



REGISTRO ESPAÑOL DE ACONTECIMIENTOS ADVERSOS DE TERAPIAS BIOLÓGICAS EN ENFERMEDADES REUMÁTICAS

(Fase II)

INFORME NOVIEMBRE 2010

NOTA:

Este informe se ha generado únicamente con la información de los 14 centros que componen BIOBADASER 2.0¹.

¹ Desde la creación del registro , hasta mediados de 2006, se contaba con la participación de más de 100 centros; sin embargo, a partir de julio de 2006 la participación se redujo sólo a 14 centros. El motivo ha sido que durante las monitorizaciones de los últimos años, entre los más de 100 centros, se comprobó que la calidad de los datos no era la deseable. Además estos 14 centros son de los que más pacientes aportaban a BIOBADASER.

Contenido y tablas

Descripción del registro con todos los tratamientos biológicos	3
Tabla 1.- Descripción de los pacientes incluidos en BIOBADASER 2.0.	3
Tabla 2.- Descripción de los tratamientos.....	4
Tabla 3.- Frecuencia de los acontecimientos adversos por grupos.	6
Tabla 4.- Frecuencia de los acontecimientos adversos mortales.....	7
ANEXO	8
Tabla I.- Frecuencia detallada de los acontecimientos adversos mortales	8

Descripción del registro con todos los tratamientos biológicos

Hasta el día de la bajada del fichero, 29 de octubre de 2010, estos 14 centros han registrado 6.017 pacientes, los cuales han recibido un total de 9.594 ciclos de tratamientos. De los 6.017 pacientes registrados, casi un 34% (2.018) han recibido tratamiento con más de un agente biológico en diferentes momentos de su evolución. En la **tabla 1** se muestra la descripción de los pacientes.

Tabla 1.- Descripción de los pacientes incluidos en BIOBADASER 2.0.

Todos los biológicos			
Número de pacientes		6.017	
Mujer (%)		3.724 (62)	
Edad actual (DE)		54 (15)	
Edad al inicio del tratamiento (DE)		49 (15)	
Duración de la enfermedad al inicio del tratamiento (DE)		10 (9)	
Diagnósticos N (%)			
Artritis reumatoide	3.160 (53)	Espondiloartritis juvenil indiferenciada	16 (0)
Espondilitis anquilosante	975 (16)	Espondilitis anquilosante juvenil	16 (0)
Artritis psoriásica	940 (16)	Síndrome de Sjögren primario	15 (0)
Espondiloartritis Indiferenciada	236 (4)	Artritis reactiva	13 (0)
Artritis idiopática juvenil	232 (4)	SAPHO	12 (0)
SpA enteropática	107 (2)	Polimiositis / Dermatomiositis	11 (0)
Enfermedad de Behçet	46 (1)	Policondritis recidivante	9 (0)
Lupus eritematoso sistémico	43 (1)	Sarcoidosis	8 (0)
Poliartritis crónica seronegativa	36 (1)	Psoriasis	6 (0)
Overlap	32 (1)	Esclerodermia	5 (0)
Oligoartritis crónica seronegativa	31 (1)	Pioderma gangrenoso	2 (0)
Uveítis sin enfermedad reumática	24 (0)	Enfermedad de Muckle-Wells	2 (0)
Enfermedad de Still	19 (0)	Síndrome de Felty	1 (0)
Vasculitis	19 (0)	Epidermiolisis bullosa	1 (0)
Total	6.017 (100)		

Abreviaturas: DE, desviación estándar; SpA, espondiloartritis.

El registro está compuesto principalmente por mujeres de mediana edad y con una evolución de la enfermedad de 10 años, antes de comenzar el tratamiento con biológicos. El diagnóstico más frecuente es el de artritis reumatoide con más de 3.000 pacientes (53%), seguido de espondilitis anquilosante (16%) y artritis psoriásica (16%).

En la **tabla 2** mostramos la descripción de los ciclos de tratamientos utilizados. Hemos dividido los datos según si el tratamiento se ha utilizado como primera opción terapéutica, o si se ha utilizado como segunda opción o posteriores, es decir, que el paciente ha tenido al menos un tratamiento con biológico previo y éste ha sido

suspendido, salvo en el caso de rituximab, que dada su forma de administración, se contemplan segundos ciclos, pese a que el tratamiento no haya sido suspendido. De entre todos los ciclos de tratamiento que se han registrado, el 37 % (3.577) corresponden a biológicos que han sido utilizados como segunda opción o posteriores.

Tabla 2.- Descripción de los tratamientos.

Fármaco	Biológico de primera opción	Biológico de 2ª opción o posterior	Todos
Etanercept	1.792 (30)	1.114 (31)	2.906 (30)
Infliximab	2.620 (44)	371 (10)	2.991 (31)
Adalimumab	1.371 (23)	883 (25)	2.254 (23)
Anakinra	20 (0)	41 (1)	61 (1)
Rituximab	126 (2)	909 (25)	1.035 (11)
Abatacept	26 (0)	137 (4)	163 (2)
Tocilizumab	60 (1)	115 (3)	175 (2)
Ocrelizumab	0 (0)	4 (0)	4 (0)
Golimumab	1 (0)	0 (0)	1 (0)
Certolizumab	1 (0)	3 (0)	4 (0)
Ciclos de Tratamientos	6.017 (100)	3.577 (100)	9.594 (100)
Motivos de suspensión (%)			
Ineficacia o Pérdida	1.142 (39)	648 (30)	1.790 (35)
Acontecimiento Adverso	1.090 (37)	483 (22)	1.573 (31)
Embarazo o Deseo Gestacional	85 (3)	40 (2)	125 (2)
Pérdida de Paciente	154 (5)	50 (2)	204 (4)
Remisión	99 (3)	20 (1)	119 (2)
Otros	339 (11)	907 (42)	1.236 (24)
Total suspensiones	2.909 (100)	2.148 (100)	5.057 (100)

Los fármacos más utilizados como primera opción son infliximab (44%) y etanercept (30%), mientras que como segunda opción y posteriores los más empleados son etanercept (37%), adalimumab (28%) y rituximab (25%). El aumento considerable en la utilización de rituximab como biológico de segunda opción o posterior, se debe a la distinta forma de administración de este biológico. Dos ciclos separados 6 meses —la distancia habitual entre ciclos de rituximab— cuentan como dos tratamientos separados, lo que no ocurre para infliximab, por poner otro ejemplo de fármaco de administración intravenosa. Tocilizumab empieza a utilizarse, aunque sus cifras son aún pequeñas, con sólo 175 tratamientos. Y aparecen nuevos biológicos, Golimumab y Certolizumab. Ocrelizumab ha sido retirado del mercado.

En cuanto a los motivos de suspensión del tratamiento, la ineficacia o pérdida de eficacia es la causa más frecuente, tanto en el caso del primer tratamiento (39%), como en segundos o posteriores (30%). La aparición de un acontecimiento adverso es la segunda causa más común de suspensión (31%). El aumento del motivo “otros” se debe como hemos comentado previamente, a la forma de administrar y contabilizar los tratamientos de rituximab, siendo en este caso el motivo “otros” el final de un ciclo sin problemas. Hay previstas una serie de modificaciones en la base de datos para poder diferenciar este caso especial de rituximab.

La frecuencia y el porcentaje de los diferentes acontecimientos adversos registrados por grandes grupos de órganos y sistemas, queda reflejado en la **tabla 3**. Los más frecuentes son las infecciones e infestaciones, que suponen el 37% de todos los acontecimientos adversos registrados, seguido de los trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración con un 10%. Los trastornos cardiovasculares y las neoplasias en conjunto, suponen un 7% del total de acontecimientos adversos.

Tabla 3.- Frecuencia de los acontecimientos adversos por grupos².

Acontecimientos adversos (AA)	n	% del total de AA
Infecciones e infestaciones	3.522	36,8
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	914	9,6
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	677	7,1
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	438	4,6
Trastornos gastrointestinales	416	4,3
Procedimientos médicos y quirúrgicos	358	3,7
Exploraciones complementarias	356	3,7
Trastornos del sistema nervioso	348	3,6
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéutica	321	3,4
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	258	2,7
Trastornos cardiacos	241	2,5
Trastornos vasculares	238	2,5
Trastornos oculares	224	2,3
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)	222	2,3
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	167	1,7
Trastornos renales y urinarios	164	1,7
Trastornos psiquiátricos	150	1,6
Trastornos hepatobiliares	141	1,5
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	116	1,2
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	83	0,9
Trastornos endocrinos	44	0,5
Trastornos del oído y del laberinto	43	0,4
Trastornos congénitos, familiares y genéticos	40	0,4
Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales	39	0,4
Trastornos del sistema inmunológico	39	0,4
Circunstancias sociales	8	0,1
Total	9.567	100

² Los informes previos de BIOBADASER incluían en el siguiente apartado las tasas de incidencia de acontecimientos adversos. Hemos considerado, que dada la variedad de principios activos existentes en este momento, con tan distintos mecanismos de acción y formas de administración, las incidencias de acontecimientos adversos agregadas son poco informativas. No obstante, las tasas de incidencia están disponibles por fármaco en la UI de la SER y en la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios.

Al respecto de la gravedad de los acontecimientos adversos registrados, casi un 80% (7.611) han sido considerados como acontecimientos “no graves”, casi un 19% (1.795) se han notificado como “graves” y aproximadamente un 2% (155) han sido “mortales”.

En la **tabla 4** se muestra la frecuencia y el porcentaje de los acontecimientos adversos mortales por grandes grupos de órganos y sistemas. Las causas más frecuentes de muerte son las infecciones (34%), especialmente la neumonía (5%) y la sepsis (3%). Aunque entre los acontecimientos mortales más frecuentes también están el infarto agudo de miocardio (5%) y la parada cardíaca (4%). Los trastornos cardíacos en global (17%) son el segundo gran grupo de causas mortales. Le siguen las neoplasias (13%) los trastornos generales (12%) y los trastornos respiratorios (8%). Los trastornos generales aparecen como consecuencia de que en algunos casos la muerte es de origen desconocido, y este suceso en MedDRA viene codificado en dicha categoría. En el **anexo**, se muestra una tabla con todas y cada una de las muertes comunicadas en BIOBADASER 2.0.

Tabla 4.- Frecuencia de los acontecimientos adversos mortales.

Acontecimientos adversos mortales	n	% del total de AA
Infecciones e infestaciones	53	34,2
Trastornos cardíacos	27	17,4
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)	20	12,9
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	18	11,6
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	13	8,4
Trastornos gastrointestinales	6	3,9
Trastornos del sistema nervioso	5	3,2
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéutica	3	1,9
Trastornos renales y urinarios	3	1,9
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	2	1,3
Trastornos vasculares	2	1,3
Trastornos congénitos, familiares y genéticos	1	0,6
Trastornos del sistema inmunológico	1	0,6
Trastornos hepatobiliares	1	0,6
Total	155	100

ANEXO

Tabla I.- Frecuencia detallada de los acontecimientos adversos mortales

Acontecimientos adversos mortales	n	% del total de AA
Infecciones e infestaciones	53	34.19%
Neumonía	8	5.16%
Sepsis	5	3.23%
Infección peritoneal	2	1.29%
Tuberculosis diseminada	2	1.29%
Tuberculosis pulmonar	2	1.29%
Endocarditis estafilocócica	2	1.29%
Infección del tracto respiratorio superior	2	1.29%
Infección pulmonar	2	1.29%
Sepsis estafilocócica	2	1.29%
Infección del tracto respiratorio inferior	2	1.29%
Pielonefritis bacteriana	1	0.65%
Tuberculosis de ganglios linfáticos	1	0.65%
Infección del tracto urinario por pseudomonas	1	0.65%
Bronconeumonía	1	0.65%
Infección por acinetobacter	1	0.65%
Absceso cerebral	1	0.65%
Absceso hepático	1	0.65%
Infección bacteriana del tracto respiratorio	1	0.65%
Absceso fúngico del sistema nervioso central	1	0.65%
Infección de tejidos blandos	1	0.65%
Infección bacteriana	1	0.65%
Gastroenteritis por clostridium	1	0.65%
Endocarditis bacteriana	1	0.65%
Aspergilosis	1	0.65%
Sepsis por Pseudomonas	1	0.65%
Espondilitis infecciosa	1	0.65%
Aspergilosis broncopulmonar	1	0.65%
Neumonía lobar	1	0.65%
Infección por klebsiella	1	0.65%
Sepsis secundaria a una herida	1	0.65%
Infección enterocócica	1	0.65%
Neumonía estafilocócica	1	0.65%
Infección	1	0.65%

Acontecimientos adversos mortales	n	% del total de AA
Artritis infecciosa	1	0.65%
Trastornos cardiacos	27	17.42%
Infarto agudo de miocardio	7	4.52%
Parada cardiaca	6	3.87%
Insuficiencia cardiorespiratoria	3	1.94%
Insuficiencia cardiaca congestiva	2	1.29%
Fallo cardiaco	2	1.29%
Infarto de miocardio	1	0.65%
Isquemia de miocardio	1	0.65%
Pericarditis	1	0.65%
Cor pulmonale agudo	1	0.65%
Parada cardiorrespiratoria	1	0.65%
Fibrilación ventricular	1	0.65%
Disociación electromecánica	1	0.65%
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)	20	12.90%
Carcinoma pancreático	2	1.29%
Metástasis hepáticas	1	0.65%
Enfermedad de Hodgkin tipo esclerosis nodular, estadio no especificado	1	0.65%
Metástasis en la cavidad abdominal	1	0.65%
Cáncer colorrectal, estadio II	1	0.65%
Neoplasia del tracto genitourinario	1	0.65%
Cáncer de pulmón metastásico	1	0.65%
Metástasis en hueso	1	0.65%
Cáncer de próstata	1	0.65%
Carcinoma in situ de piel	1	0.65%
Cáncer de colon metastásico	1	0.65%
Cáncer de pulmón de células adenoescamosas	1	0.65%
Adenocarcinoma de páncreas	1	0.65%
Cáncer de pulmón de células adenoescamosas, estadio IV	1	0.65%
Neoplasia maligna de pulmón	1	0.65%
Leucemia mielógena aguda	1	0.65%
Neoplasia maligna de la órbita	1	0.65%
Carcinoma pancreático no resecable	1	0.65%
Adenocarcinoma de pulmón, estadio IV	1	0.65%
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	18	11.61%
Muerte	13	8.39%
Muerte repentina	3	1.94%
Empeoramiento de la enfermedad	2	1.29%
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	13	8.39%

Acontecimientos adversos mortales	n	% del total de AA
Fibrosis pulmonar	2	1.29%
Enfermedad pulmonar intersticial	2	1.29%
Insuficiencia respiratoria	2	1.29%
Derrame pleural	1	0.65%
Hemoptisis	1	0.65%
Panbronquiolitis difusa	1	0.65%
Masa pulmonar	1	0.65%
Bronquiolitis obliterante	1	0.65%
Neumotórax	1	0.65%
Embolia pulmonar	1	0.65%
Trastornos gastrointestinales	6	3.87%
Obstrucción intestinal	1	0.65%
Isquemia intestinal	1	0.65%
Hemorragia intra-abdominal	1	0.65%
Peritonitis	1	0.65%
Perforación duodenal	1	0.65%
Hemorragia gastrointestinal alta	1	0.65%
Trastornos del sistema nervioso	5	3.23%
Hemorragia subaracnoidea	1	0.65%
Accidente cerebrovascular	1	0.65%
Encefalopatía anóxica	1	0.65%
Hemorragia intracraneal	1	0.65%
Hemorragia cerebral	1	0.65%
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéutica	3	1.94%
Complicación de una intervención	2	1.29%
Accidente	1	0.65%
Trastornos renales y urinarios	3	1.94%
Insuficiencia renal aguda	1	0.65%
Amiloidosis renal	1	0.65%
Nefrosclerosis	1	0.65%
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	2	1.29%
Alteración de médula ósea	1	0.65%
Toxicidad de médula ósea	1	0.65%
Trastornos vasculares	2	1.29%
Ruptura de aneurisma aórtico	1	0.65%
Isquemia periférica	1	0.65%
Trastornos congénitos, familiares y genéticos	1	0.65%
Síndrome cerebrohepatorenal	1	0.65%
Trastornos del sistema inmunológico	1	0.65%

Acontecimientos adversos mortales	n	% del total de AA
Shock anafiláctico	1	0.65%
Trastornos hepatobiliares	1	0.65%
Hepatitis tóxica	1	0.65%
Total	155	

Madrid, Noviembre 2010

Informe realizado por Miguel Ángel Descalzo, Ángel Guillen, y Loreto Carmona, de la Unidad de Investigación de la Sociedad Española de Reumatología.