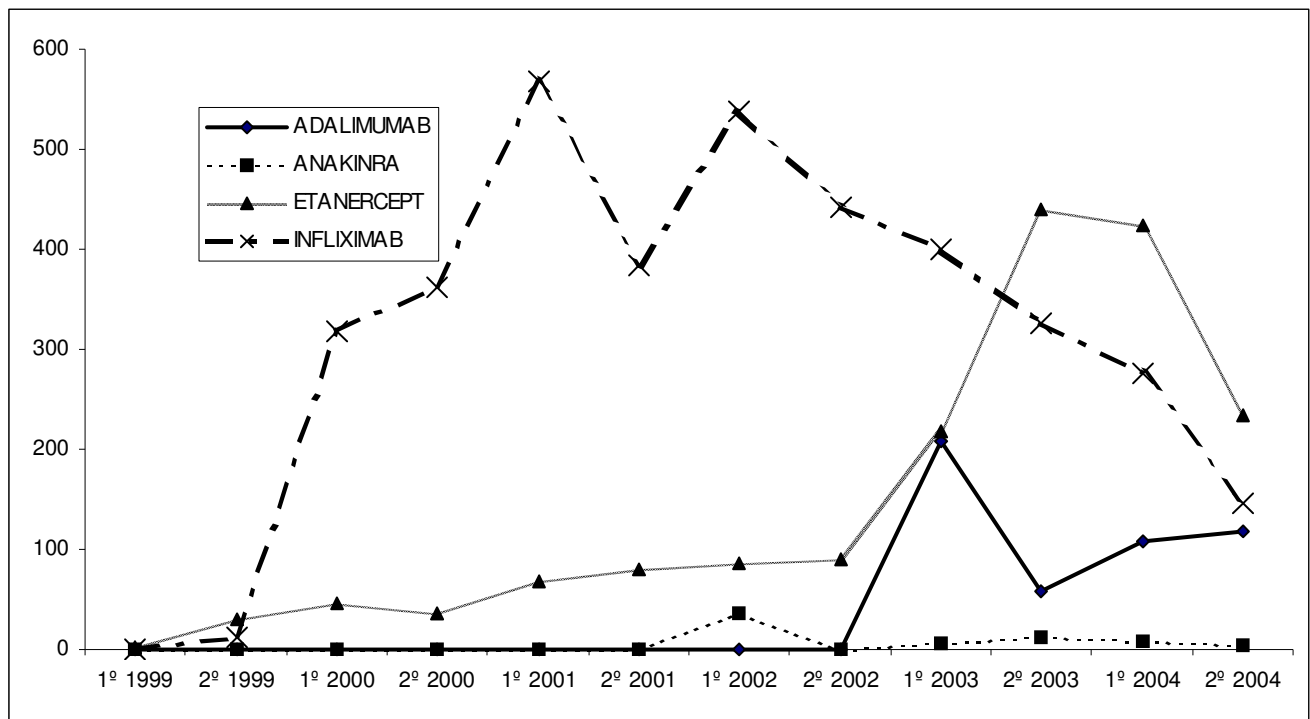
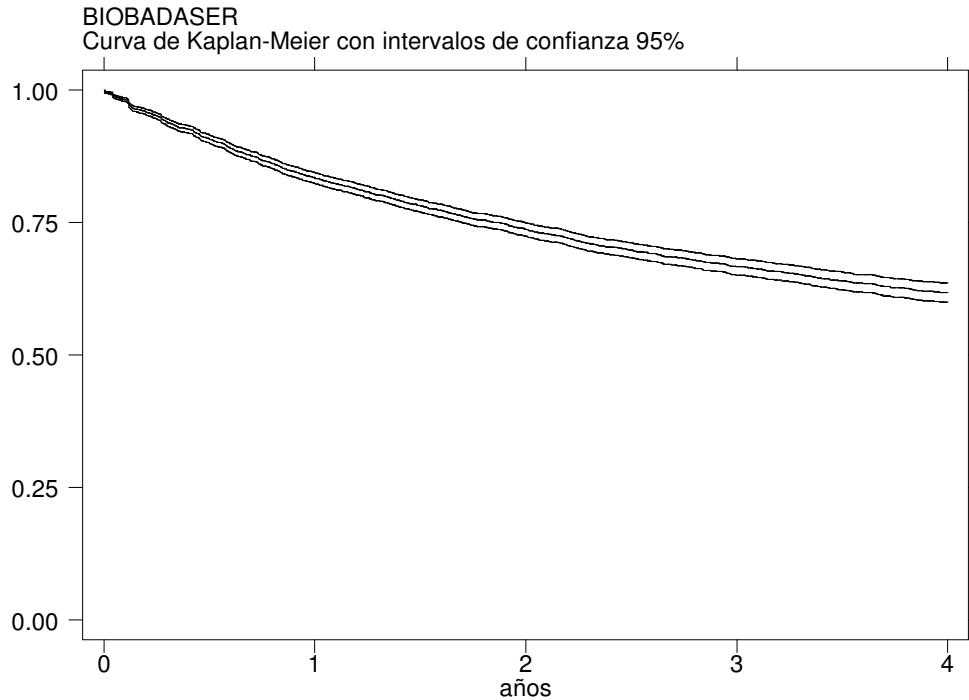


Figura 2. Curva de supervivencia de las terapias biológicas en BIOBADASER.

La supervivencia del fármaco es mejor para etanercept que para infliximab, siendo las diferencias entre los dos, estadísticamente significativas. La supervivencia de anakinra es peor que la de los otros biológicos (log-rank $p < 0,001$) (ver Figura 3). La supervivencia del fármaco es menor en mujeres que en hombres, con una supervivencia del fármaco a tres años de 65 y 70%, respectivamente ($p_{\text{log-rank}} = 0,0003$). Los pacientes que inician tratamiento con terapias biológicas antes de los 16 años de edad parecen tener una mejor supervivencia del fármaco al principio del tratamiento, pero a partir de los 6 meses la supervivencia disminuye comparada con la que se da en adultos ($p_{\text{log-rank}} = 0,943$) (ver Figura 4). En 16 de las 21 suspensiones de tratamiento en niños, el motivo ha sido ineficacia, mientras que en el caso de los adultos el principal motivo de suspensión ha sido la aparición de un acontecimiento adverso ($p = 0,001$). Finalmente, se encuentran diferencias significativas en cuanto a la duración del tratamiento en función del diagnóstico, siendo mayor en el caso de la espondilitis anquilosante ($p_{\text{log-rank}} < 0,001$) (ver Figura 5).

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

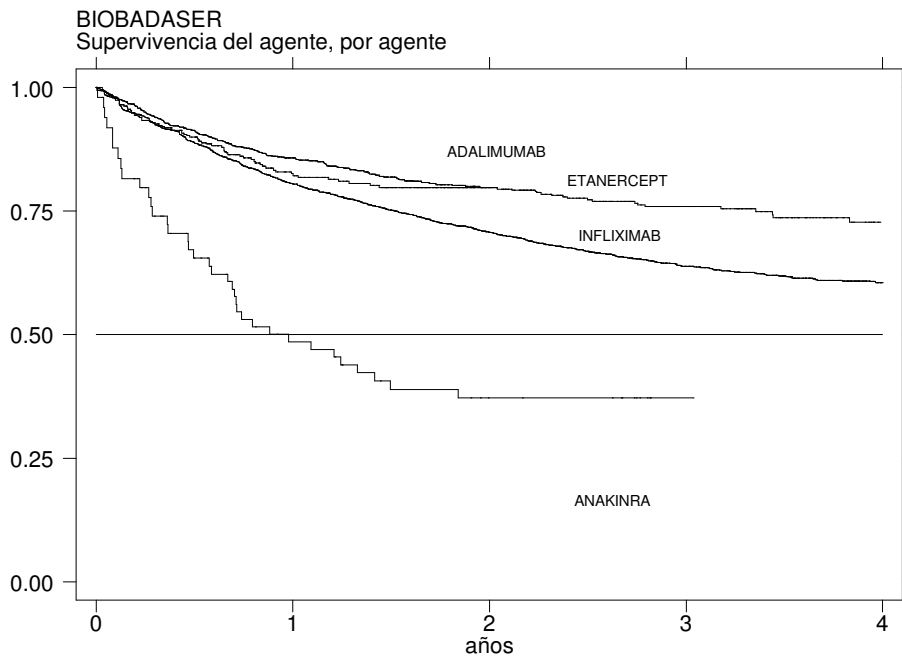


Figura 4. Curva de supervivencia del tratamiento en función de la edad al inicio del tratamiento.

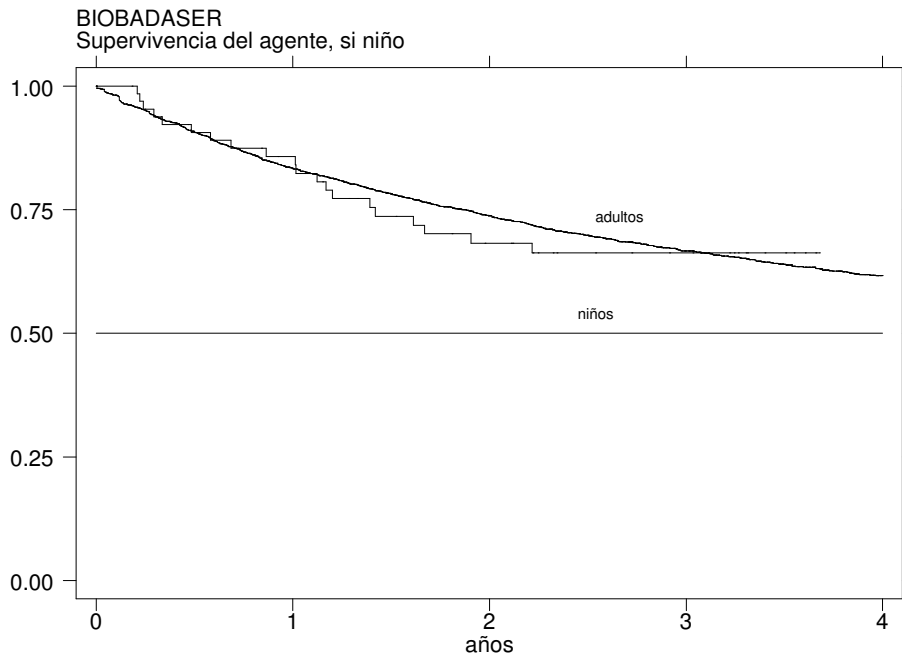
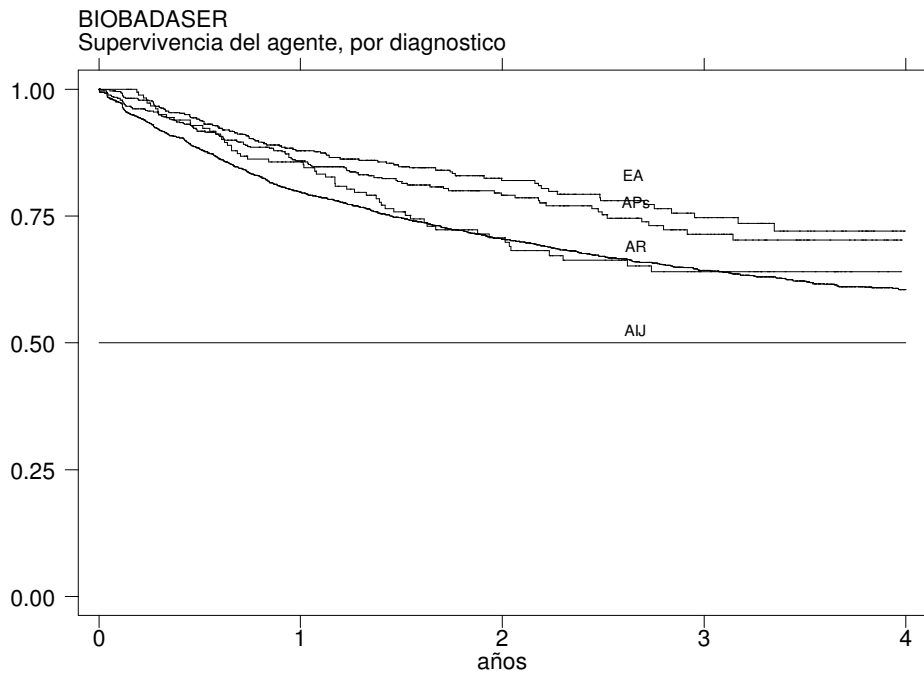


Figura 5. Curva de supervivencia del tratamiento en función del diagnóstico.



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

Cambios entre agentes biológicos

Se han registrado 650 pacientes (12%) que han estado en tratamiento con más de un agente biológico. Las combinaciones de orden de los agentes son muy variadas, como puede verse en la tabla 2. El fármaco más frecuentemente indicado como primer biológico ha sido el infliximab (n=3.692) y como segundo, el etanercept (n=476). Algunos de los tratamientos se consideran distintos aunque hayan sido con el mismo agente, siempre y cuando haya pasado más de cuatro veces el tiempo en que se requeriría la siguiente administración del agente entre la finalización de un tratamiento y el inicio de otro.

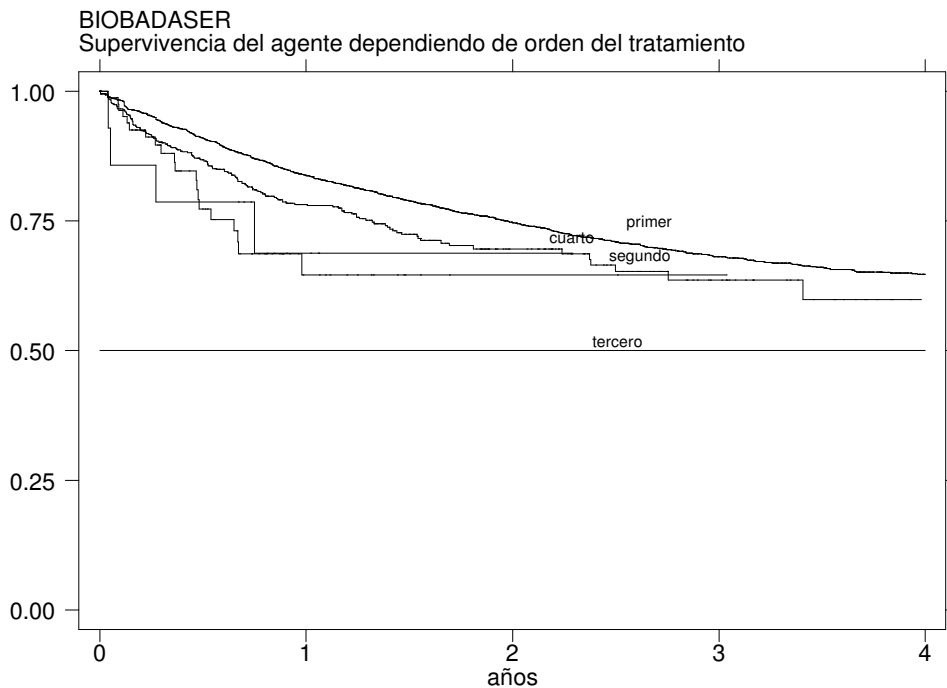
Tabla 2. Cambios entre agentes biológicos en los pacientes registrados en BIOBADASER, por orden de frecuencia.

Cambios entre agentes	Total pacientes	% pacientes
Solo un agente utilizado		
infiximab	3163	59
etanercept	1160	21,6
adalimumab	356	6,64
anakinra	17	0,32
Dos agentes		
infiximab-etanercept	405	7,55
etanercept-infiximab	50	0,93
infiximab-adalimumab	46	0,86
etanercept-adalimumab	27	0,50
adalimumab-etanercept	14	0,26
infiximab-anakinra	7	0,13
infiximab-infiximab*	7	0,13
anakinra-etanercept	2	0,04
etanercept-anakinra	2	0,04
anakinra-infiximab	2	0,04
etanercept-etanercept*	2	0,04
adalimumab-adalimumab*	1	0,02
adalimumab-infiximab	1	0,02
anakinra-adalimumab	1	0,02
Infiximab-etanercept	1	0,02
Tres agentes		
infiximab-etanercept-adalimumab	23	0,43
infiximab-etanercept-infiximab	8	0,15
infiximab-adalimumab-etanercept	6	0,11
infiximab-etanercept-anakinra	4	0,07
infiximab-etanercept-etanercept*	4	0,07
anakinra-infiximab-etanercept	3	0,06
etanercept-infiximab-anakinra	3	0,06
etanercept-infiximab-etanercept	2	0,04
etanercept-infiximab-adalimumab	2	0,04
infiximab-anakinra-etanercept	2	0,04
infiximab-infiximab-etanercept*	2	0,04
adalimumab-etanercept-infiximab	2	0,04
adalimumab-etanercept-adalimumab	1	0,02
etanercept-adalimumab-adalimumab*	1	0,02
etanercept-adalimumab-anakinra	1	0,02
etanercept-adalimumab-etanercept	1	0,02
etanercept-adalimumab-infiximab	1	0,02
etanercept-etanercept-infiximab*	1	0,02
infiximab-etanercept-etanercept*	1	0,02
infiximab-infiximab-infiximab*	1	0,02
Cuatro agentes		
infiximab-etanercept-anakinra-etanercept	4	0,07
infiximab-anakinra-etanercept-adalimumab	2	0,04
infiximab-etanercept-anakinra-adalimumab	3	0,06
etanercept-infiximab-adalimumab-anakinra	1	0,02
etanercept-infiximab-anakinra-etanercept	1	0,02
infiximab-etanercept-adalimumab-infiximab	1	0,02
infiximab-etanercept-infiximab-etanercept	1	0,02
infiximab-infiximab-etanercept-anakinra*	1	0,02

* 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 84% 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 65%. Quince pacientes han tenido un cuarto tratamiento con una supervivencia al año del 69% (ver figura 6).

Figura 6. Curva de supervivencia en función del orden de tratamiento.



Los motivos de suspensión varían dependiendo de si se trata de la primera vez que se utilizan como biológicos o como segunda opción de tratamiento (ver Tabla 3). Infliximab se suspende por ineficacia con más frecuencia en el segundo que en el primer tratamiento, principalmente porque cuando es primer tratamiento se suspende más por “otras causas” aunque la diferencia no es significativa ($p = 0,067$). La concordancia entre los motivos de suspensión del primer y del segundo tratamiento, independientemente del fármaco, es baja ($kappa = 0,30$), como se puede observar en la tabla 4. En el 44% de los casos, la causa de suspensión del primer fármaco no es la misma que la de suspensión del segundo.

Investigación de tuberculosis latente y quimioprofilaxis

Desde marzo de 2002 se recogen datos en BIOBADASER sobre las radiografías de tórax y pruebas de Mantoux previas al inicio del tratamiento con biológicos.

En total sabemos que en al menos 3.851 pacientes (63%), se realizó una investigación previa de tuberculosis (TB) latente con radiografía de tórax y Mantoux y que en otros 356 (6%) 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 2.984 (84%) de los tratamientos iniciados con posterioridad a dicha fecha (ver tabla 5).

Definimos probable TB latente por la radiografía de tórax cualquier resultado de los siguientes: granulomas calcificados, paquipleuritis, tuberculosis antigua y tractos cicatriciales o casquetes apicales. No consideramos como probable TB los siguientes patrones: alteraciones inespecíficas de la trama pulmonar, asbestosis, atelectasias, derrame pleural, dudosas bullas, dudoso engrosamiento pleural, dudoso granuloma, engrosamiento hiliar, EPOC, esternotomía, ensanchamiento mediastínico, fibrosis pulmonar, infiltrado, mínimo engrosamiento pleural, nódulos, patrón intersticial, pinzamiento senos, pérdida de volumen, sin alteraciones significativas o silicosis. Según esta definición, 175 casos tendrían un patrón compatible (3%), 3.854 no lo tendrían (63%) y no sabemos si lo tenían o no 2.080 (34%).

Tabla 3. Motivos de suspensión del tratamiento.

a. Primer tratamiento

Agente	Motivo de suspensión			Total
	Acontecimiento adverso (%)	Ineficacia (%)	Otro (%)	
Etanercept	69 (40)	71 (42)	30 (18)	170
Infliximab	510 (46)	399 (36)	208 (18)	1117
Total	579 (45)	470 (37)	238 (18)	1287

$p = 0,302$

b. Segundo tratamiento

Agente	Motivo de suspensión			Total
	Acontecimiento adverso (%)	Ineficacia (%)	Otro (%)	
Etanercept	30 (34)	41 (47)	17 (19)	88
Infliximab	22 (49)	21 (47)	2 (4)	45
Total	52 (39)	62 (47)	19 (14)	133

$p = 0,043$

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

		Segunda causa de suspensión		
		Acontecimiento adverso	Ineficacia	Otros
Primera causa de suspensión	Acontecimiento adverso	20 (14%)	12 (8%)	5 (3%)
	Ineficacia	24 (17%)	51 (35%)	8 (6%)
	Otros	7 (5%)	8 (6%)	9 (6%)

Comunicaron un Mantoux positivo (mayor o igual a 5mm de induración) o un Booster positivo con Mantoux previo negativo 951 casos (en 105 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 1.049 (17%) ocasiones. Si tenemos en cuenta sólo el grupo de pacientes en los que sabemos que se investigó una tuberculosis latente, supondría el 25% de los investigados. Ahora, sabemos que se llevó a cabo quimioprofilaxis en 924 ocasiones (22% de todos los tratamientos). Esto supone, de entre los casos que conocemos que tenían posible tuberculosis latente un 81% (n=852).

Tabla 5. Investigación de TB latente en los pacientes seguidos en BIOBADASER (n=5.361)

Número de pacientes en los que se investigó TB latente	3.851	63% del total de pacientes 84% de los que comenzaron después de Feb 2002
Número de pacientes con Mantoux o re-test (+)	951	En 105 el Mantoux fue (-) y el re-test (+)
Numero de pacientes con Mantoux (-) y tórax sugerente de TB	198	
Numero de pacientes tratados de TB latente	924	81% de los pacientes que deberían haber sido tratados después de Febrero de 2002

Descripción de los acontecimientos adversos

Se han comunicado 1.814 acontecimientos adversos en 1.272 pacientes (24% de los pacientes; ver tabla 6). En 221 pacientes se comunicaron 2, en 67 pacientes 3 y en 50 pacientes 4 ó más.

Si un acontecimiento adverso ocurrió después de haber suspendido el tratamiento, incluso iniciado otro tratamiento con un agente biológico, se siguió adjudicando el acontecimiento al tratamiento inicial a menos que: se tratara de una reacción infusional o un acontecimiento digestivo, rash, urticaria, prurito, síncope o mareo y hubieran pasado más de 30 días de la suspensión.

Tabla 6. Acontecimientos adversos (AA) comunicados en BIOBADASER.

AA por órganos y aparatos	n	% del total de AA	% del total pacientes	AA por órganos y aparatos	n	% del total de AA	% del total pacientes
Infecciones/sepsis	649	35,78	12,11	Trombosis venosa	12	0,66	0,22
Reacción infusional	384	21,17	7,16	Trastorno cerebrovascular	12	0,66	0,22
Alteraciones cutáneas	162	8,93	3,02	Angor	9	0,50	0,17
Erupción / rash	30	1,65	0,56	Paro cardíaco	4	0,22	0,07
Inflamación zona de inyección	25	1,38	0,47	Arritmia	4	0,22	0,07
Urticaria	21	1,16	0,39	Flebitis	3	0,17	0,06
Alopecia	10	0,55	0,19	Pericarditis	3	0,17	0,06
Dermatitis	10	0,55	0,19	Gangrena periférica	2	0,11	0,04
Prurito	10	0,55	0,19	Derrame cardíaco	1	0,06	0,02
Vasculitis cutánea	9	0,50	0,17	Isquemia periférica	1	0,06	0,02
Eritema multiforme	6	0,33	0,11	Rotura aneurisma de aorta	1	0,06	0,02
Psoriasis	6	0,33	0,11	Trombosis arterial	1	0,06	0,02
Dermatitis liquenoide	5	0,28	0,09	Tromboembolismo pulmonar	1	0,06	0,02
Eritema malar	4	0,22	0,07	Valvulopatía	1	0,06	0,02
Liquen plano	4	0,22	0,07	Alteraciones digestivas	94	5,18	1,75
Úlcera cutánea	4	0,22	0,07	Hipertransaminemia	33	1,82	0,62
Angioedema	3	0,17	0,06	Diarrea	22	1,21	0,41
Eritema nodoso	3	0,17	0,06	Cólico biliar	8	0,44	0,15
Lupus cutáneo	3	0,17	0,06	Dispepsia	4	0,22	0,07
Liquen estriatum	2	0,11	0,04	Dolor abdominal	4	0,22	0,07
Dermatoesclerosis	1	0,06	0,02	Hemorragia digestiva alta	4	0,22	0,07
Granuloma anular	1	0,06	0,02	Apendicitis aguda	3	0,17	0,06
Hematoma	1	0,06	0,02	Gastritis	3	0,17	0,06
Hipertricosis	1	0,06	0,02	Diverticulitis	2	0,11	0,04
Pioderma gangrenoso	1	0,06	0,02	Obstrucción intestinal	2	0,11	0,04
Seborrea	1	0,06	0,02	Odinofagia	2	0,11	0,04
Vitíligo	1	0,06	0,02	Duodenitis	1	0,06	0,02
Alteraciones cardiovasculares	125	6,89	2,33	Esofagitis	1	0,06	0,02
Insuficiencia cardíaca	22	1,21	0,41	Enfermedad de Chron	1	0,06	0,02
Hipertensión	17	0,94	0,32	Isquemia intestinal	1	0,06	0,02
Infarto de miocardio	17	0,94	0,32	Pancreatitis	1	0,06	0,02
Edema periférico	14	0,77	0,26	Rectorragia	1	0,06	0,02

AA por órganos y aparatos	n	% del total de AA	% del total pacientes	AA por órganos y aparatos	n	% del total de AA	% del total pacientes
Úlcera péptica	1	0,06	0,02	Fibrosis pulmonar	1	0,06	0,02
Alteraciones hematológicas	47	2,59	0,88	Insuficiencia respiratoria	1	0,06	0,02
Leucopenia	20	1,10	0,37	Alteraciones neurológicas	35	1,93	0,65
Trombopenia	11	0,61	0,21	Cefalea	16	0,88	0,30
Anemia	9	0,50	0,17	Enfermedad desmielinizante	6	0,33	0,11
Pancitopenia	4	0,22	0,07	Neuritis	4	0,22	0,07
Eosinofilia	3	0,17	0,06	Demencia	3	0,17	0,06
Neoplasias	44	2,43	0,82	Amnesia	1	0,06	0,02
Carcinoma mama	9	0,50	0,17	Convulsión	1	0,06	0,02
Carcinoma vejiga	5	0,28	0,09	Miastenia gravis	1	0,06	0,02
Linfoma	4	0,22	0,07	Neuralgia trigémino	1	0,06	0,02
Carcinoma bronquial	3	0,17	0,06	Polineuropatía	1	0,06	0,02
Carcinoma espinocelular	3	0,17	0,06	Vasculitis SNC	1	0,06	0,02
Carcinoma próstata	3	0,17	0,06	Alteraciones psiquiátricas	16	0,88	0,30
Gammapatía monoclonal	3	0,17	0,06	Depresión	8	0,44	0,15
Carcinoma ovario	2	0,11	0,04	Impotencia	3	0,17	0,06
Carcinoma páncreas	2	0,11	0,04	Insomnio	2	0,11	0,04
Epitelioma basocelular	2	0,11	0,04	Agorafobia	1	0,06	0,02
Melanoma	2	0,11	0,04	Disminución libido	1	0,06	0,02
Carcinoma peritoneal	1	0,06	0,02	Psicosis	1	0,06	0,02
Carcinoma basocelular	1	0,06	0,02	Alteraciones urológicas-renal	20	1,10	0,37
Carcinoma colon	1	0,06	0,02	Insuficiencia renal aguda	5	0,28	0,09
Carcinoma gástrico	1	0,06	0,02	Dolor renal	4	0,22	0,07
Glioblastoma	1	0,06	0,02	Función renal alterada	4	0,22	0,07
Meningioma	1	0,06	0,02	Nefrolitiasis	3	0,17	0,06
Alteraciones pulmonares	39	2,15	0,73	Hematuria	2	0,11	0,04
Neumonitis	10	0,55	0,19	Cistitis hemorrágica	1	0,06	0,02
Broncoespasmo	8	0,44	0,15	Disuria	1	0,06	0,02
Derrame pleural	5	0,28	0,09	Alteraciones oftalmológicas	14	0,77	0,26
Hemoptisis	3	0,17	0,06	Escleritis	3	0,17	0,06
Enfermedad pulmonar intersticial	3	0,17	0,06	Glaucoma	2	0,11	0,04
Bronquiolitis obliterante	2	0,11	0,04	Uveítis	2	0,11	0,04
Neumotórax	2	0,11	0,04	Desprendimiento vítreo	1	0,06	0,02
Rx tórax anormal	2	0,11	0,04	Diplopia	1	0,06	0,02
Disnea	1	0,06	0,02	Disminución agudeza visual	1	0,06	0,02
Fibrosis pulmonar empeorada	1	0,06	0,02	Hemorragia ocular	1	0,06	0,02

AA por órganos y aparatos	n	% del total de AA	% del total pacientes	AA por órganos y aparatos	n	% del total de AA	% del total pacientes
Miodesopsias	1	0,06	0,02	Dolor mecánico	2	0,11	0,04
Ptosis palpebral	1	0,06	0,02	Empeoramiento Sjögren	2	0,11	0,04
Ulceración corneal	1	0,06	0,02	Hernia	2	0,11	0,04
Alteraciones endocrino- metabólicas	9	0,50	0,17	Neoplasia benigna laringe	2	0,11	0,04
Hipertiroidismo	4	0,22	0,07	Niveles de fármaco disminuido	2	0,11	0,04
Hipocalcemia	2	0,11	0,04	Obesidad	2	0,11	0,04
Diabetes	1	0,06	0,02	Pérdida peso	2	0,11	0,04
Hiperparatiroidismo	1	0,06	0,02	Rinitis	2	0,11	0,04
Hipotiroidismo	1	0,06	0,02	Shock anafiláctico	2	0,11	0,04
Alteraciones ginecológicas	6	0,33	0,11	Síncope	2	0,11	0,04
Trastorno menstruación	4	0,22	0,07	Vértigo	2	0,11	0,04
Embarazo extrauterino	1	0,06	0,02	Accidente	1	0,06	0,02
Endometriosis	1	0,06	0,02	Afonía	1	0,06	0,02
Otros	170	9,37	3,17	Artritis post-traumática	1	0,06	0,02
Fractura patológica	30	1,65	0,56	Discitis	1	0,06	0,02
Fiebre	23	1,27	0,43	Dupuytren	1	0,06	0,02
Empeoramiento, artritis reumatoide	15	0,83	0,28	Empeoramiento, enfermedad de Still	1	0,06	0,02
Síndrome lupus-like	15	0,83	0,28	Empeoramiento, lupus eritematoso	1	0,06	0,02
Mareo	9	0,50	0,17	Gingivorragias	1	0,06	0,02
Astenia	8	0,44	0,15	Hiperbilirrubinemia	1	0,06	0,02
Complicación cirugía	7	0,39	0,13	Hipercolesterolemia	1	0,06	0,02
Muerte por causa desconocida	6	0,33	0,11	Lipoma	1	0,06	0,02
Empeoramiento, espondilitis anquilosante	5	0,28	0,09	Prostatismo	1	0,06	0,02
Mielopatía cervical compresiva	5	0,28	0,09	Rotura tendinosa	1	0,06	0,02
Necrosis aséptica ósea	3	0,17	0,06	Sarcoidosis	1	0,06	0,02
Amiloidosis	2	0,11	0,04	Síndrome constitucional	1	0,06	0,02
Bursitis	2	0,11	0,04	Xantoma	1	0,06	0,02
Dolor torácico	2	0,11	0,04	Total	1.814	100,00	33,84

Tabla 7. Descripción de los pacientes que fallecieron durante el seguimiento en BIOBADASER.

Paciente	edad	Diagnóstico	Biológico	Fecha inicio tto	Fecha fin tto	Causa fallecimiento	Fecha de fallecimiento
00011	22	Artritis Idiopática Juvenil	Etanercept	26 Nov 01	13 Mar 02	Shock séptico por germen no definido	13 Mar 02
00019	62	AR	Etanercept	18 Ago 99	01 Jun 02	Hemorragia intracraneal	01 Jun 02
00170	62	AR	Infliximab	25 Jul 00	01 Oct 00	Neumonía por germen no definido	01 Oct 00
00172	55	Espondiloartritis	Infliximab	05 Nov 03	22 Dic 03	Muerte por causa desconocida	01 Ene 04
00180	57	AR con IRC en hemodiálisis	Etanercept	20 Jun 03	20 Jun 03	Shock séptico por <i>Staphylococcus aureus</i>	02 Jul 03
			Infliximab	30 Abr 02	04 Jun 03		
00310	58	AR	Etanercept	11 Oct 99	08 Dic 03	Infarto cerebrovascular masivo	27 Abr 04
			Infliximab	14 Ene 04	14 Abr 04		
00353	69	AR	Infliximab	02 Mar 00	01 Sep 00	Trombosis cerebral masiva	02 Nov 02
00385	62	AR	Infliximab	09 Mar 01	17 Abr 03	Infarto de miocardio	31 May 03
00394	46	A Ps	Infliximab	03 Ene 00	20 Oct 02	Shock séptico polimicrobiano	01 Feb 03
00409	64	AR	Infliximab	18 Oct 00	22 Oct 02	Adenocarcinoma bronquial	01 Abr 03
00463	57	AR (Neumopatía intersticial leve)	Infliximab	19 Jul 00	04 Sep 00	TBC diseminada	01 Oct 00
00773	53	AR (Prótesis, amiloidosis)	Infliximab	04 Abr 00	18 Jun 02	Endocarditis por <i>Staphylococcus epidermidis</i>	11 May 02
00789	82	AR	Infliximab	10 May 01	05 Sep 01	Carcinoma mama	01 Ene 04
00930	51	AR	Infliximab	17 Ene 02	12 Jun 02	Shock séptico por germen no identificado	10 Jul 02
00967	66	AR	Infliximab	17 Feb 00	01 Jul 01	Shock séptico por <i>Staphylococcus aureus</i>	10 Nov 01
01272	73	AR	Infliximab	08 Mar 00	25 Abr 03	Hemoptisis	19 Ene 04
01475	67	AR	Infliximab	18 Abr 01	19 Dic 01	Paro cardíaco	23 Dic 01
01672	65	AR	Infliximab	30 Abr 02	03 May 04	Diverticulitis complicada	13 May 04
01704	52	AR (Amiloidosis 2ª)	Infliximab	07 Jun 00	25 Ene 01	Shock séptico por <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	23 Ene 01
02161	58	AR	Infliximab	15 Mar 01	18 Jul 01	Shock séptico por germen no identificado	01 Jun 01
02208	59	AR	Infliximab	29 Mar 00	01 Jul 03	Paro cardíaco en cirugía cardíaca	24 Dic 03
			Etanercept	01 Jul 03	24 Dic 03		
02336	76	AR (Fibrosis pulmonar 2ª a AR)	Infliximab	03 Oct 02	14 Nov 02	Neumonitis	22 Dic 02
02354	62	AR	Etanercept	01 Ago 00	20 Dic 01	Neumonía por <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	22 Dic 01
02397	76	AR	Infliximab	11 Sep 00	14 Mar 03	Isquemia intestinal	14 Mar 03
02490	58	Sarcoidosis	Infliximab	16 Abr 02	02 Jun 04	Insuficiencia cardíaca derecha por cor pulmonale	04 jun 04

Paciente	edad	Diagnóstico	Biológico	Fecha inicio tto	Fecha fin tto	Causa fallecimiento	Fecha de fallecimiento
02501	70	AR	Infliximab	04 May 01	15 Jul 01	Neumonía por germen no definido	20 Jul 01
02595	38	AR	Infliximab	05 Dic 01	15 Ene 02	Rotura aneurisma aorta	01 Feb 02
03402	61	Artritis psoriásica	Infliximab	03 Mar 03	21 Nov 04	Muerte por causa desconocida	21 Nov 04
03415	66	AR	Infliximab	28 Ene 00	07 Sep 01	Sepsis secundaria a diverticulitis perforada	06 May 04
			Etanercept	24 Mar 04	12 Abr 04		
03605	65	AR	Infliximab	12 Jul 01	23 Oct 01	Paro cardíaco	23 Oct 01
03657	46	EA	Infliximab	03 Jul 01	14 Ago 01	Shock séptico polimicrobiano	21 Sep 01
03717	77	AR	Infliximab	05 Jun 01	23 Jul 01	TBC pulmonar	20 Ago 01
03794	56	AR	Infliximab	24 Jul 01	08 May 02	Neumonía por germen no definido	16 Jun 02
04068	36	EA	Infliximab	16 Jul 01	19 Nov 04	Hemorragia intracraneal	13 Nov 04
04185	83	AR	Infliximab	04 Ago 03	15 Sep 03	Infarto cerebrovascular	15 Sep 03
04483	69	AR	Infliximab	17 Jul 00	08 Dic 00	Amiloidosis	04 Dic 00
04525	78	AR	Etanercept	10 Oct 02	18 Mar 04	Úlcera cutánea resistente a tratamiento, complicada con trombopenia, sepsis e insuficiencia renal	01 Jun 04
04536	67	AR (Amiloidosis)	Infliximab	15 Oct 02	16 Ene 03	Infarto de miocardio	20 Ene 03
04584	55	AR (Neumopatía intersticial)	Infliximab	13 May 02	03 Jul 02	Infección cerebral por germen no definido	23 Ene 03
04603	74	AR	Infliximab	24 Ago 00	02 Nov 01	Neumonía por germen no definido y pancitopenia	13 Mar 02
04674	54	AR	Infliximab	24 May 02	04 May 03	Shock séptico por <i>Legionella</i>	
04689	67	AR (Amiloidosis, IR terminal)	Infliximab	09 Nov 00	01 Dic 00	Paro cardíaco, complicaciones hemodiálisis	14 Sep 04
			Etanercept	08 Abr 02	06 May 02		
04715	69	AR (ANA+, nódulos)	Infliximab	31 Oct 00	31 Oct 00	Insuficiencia cardíaca	31 Oct 00
05161	76	AR	Infliximab	10 Oct 01	18 Ene 04	Muerte por causa desconocida	18 Ene 04
05370	75	AR (SLAA intervenida)	Infliximab	29 May 00	01 Abr 03	Neumonía por germen no definido	18 Mar 04
			Etanercept	01 May 03	18 Mar 04		
05695	74	AR	Infliximab	02 Ago 00	06 Oct 00	Muerte por causa desconocida	01 May 02
05726	69	AR (artroplastia de rodilla)	Infliximab	06 Mar 00	27 Ene 03	Endocarditis por <i>Salmonella</i>	20 Feb 03
05883	57	AR (Fibrosis pulmonar 2ª a AR)	Infliximab	27 Feb 02	27 Feb 02	Empeoramiento, fibrosis pulmonar	27 Feb 02
05889	63	AR	Infliximab	13 Abr 00	01 Abr 03	Infarto de miocardio	08 Abr 03
05899	66	AR	Infliximab	15 Oct 01	14 Feb 02	TBC pulmonar	01 Mar 02

Paciente	edad	Diagnóstico	Biológico	Fecha inicio tto	Fecha fin tto	Causa fallecimiento	Fecha de fallecimiento
06484	64	AR	Infliximab	09 Oct 00	05 Nov 01	Bronquiolitis obliterante	11 Nov 01
06642	70	AR	Infliximab	02 Mar 00	08 Nov 00	Infección TB pulmonar	15 Mar 04
			Etanercept	17 Oct 01	01 Mar 04		
06643	70	AR	Infliximab	08 Abr 02	12 Sep 02	Muerte por causa desconocida	12 Sep 02
06797	62	AR	Infliximab	07 Dic 00	14 Sep 01	Carcinoma páncreas	10 Sep 01
06913	73	AR (Seronegativa)	Infliximab	27 Ago 01	08 Oct 01	Neumonía por germen no definido	01 Dic 01
07397	66	AR	Infliximab	01 Jun 01	02 Abr 02	Carcinoma espinocelular	19 Ago 03
			Etanercept	06 May 02	01 Jul 03		
07753	44	Esclerodermia (Fibrosis pulmonar, RGE, miocarditis)	Infliximab	01 Oct 01	18 Oct 01	Shock anafiláctico y neumonitis	31 Dic 01
07790	61	AR (IRC por amiloidosis; prótesis)	Infliximab	24 Nov 00	24 Nov 00	Infección cerebral por germen no definido	01 Dic 00
07978	70	AR (Amiloidosis, IR terminal, hemodiálisis)	Etanercept	28 Ene 04	25 Abr 04	Muerte súbita por causa desconocida	25 Abr 04
08512	71	AR	Infliximab	18 Mar 03	25 May 03	Infarto de miocardio	01 Jun 03
09040	60	AR (Fibrosis pulmonar 2ª a AR)	Infliximab	20 Nov 01	02 Ene 02	Derrame cardiaco	11 Feb 02

Abreviaturas: AR, artritis reumatoide; APs, artritis psoriásica; EA, espondilitis anquilosante; ANA, anticuerpos antinucleares; IRC, insuficiencia renal crónica; RGE, reflujo gastroesofágico.

El tipo de acontecimiento adverso más frecuente fue la infección (n=649; 36%), seguido de las reacciones infusionales (n=384; 21%) y los trastornos cutáneos (n=162, 9%) y cardiovasculares (n=127; 7%).

Se han comunicado 63 fallecimientos y 474 ingresos hospitalarios como consecuencia de los acontecimientos adversos. En 795 ocasiones (44%) no ocurrió ninguna de estas y sin embargo el médico notificador opinaba que el acontecimiento era relevante. Las muertes ocurrieron en su mayoría por infecciones (n=25, 40%) o por eventos cardiovasculares (n=17, 27%). En la tabla 7 se muestran las características de los pacientes fallecidos durante el seguimiento en BIOBADASER.

Descripción de las infecciones

Se comunicaron 649 infecciones relevantes en 521 pacientes (76 pacientes con 2 infecciones y 24 pacientes con 3 ó más infecciones).

En las tablas 8 y 9 se indican las localizaciones y gérmenes implicados en las infecciones, respectivamente. Los dos gérmenes identificados con más frecuencia fueron el virus del herpes zoster y el *Mycobacterium tuberculosis*.

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

Localización	n	%
Vías respiratorias bajas	153	23,5
Piel y tegumentos	139	21,4
Vías respiratorias altas	103	15,9
Sistema urinario	57	8,8
Articulación	27	4,2
Boca	19	2,9
Gastrointestinal	18	2,8
Infección sistémica	17	2,6
Sepsis	15	2,3
Bursa periarticular	12	1,9
Flemón dentario	11	1,7
Senos paranasales	8	1,2
Genital	8	1,2
Hueso	7	1,1
Ocular	6	0,9
Ganglionar	6	0,9
Hepatoesplénica	6	0,9
Peritoneo	6	0,9
Cerebral	5	0,8
Oídos	5	0,8
Prótesis articular	5	0,8
No especificado	4	0,6
Pleura	4	0,6
Músculo	4	0,6
Endocarditis	3	0,5
Bacteriemia autolimitada	1	0,2
	649	100,0

Comparando la tasa de incidencia de herpes zoster con una población control de artritis reumatoide (EMECAR), el riesgo de herpes zoster (medido por tasa relativa de incidencia) en pacientes con terapias biológicas es de 2,6 (IC 95%: 0,7-21,8), no concluyente.

Tabla 9. Infecciones comunicadas en BIOBADASER por germen y frecuencia.

Germen	n	%
Bacterias		
No especificada	92	14,2
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	47	7,3
<i>Staphylococcus aureus</i>	45	7,0
<i>Escherichia coli</i>	18	2,8
Bacilos gramnegativos	10	1,5
<i>Pseudomona aeruginosa</i>	9	1,4
<i>Salmonella</i>	7	1,1
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	6	0,9
<i>Streptococcus sp</i>	5	0,8
<i>H influenzae</i>	4	0,6
<i>Proteus mirabilis</i>	4	0,6
<i>Legionella</i>	3	0,5
Neumococo	3	0,5
Polimicrobiano	3	0,5
<i>Brucella</i>	1	0,2
<i>Listeria monocytogenes</i>	1	0,2
Meningococo	1	0,2
Micobacteria atípica	1	0,2
<i>Pseudomona putrida</i>	1	0,2
<i>Streptococcus bovis</i>	1	0,2
Virus		
Herpes zóster	57	8,3
No especificado	16	2,5
Herpes simple	12	1,9
Citomegalovirus	4	0,6
Hepatitis B	2	0,3
Hepatitis C	2	0,3
Epstein Barr	1	0,2
Papiloma virus	1	0,2
Hongos		
Candida	11	1,7
Dermatomicosis	2	0,3
<i>Aspergillus fumigatus</i>	2	0,3
<i>Ptyrosporom ovale</i>	2	0,3
Tinnea corporis	1	0,2
No especificado	277	42,7
	649	100,0

En cuanto a la tasa de tuberculosis, comparada tanto con la de la población general como con la de una población de control (EMECAR)¹, es elevada (ver tabla 10). Se han detectado 8 casos de tuberculosis nuevos desde el inicio de la normativa de investigación y profilaxis, cinco con Infliximab, dos con adalimumab y uno con Etanercept. En la mayoría de los casos la TB se detectó en un plazo de cinco meses o inferior tras el inicio del tratamiento. En un caso se había realizado la investigación completa (Rx tórax, Mantoux y Booster), mientras que en el resto no se había pedido Booster ante un Mantoux negativo y en dos casos se puso tratamiento a pesar de Mantoux positivo. Un caso había recibido quimioprofilaxis con isoniazida. La tabla muestra la tasa relativa de incidencia con respecto a la población control antes y después de la 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 10. 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 90 por 100.000).

Inicio del tratamiento	Personas-año expuestas BIOBADASER	casos	TI de TB por 100.000	TRI frente a población general (IC 95%)	TRI frente a EMECAR (IC 95%)
Antes del 1er trimestre 2002	7.976	39	489 (357-669)	20 (12-34)	5,4 (2,4-14,3)
Después del 1er trimestre 2002	3.956	8	202 (101-404)	8 (3-19)	2,2 (0,7-7,2)

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

Insuficiencia cardiaca

Se han registrado 20 casos de insuficiencia cardiaca en los pacientes registrados en BIOBADASER, todos en pacientes mayores de 50 años (4 casos en el grupo de 50-60 años, 10 casos en el grupo de 60-70 años, 5 en el grupo de 70-80 años y 1 caso en mayores de 80 años). La tasa de incidencia de insuficiencia cardiaca por 100.000 pacientes año es de 165. Comparada con la de EMECAR, no se encuentra un aumento del número de casos (tasa relativa de incidencia 0,19; IC 95%: 0,08-0,45).

Reacciones infusionales

En la tabla 11 se enumeran los 779 tipos de síntomas y signos aparecidos en las 384 reacciones infusionales con infliximab. La mediana del tiempo de aparición de la reacción respecto de la infusión fue de 0 horas, con un rango entre 0 y 336 horas desde la infusión (P₂₅₋₇₅=0-0).

¹ L Carmona, C Hernandez-Garcia, C Vadillo, E Pato, A Balsa, I González, MA Belmonte, X Tena, R Sanmartí, EMECAR Study Group. Increased risk of tuberculosis in rheumatoid arthritis patients. J Rheumatol 2003 Jul;30(7):1436-9.

² Caminero JA, Cayla JA, Lara N; Working Group on the Current Status of Tuberculosis in Spain. Evaluation of tuberculosis trends in Spain, 1991-1999. Int J Tuberc Lung Dis. 2003 Mar;7(3):236-42

Tabla 11. Síntomas aparecidos durante las reacciones infusionales, por orden de frecuencia.

Síntoma/Signo	n	% del total de síntomas	% del total de reacciones infusionales
Erupción	164	21,05	42,71
Disnea	86	11,04	22,40
Prurito	80	10,27	20,83
Dolor torácico	54	6,93	14,06
Hipotensión	49	6,29	12,76
Malestar general	48	6,16	12,50
Mareo	43	5,52	11,20
Nauseas	36	4,62	9,38
Cefalea	29	3,72	7,55
Hipertensión	29	3,72	7,55
Fiebre	28	3,59	7,29
Edema facial	26	3,34	6,77
Broncoespasmo	18	2,31	4,69
Edema bucal	15	1,93	3,91
Tos	14	1,80	3,65
Mialgia	10	1,28	2,60
Parestesias	10	1,28	2,60
Astenia	7	0,90	1,82
Dolor abdominal	7	0,90	1,82
Síncope	6	0,77	1,56
Conjuntivitis	5	0,64	1,30
Taquicardia supraventricular	5	0,64	1,30
Dispepsia	4	0,51	1,04
Edema generalizado	2	0,26	0,52
Edema periférico	2	0,26	0,52
Acidosis respiratoria	1	0,13	0,26
Diplopia	1	0,13	0,26
Total signos distintos	779	100	

Neoplasias

Se han registrado 44 neoplasias, cuatro de las cuales han causado el fallecimiento del paciente. Comparado con EMECAR, la tasa de incidencia de neoplasias en BIOBADASER es inferior: tasa relativa de incidencia 0,41 (IC 95%: 0,21-0,86). Menos concluyente es la comparación en cuanto a la tasa de linfomas: tasa relativa de incidencia 0,19 (IC 95%: 0,03-2,1).

Enfermedad desmielizante

Se han registrado seis casos de enfermedad desmielinizante, cinco con infliximab (tasa de incidencia por 100.000 personas año: 57 [IC 95%: 22-153]) y uno con etanercept (tasa de incidencia por

100.000 personas año: 46 [IC 95%: 6-326]). 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 33 (0,6%) de los pacientes registrados en BIOBADASER. Ocho de los 33 estaban con isoniazida en el momento del acontecimiento adverso. No se requirió ingreso hospitalario o prolongación de ingreso por hipertransaminemia en ningún caso comunicado.

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	% de pacientes con AA
Glucocorticoides	1134	62,5
AINE	1091	60,1
Metotrexato	1085	59,8
Leflunomida	224	12,3
Salazopirina	35	1,9
Cloroquina	28	1,5
Ciclosporina	12	0,7
Sales de oro	8	0,4
Azatioprina	2	0,1

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

Comorbilidad	n	%
HTA	285	15,7
Osteoporosis	252	13,9
Dislipemia	142	7,8
Diabetes	110	6,1
EPOC	91	5,0
Cardiopatía isquémica	56	3,1

Monitorización

Desde diciembre de 2004 hasta enero de 2005, se ha llevado a cabo la monitorización de pacientes seleccionados aleatoriamente. En total se seleccionaron 481 pacientes, procedentes de 77 centros, lo que en el momento de hacer la selección era el 10% de todos los pacientes registrados. No se pudo recuperar la historia clínica de 74 pacientes durante la monitorización, por lo que, en total, se revisaron 407 historias (85% tasa de respuesta a monitorización). El 52% de los registros en BIOBADASER, cuando se comparaban con la información en las historias clínicas, tenía algún tipo de fallo en la recogida de datos.

Se definió falta grave en el registro la ausencia de comunicación del fin del tratamiento (detectada en 38 pacientes, 9%) y la no comunicación de efectos adversos (en 64 pacientes, 16%). Dos de los acontecimientos eran graves, en concreto dos fallecimientos, uno por trombosis cerebral masiva y otro por tuberculosis. En total, un 18% de los pacientes tenía algún error de notificación no leve.

Todos los errores en estos pacientes han sido corregidos. Si asumimos que en resto de los 5.361 pacientes registrados se mantiene el 18% de error, el tanto por ciento probable existente en BIOBADASER es del 11%.

En Madrid, a 7de febrero de 2005

Responsables del informe: Rocío González y Loreto Carmona

Responsable de la monitorización: Raquel Ruiz

Unidad de Investigación, Sociedad Española de Reumatología

Han participado en BIOBADASER:

Alba Erra, Sara Marsal (Ciudad Sanitaria Vall D'hebron); Mónica Fernández Castro, Juan Mulero, Jose Luis Andreu, (Clinica Puerta de Hierro); Manuel Rodríguez Gómez (Complejo Hospitalario de Ourense); Marta Larrosa Padro, Enrique Casado, (Consorci Hospitalari del Parc Tauli); Elena Leonor Sirvent Alierta, Delia Reina, Carmen García Gómez, (Hospital de Bellvitge); Beatriz Joven Ibañez, Patricia Carreira Delgado, (Hospital 12 De Octubre); M^a Victoria Hernández (Hospital Clinic I Provincial); Estibaliz Loza (Hospital Clinico Universitario San Carlos); Alberto Alonso Ruiz, Esther Uriarte Itzazelaia (Hospital De Cruces); Lucia Pantoja Zarza, M^a Valvanera Pinillos Aransay (Hospital del Bierzo); Teresa Mariné Hernández (Hospital de L'esperit Sant); Rosario Garcia de Vicuña Pinedo, Ana M^a Ortiz Garcia, Isidoro González Álvaro (Hospital Universitario de La Princesa); César Díaz López, Arturo Rodríguez de La Serna (Hospital de La Santa Creu I Sant Pau); Eduardo Loza Cortina (Hospital de Navarra); M^a Victoria Irigoyen Oyarzabal, Inmaculada Ureña Garnica, Virginia Coret Cagigal (Hospital General Carlos Haya); Paloma Vela Casasempere (Hospital General Universitario de Alicante); Miquel Angel Belmonte Serrano, Juan Beltran Fabregat, Juan Jose Lerma (Hospital General de Castellon); Myriam Liz Graña (Hospital Clinico Universitario de Santiago); Saul Mario Gelman Aizen (Hospital General de Manresa); Elena Ciruelo Monge, Eva Tomero Muriel, Olga Amengual (Hospital General de Segovia); Juan Carlos Cobeta García (Hospital General de Teruel Obispo Polanco); Encarnacion Saiz Cuenca, Jose Galvez Muñoz (Hospital General Morales Meseguer); Gerardo Iglesias de La Torre (Hospital General Rio Carrion); Rosa Roselló Pardo, Carlos

Vazquez Galeano (Hospital General San Jorge); Juan Pablo Valdazo de Diego (Hospital General Virgen de La Concha); Xavier Tena Marsá, Vera Ortiz Santamaría (Hospital Universitari Germans Trias I Pujol); Manuel Fernandez Prada, Jose Antonio Piqueras (Hospital General Universitario de Guadalajara); Laura Cebrián Méndez (Hospital Gregorio Marañón); Juan Jose Garcia Borrás (Hospital La Fe); Francisco Javier Manero Ruiz (Hospital Universitario Miguel Servet); Manel Pujol Busquets, Josep Granados Duran (Hospital Mutua Terrassa); Jose Luis Cuadra, F. Javier Paulino Tevar, Marcos Paulino Huertas (Hospital Nuestra Señora del Carmen); Olga Maiz, Estibaliz Barastay (Hospital de Donosti); Carmen Torres, Montserrat Corteguera Coro (Hospital Nuestra Señora de Sonsoles); Carlos Rodriguez Lozano, Félix Francisco Hernández, Iñigo Rua Figueroa Fernandez (Hospital de Gran Canaria Dr. Negrin); Oscar Illera Martin, Antonio C. Zea Mendoza, Paloma García de La Peña Lefebvre, Marta Valero Exposito (Hospital Ramon y Cajal); Emilia Aznar, Ricardo Gutierrez (Hospital Reina Sofia); Ana Cruz Valenciano, Manuel Crespo Echeverria, Felix Cabero Del Pozo (Hospital Severo Ochoa); M^a Teresa Ruiz Jimeno (Hospital Comarcal Sierrallana); Jordi Fiter Aresté, Luis Espadaler Poch (Hospital Son Dureta); Juan Carlos Vesga Carasa, Eduardo Cuende Quintana (Hospital Txagorritxu); Sagrario Sanchez Andrada, Vicente Rodríguez Valverde (Hospital Universitario Marques de Valdecilla); Ivan Ferraz Amaro, Tomas Gonzalez Garcia (Hospital Universitario de Canarias); Jose Luis Marengo de La Fuente, Eduardo Rejón (Hospital Universitario de Valme); Eduardo Collantes Estevez, M Carmen Castro Villegas (Hospital Universitario Reina Sofia); Blanca Hernandez, Jose V. Montes de Oca Mercader, Federico Navarro Sarabia, Francisco Javier Toyos Saenz de Miera (Hospital Universitario Virgen Macarena); Carlos Marras Fernandez-Cid, Luis Francisco Linares Ferran, Juan Moreno Morales (Hospital Virgen de La Arrixaca); Carmen González-Montagut (Hospital Virgen de La Luz); Angel Garcia Aparicio (Hospital Virgen de La Salud); Rafael Cáliz Cáliz, Carmen Idalgo Tenorio (Hospital Virgen de Las Nieves); Amalia Sánchez-Andrade Fernández (Hospital Xeral-Calde); Tatiana Cobo, Azucena Hernandez (Hospital La Paz); Xavier Arasa Fava (Hospital De Tortosa); Jose Raul Noguera Pons, Francisco J. Navarro Blasco, Juan Victor Tovar Beltran (Hospital General Universitario de Elche); Jose Carlos Rosas Gomez de Salazar, Gregorio Santos Soler (Hospital del S.V.S. de Villajoyosa); Isabel Ibero Diaz, Vega Jovani Casado, Raquel Martin Domenech, (Hospital General de Elda); Jordi del Blanco Barnusell (Hospital Sant Jaume De Calella); Miguel Angel Abad Hernandez, Maria Torresano Andres (Hospital Virgen del Puerto); Gaspar Pérez Lidon, Manuel Tenorio Martín (Hospital del Insalud Ceuta); Inmaculada Bañegil (Hospital de Mendaro); Joan Maymo Guarch, Carolina Pérez García (Imas. Hospital de L'esperança y del Mar); Victor Eliseo Quevedo Vila (Hospital Comarcal de Monforte); Javier Rivera Redondo, Teresa González Hernández (Instituto Provincial de Rehabilitacion); Jose Manuel Rodríguez Heredia, Angel Gallegos Cid, Jesús Garcia Arroba Muñoz, Miguel Cantalejo Moreira (Hospital Universitario de Getafe); Raquel Almodovar, Javier Quiros Donate, Pedro Zarco Montejo, Ramon Mazzucchelli (Hospital Fundacion Alcorcon); Alfonso Corrales Martinez (Hospital Comarcal de Laredo); Dolors Boquet Estruch (Hospital Arnau de Vilanova); Francisco Perez Torres (Hospital General de Requena); Jose Ivorra Cortes (Hospital Gral de Onteniente); Xavier Suris Armangue (Hospital General de Granollers); Trinidad Pérez Sandoval (Hospital Virgen Blanca); Javier Calvo Catalá, Cristina Campos (Hospital General Universitario de Valencia); Maria Francisca Pina Perez (Hospital Rafael Mendez); Cristina Hidalgo Calleja (Hospital de La Santisima Trinidad); Julia García Consuegra, Rosa Merino Muñoz (Hospital Infantil La Paz); Miquel Sala Gómez (Hospital de

Figueres); Montserrat Centellas (Hospital de Mataró); Jose Miguel Ruiz Martín (Hospital de Viladecans); Antonio Juan Mas, Inmaculada Ros Vilamajó (Fundación Hospital Son Llàtzer); Jaime Fernandez Campillo, Rocio Gonzalez Molina (Hospital del S.V.S. Vega Baja); Mauricio Minguez Vega, Gaspar Panadero Tendero (Hospital San Juan de Alicante); Jesus Ibañez Ruan (Policlinico Vigo, S.A. (Povisa)); Anna Martinez Cristobal, Pilar Trenor (Hospital de La Ribera); Jenaro Graña Gil (Hospital Santa Teresa); M^a Teresa Bosque Peralta (Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa); Ana Urruticoechea Arana (Hospital Can Misses de Ibiza); Jose Roman Ivorra, Inmaculada Chalmeta (Hospital Universitario Dr. Peset); Javier Alegre López, Bonifacio Álvarez Lario, José Luis Alonso Valdivielso, Julia Fernández Melón (Hospital General Yagüe); M^a Angeles Belmonte López (Clínica A. Belmonte).