

BIOBADASER: INFORME 17/7/2002

A fecha 17 de julio de 2002 se registran 1.786 pacientes en BIOBADASER, procedentes de 72 centros (ver lista al final), con un total de 1.843 ciclos de tratamientos (57 pacientes han estado en tratamiento con más de un agente biológico en momentos distintos de su evolución).

Descripción de los pacientes registrados

El 72% de los pacientes registrados son mujeres (n= 1.286). La edad media es de 52 ± 15 años, siendo la proporción de niños (menores de 16 años) del 1,7% (n=30). La tabla 1 muestra los diagnósticos de los pacientes que recibieron terapias biológicas y han sido registrados en BIOBADASER.

Tabla 1. Diagnósticos de los pacientes registrados en BIOBADASER, por orden de frecuencia.

Diagnóstico	n	Frecuencia
Artritis reumatoide	1.413	79.2
Espondilitis anquilosante	102	5.7
Artritis psoriásica	112	6.3
Artritis crónica juvenil	66	3.70
Espondiloartropatía indiferenciada	41	2,3
Artropatía de origen intestinal	17	0.95
Enfermedad de Still	7	0,4
Enfermedad de Behçet	6	0,3
Espondiloartropatía juvenil	3	0,2

Diagnóstico	n	Frecuencia
Polimiositis	2	0,1
Esclerodermia	2	0,1
Oligoartritis crónica seronegativa	2	0,1
Panuveitis idiopática	2	0,1
Lupus eritematoso sistémico	1	0,1
Síndrome de Sjögren	1	0,1
Pioderma gangrenoso	1	0,1
Síndrome de Felty	1	0,1
Policondritis recidivante	1	0,1
Síndrome de Sapho	1	0,1
Poliartritis crónica seronegativa	1	0,1
PAN	1	0,1
Desconocido	3	0,2
Total	1.786	100

Descripción de los ciclos de tratamiento registrados

Los dos agentes biológicos registrados hasta el momento son etanercept e infliximab. El 86,5% de los 1.843 tratamientos registrados corresponden a infliximab (n=1594).

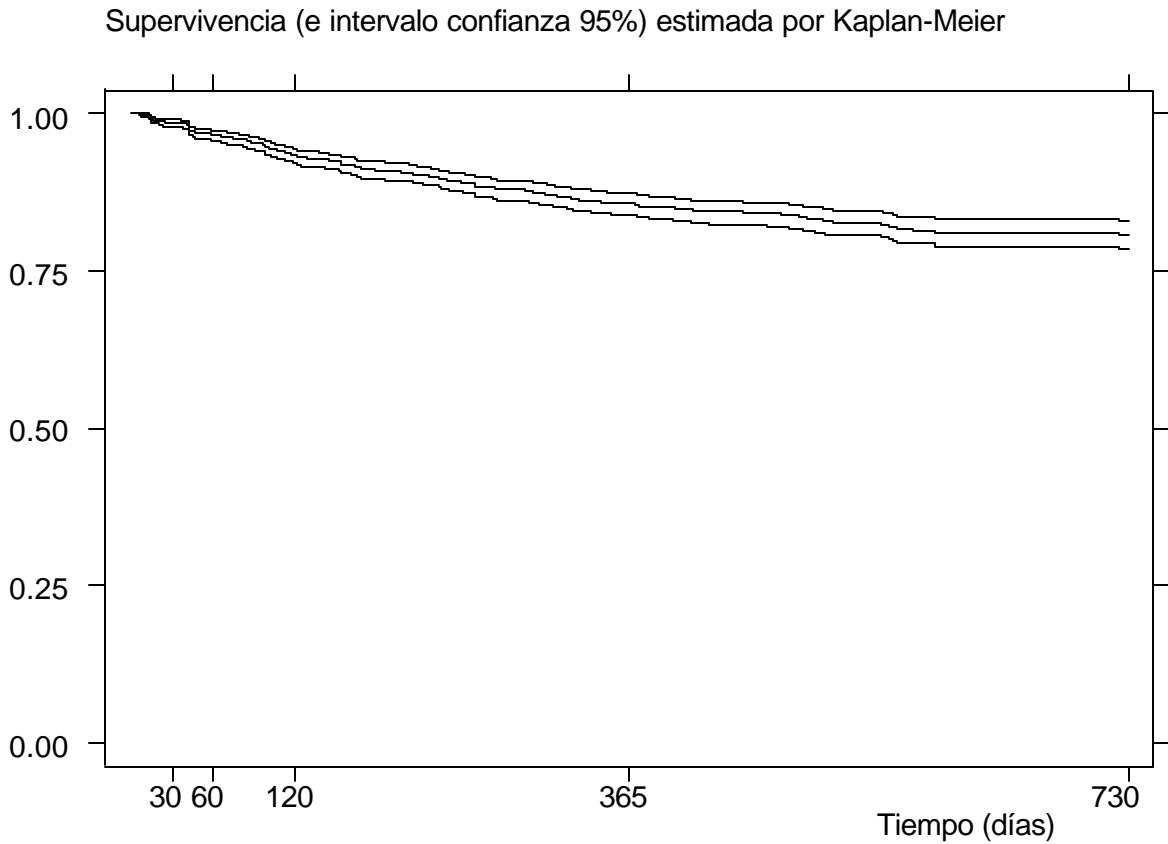
Supervivencia del fármaco

Se han registrado 288 interrupciones del tratamiento (15,6%), en la mayoría de las ocasiones como resultado de un acontecimiento adverso (n=166, 57,6%), seguido de ineficacia (n=78, 27,7%). En 44 casos (15,3%) el motivo de interrupción fue distinto a los previos, incluyendo: decisión del paciente (25), mejoría (4) y

embarazo (3). En 57 ocasiones, como ya se ha mencionado, la interrupción se siguió del inicio de tratamiento con otro agente biológico.

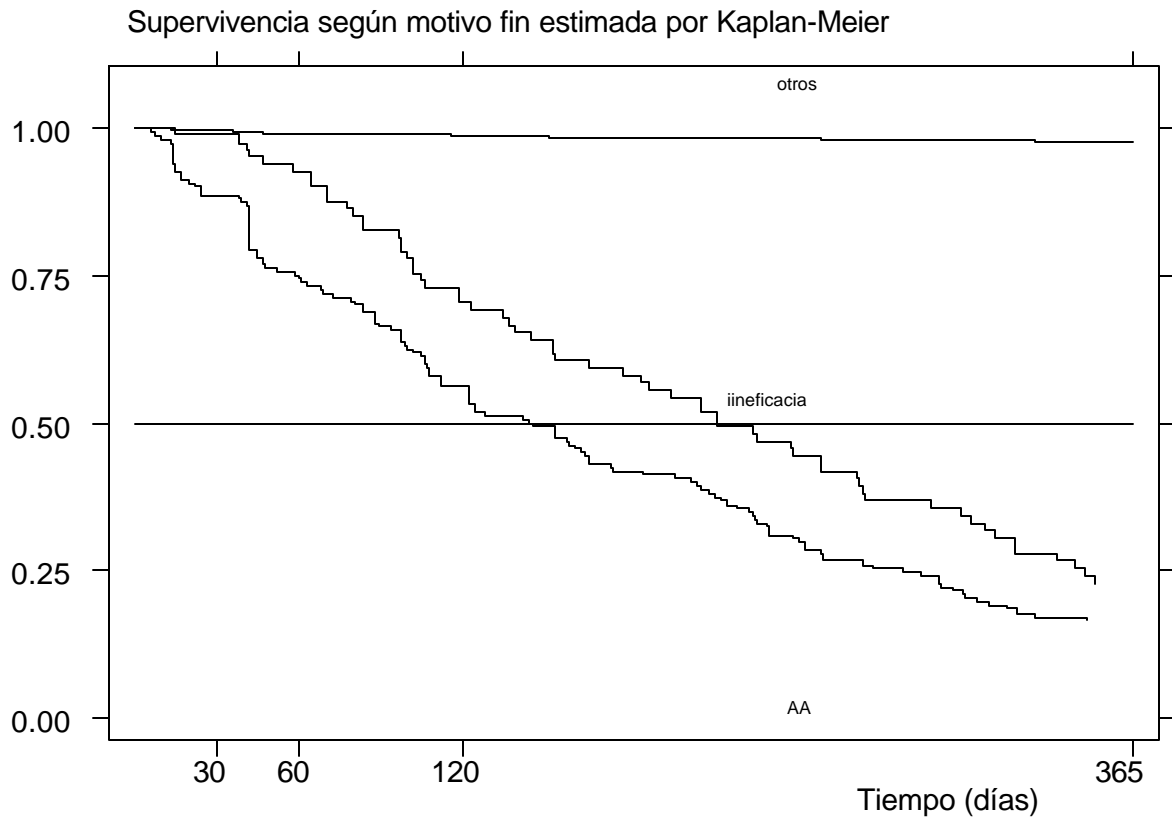
La figura 1 muestra la curva de supervivencia de las terapias biológicas registradas en BIOBADASER. La supervivencia del fármaco a 1 mes, 6 meses, 1 año y 2 años es, respectivamente, de: 0.98 [0.98-0.99], 0.91 [0.89-0.92], 0.85 [0.84-0.87] y 0.81 [0.78- 0.83]. Hasta 10 pacientes han estado en tratamiento con etanercept o infliximab por más de 2 años y medio y uno durante más de 3 años.

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



La duración del tratamiento no se asocia con el sexo (log-rank $p=0,546$) ni con el tipo de fármaco (infliximab o etanercept) (log-rank $p=0,959$); sin embargo sí está condicionada por el motivo de suspensión del fármaco (log-rank $p=0,075$) (ver figura 2).

Figura 2. Supervivencia del fármaco por motivo de la suspensión del fármaco.



Descripción de los acontecimientos adversos.

Se comunicaron 374 acontecimientos adversos en 299 pacientes (en 40 pacientes se comunicaron 2 acontecimientos, en 9 pacientes 3 acontecimientos, en 1 paciente 4 acontecimientos, en 3 pacientes 5 o más acontecimientos). El tipo de acontecimiento adverso más frecuente fue la infección (n=156, 42%), seguido de las reacciones infusionales (n=103, 27,5%) y los trastornos cutáneos (n=23, 6%). La tabla 2 muestra un listado de todos los acontecimientos notificados. Ninguno de los tipos generales de acontecimientos está asociado estadísticamente con el tipo de fármaco empleado.

Tabla 2. Acontecimientos adversos comunicados en BIOBADASER.

AA por órganos y aparatos	n	% del total de AA	% del total de pacientes
Infecciones/sepsis	156	41,71	8,74
Reacción infusional	103	27,54	5,76
Lesiones cutáneas	23	6,15	1,29
Alopecia	1	0,27	0,05
Erupción por AINE	1	0,27	0,05
Inflamación zona de inyección	7	1,87	0,39
Eritema multiforme	6	1,6	0,33
Eritema nodoso	3	0,8	0,17
Liquen plano	1	0,27	0,05
Liquen estriatum	1	0,27	0,05
Lupus cutáneo	1	0,27	0,05
Granuloma anular	1	0,27	0,05
Seborrea	1	0,27	0,05
Digestivo	19	5,08	1,06
Cólico biliar	1	0,27	0,05
Diarrea	4	1,07	0,22
Duodenitis	1	0,27	0,05
Enzimas hepáticas aumentadas	12	3,21	0,67
Rectorragia	1	0,27	0,05
Citopenias	13	3,48	0,73
Leucopenia	6	1,60	0,33
Trombopenia	5	1,34	0,28
Anemia	1	0,27	0,05
Pancitopenia	1	0,27	0,05
Neoplasias¹	7	1,87	0,40
Carcinoma epidermoide	1	0,27	0,05
Carcinoma mama	1	0,27	0,05
Carcinoma ovario	1	0,27	0,05

¹ Adenocarcinoma de mama (1) , carcinomatosis peritoneal (1), carcinoma de páncreas (1), meningioma (1).

AA por órganos y aparatos	n	% del total de AA	% del total de pacientes
Carcinoma páncreas	1	0,27	0,05
Carcinoma peritoneal	1	0,27	0,05
Melanoma	1	0,27	0,05
Meningioma	1	0,27	0,05
Cardiovascular	9	2,41	0,50
Edema periférico	2	0,53	0,11
Insuficiencia cardiaca	2	0,53	0,11
TEP	1	0,27	0,05
Infarto cerebrovascular	1	0,27	0,05
Paro cardíaco	1	0,27	0,05
Infarto de miocardio	2	0,53	0,11
Pulmón	7	1,87	0,40
Broncoespasmo	1	0,27	0,05
Neumonitis	3	0,80	0,17
Bronquiolitis obliterante	2	0,53	0,11
Derrame pleural sin IC	1	0,27	0,05
Endocrino	3	0.80	0,17
Hipotiroidismo	1	0,27	0,05
Hipertiroidismo	1	0,27	0,05
Hiperparatiroidismo	1	0,27	0,05
Otros	26	6,95	1,45
Amiloidosis	1	0,27	0,05
Artritis Reumatoide empeorada	1	0,27	0,05
Cefalea	1	0,27	0,05
Discitis no infecciosa	1	0,27	0,05
Dolor renal	1	0,27	0,05
Esclerosis Múltiple	1	0,27	0,05
Fibrosis pulmonar empeorada	1	0,27	0,05
Fractura patológica	7	1,87	0,40
Función renal alterada	1	0,27	0,05
Histeria	1	0,27	0,05
Lupus-like	3	0,80	0,40
Necrosis aséptica ósea	2	0,53	0,10
Nivel de fármaco disminuido	1	0,27	0,05
Shock anafiláctico	1	0,27	0,05
Síncope	1	0,27	0,05

AA por órganos y aparatos	n	% del total de AA	% del total de pacientes
Trastorno menstruación	1	0,27	0,05
Úlcera corneal	1	0,27	0,05
En estudio	8	2,14	0,45
Total	374	100,00	20,95

Las tablas 3 y 4 muestran las localizaciones y gérmenes implicados en las infecciones, respectivamente.

La tabla 5 muestra los 170 tipos de síntomas y signos aparecidos en las 103 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 3. Infecciones comunicadas en BIOBADASER por localización y frecuencia.

Localización	n	%
Vías respiratorias bajas	35	22,44
Piel y tegumentos	21	13,46
Vías respiratorias altas	21	13,46
Sistema urinario	14	8,9
Articular	10	6,4
Sepsis	8	5,1
Gastrointestinal	7	4,5
Flemón dentario	7	4,5
Sistémica	5	3,2
Ganglionar	5	3,2

Localización	n	%
Senos paranasales	4	2,6
Hepatoesplénica	3	2
Pleura	3	2
SNC	2	1,2
Prótesis articular	2	1,2
Bursa periarticular	2	1,2
Hueso	2	1,2
Genital	2	1,2
Músculo	1	0,6
Bacteriemia autolimitada	1	0,6
Endocarditis	1	0,6
	156	100

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

Germen	n	%
Tuberculosis	21	13,5
Bacteriana inespecífica	19	12,2
Virus Herpes Zoster	12	7,7
Estafilococo aureus	10	6,4
Salmonella	5	3,2
Escherichia Coli	5	3,2
Pseudomona aeruginosa	3	2,0

Candida	3	2,0
Neumococo	3	2,0
Herpes simplex	3	2,0
Vírica inespecífica	2	1,3
Bacilos gramnegativos	2	1,3
Estreptococo spp.	2	1,3
Virus de Epstein Barr	1	0,64
Virus Hepatitis B	1	0,64
Estreptococo bovis	1	0,64
Estafilococo epidermidis	1	0,64
Haemophilus influenzae	1	0,64
Citomegalovirus	1	0,64
Polimicrobiano	1	0,64
Pseudomona putrida	1	0,64
Brucella	1	0,64
Legionella	1	0,64
Dermatomicosis	1	0,64
No definido	55	35,3
	156	100

Tabla 5. Síntomas aparecidos durante las reacciones infusionales, por orden de frecuencia de aparición.

Síntoma/Signo	N	% del total de síntomas
---------------	---	-------------------------

Erupción	58	34,1
Disnea	21	12,3
Hipotensión	11	6,5
Dolor torácico	10	5,9
Fiebre	9	5,3
Hipertensión	8	4,7
Edema facial	7	4,1
Cefalea	6	3,5
Mareo	6	3,5
Broncoespasmo	4	2,4
Nauseas	4	2,4
Prurito	4	2,4
Mialgia	3	1,7
Edema bucal	2	1,2
Dolor abdominal	2	1,2
Parestesias	2	1,2
Conjuntivitis	2	1,2
Síncope	2	1,2
Tos	2	1,2
Acidosis respiratoria	1	0,6
Astenia	1	0,6
Diplopia	1	0,6
Dispepsia	1	0,6

Edema generalizado	1	0,6
Malestar general	1	0,6
Taquicardia supraventricular	1	0,6
<hr/>		
Total signos distintos	170	100

Se han registrado en total 18 fallecimientos de pacientes. La causa de la muerte fue infecciosa en 13 casos: 1 tuberculosis diseminada, 3 sepsis (pseudomonas, estafilococo aureus, una no identificada), 4 neumonías (por gérmenes no identificados) y 2 por abscesos a nivel cerebral y hepático respectivamente, y 1 caso de endocarditis por Estafilococo epidermidis. En 3 casos la causa de fallecimiento fue el fallo pulmonar: 1 bronquiolitis obliterante en el seno de AR, 1 neumonitis intersticial aguda en un caso de esclerosis sistémica, y 1 muerte por progresión de fibrosis pulmonar en paciente AR. En un caso adicional la muerte sobrevino por fallo hepático secundario a isoniacida pautaada por infección tuberculosa y en 3 ocasiones la causa de la muerte no pudo ser identificada. Estaban bajo terapia con Etanercept dos pacientes, cuyas causas de muerte fueron neumonía por Pseudomonas y sepsis de origen intestinal, respectivamente.

En cuanto a los tratamientos concomitantes y comorbilidad de los pacientes que presentaron acontecimientos adversos, las tablas 6 y 7 muestran, respectivamente, los fármacos que utilizaban al menos dos pacientes y la comorbilidad que presentaron los pacientes con acontecimientos adversos.

Tabla 6. Medicación inmunomoduladora/inmunosupresora concomitante en pacientes con acontecimientos adversos por terapias biológicas.

Fármaco	N	%
Metotrexate	247	66
Corticoides	238	63

AINEs	211	56,4
Leflunomida	31	8,3
Azatioprina	5	1,3
Cloroquina	4	1
Salazopyrina	2	0,5
Oro	1	0,3
Ciclosporina	1	0,3

Tabla 7. Comorbilidades más frecuentes comunicadas en pacientes con acontecimientos adversos por terapias biológicas.

Comorbilidad	n	%
HTA	51	13,64
Osteoporosis	42	11,23
Diabetes	17	4,5
EPOC	15	4,0
Antecedentes de TB	14	3,74
Dislipemia	12	3,21
Cardiopatía isquémica	7	1,8
Hipotiroidismo	13	3,47
Infecciones de repetición	11	3,00
UGD	10	2,67
Amiloidosis	6	1,60
Depresión	5	1,33
Fibrilación auricular	5	1,33
Fibrosis pulmonar	5	1,33
Cataratas	4	1,07
Litiasis renal	4	1,07
Psoriasis	4	1,07
Asma	3	0,80
Colelitiasis	3	0,80
Hiperreactividad bronquial	3	0,80
Insuficiencia renal crónica	3	0,80
Úlcera gastroduodenal	3	0,80
Vasculitis	3	0,80
Arterioesclerosis	2	0,53
Ca mama	2	0,53
Eritema nodoso	2	0,53
Hernia hiatal	2	0,53
Hepatitis por VHC	2	0,53

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