



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

INFORME NOVIEMBRE 2009

Contenido, tablas y figuras

Descripción del registro con todos los tratamientos biológicos	3
Tabla 1.- Descripción de los pacientes.	3
Figura 1.- Número de pacientes nuevos que entran cada año.	4
Tabla 2.- Descripción de los tratamientos.	5
Figura 2.- Número de tratamientos que se inician cada año.	6
Tabla 3.- Frecuencia de los acontecimientos adversos por grupos.	7
Tabla 4.- Frecuencia de los acontecimientos adversos mortales.	8
ANEXO	9
Tabla I.- Frecuencia detallada de los acontecimientos adversos mortales.....	9

Descripción del registro con todos los tratamientos biológicos

Desde la creación del registro en febrero de 2002, 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. Este informe se ha generado únicamente con la información de esos 14 centros que componen BIOBADASER 2.0. 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.

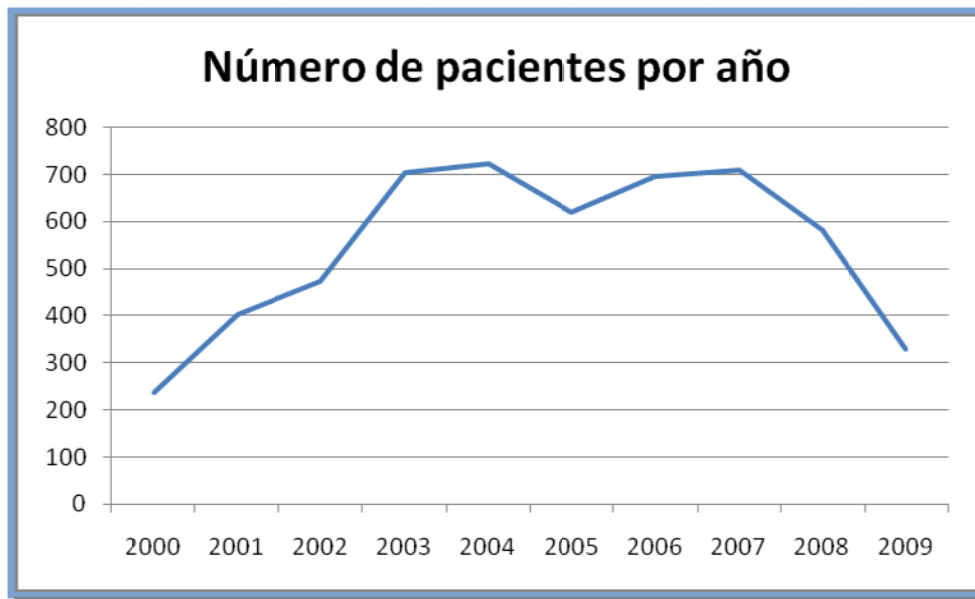
Hasta el día de la bajada del fichero, 9 de octubre de 2009, estos 14 centros han registrado 5.493 pacientes, los cuales han recibido un total de 8.081 ciclos de tratamientos. De los 5.493 pacientes registrados, casi un 31% (1666) han recibido tratamiento con más de un agente biológico en diferentes momentos de su evolución. En la **tabla 1** se muestra la descripción de los pacientes.

Tabla 1.- Descripción de los pacientes.

Todos los biológicos			
		Número de pacientes	5493
		Mujer (%)	3406 (62)
		Edad actual (DE)	52 (16)
		Edad al inicio del tratamiento (DE)	49 (15)
		Duración de la enfermedad al inicio del tratamiento (DE)	10 (9)
Diagnósticos N (%)			
Artritis Reumatoide	2907 (53)	Espondiloartropatía Juvenil Indiferenciada	15 (0)
Espondilitis Anquilosante	882 (16)	EA Juvenil	15 (0)
Artritis o Spa Psoriásica	858 (16)	Artritis Reactiva	13 (0)
Artritis Idiopática Juvenil	217 (4)	Síndrome Sapho	12 (0)
Espondiloartropatía Indiferenciada	210 (4)	Ssjögren 1º	11 (0)
Artritis Enteropática	96 (2)	Polimiositis / Dermatomiositis	8 (0)
Enfermedad de Behçet	42 (1)	Policondritis Recidivante	8 (0)
Lupus Eritematoso Sistémico	34 (1)	Sarcoidosis	8 (0)
Poliartritis Crónica Seronegativa	34 (1)	Psoriasis	6 (0)
Oligoartritis Crónica Seronegativa	28 (1)	Esclerodermia	3 (0)
Overlap	25 (0)	Pioderma Gangrenoso	2 (0)
Enfermedad de Still	19 (0)	Enf. de Muckle-Wells	2 (0)
Uveitis sin Enfermedad Reumática	18 (0)	Síndrome de Felty	1 (0)
Vasculitis	18 (0)	Epidermiolisis Bullosa	1 (0)
Total		5493 (100)	

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 (53 %), seguido de espondilitis anquilosante (16%) y artritis psoriasica (16%).

Figura 1.- Número de pacientes nuevos que entran cada año.



La **figura 1** nos muestra como ha ido creciendo el número de nuevos pacientes que cada año comienzan el tratamiento con biológicos. Se puede ver que la cifra se ha mantenido constante, en torno a los 700 pacientes, hasta el año 2007, dónde parece apreciarse que se está produciendo un ligero descenso. Los datos del 2009 aún no son definitivos, pues es posible los pacientes se introduzcan en la aplicación con algunos meses de retraso.

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. De entre todos los ciclos de tratamiento que se han registrado, el 32 % (2588) 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	1671 (30)	950 (37)	2621 (32)
Infliximab	2551 (46)	314 (12)	2865 (35)
Adalimumab	1168 (21)	734 (28)	1902 (24)
Anakinra	21 (0)	38 (1)	59 (1)
Rituximab	62 (1)	456 (18)	518 (6)
Abatacept	19 (0)	85 (3)	104 (1)
Tocilizumab	1 (0)	11 (0)	12 (0)
Ciclos de Tratamientos	5493 (100)	2588 (100)	8081 (100)
Motivos de suspensión (%)			
Ineficacia o pérdida de eficacia	980 (41)	473 (35)	1453 (38)
Acontecimiento Adverso	943 (39)	354 (26)	1297 (34)
Embarazo o Deseo Gestacional	72 (3)	31 (2)	103 (3)
Pérdida de Paciente	100 (4)	30 (2)	130 (3)
Remisión	79 (3)	14 (1)	93 (2)
Otros	239 (10)	469 (34)	708 (19)
Total suspensiones	2413 (100)	1371 (100)	3784 (100)

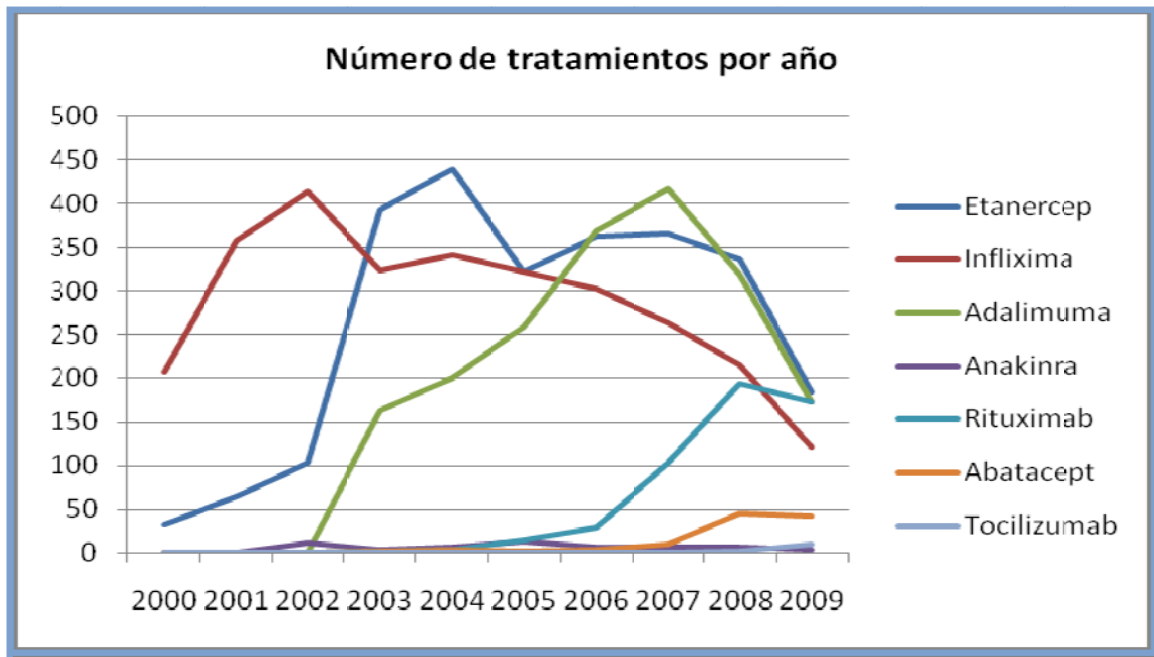
Los fármacos más utilizados como primera opción son infliximab (46%) y etanercept (30%), mientras que como segunda opción y posteriores los más empleados son etanercept (37%) y adalimumab (28%). También hay un aumento considerable en la utilización de rituximab (18) como biológico de segunda opción o posterior, si bien debemos tener en cuenta que la forma de administración de este biológico es ligeramente distinta a los demás, de tal manera que 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 ya empieza a utilizarse aunque sus cifras son muy pequeñas, tan sólo 12 tratamientos.

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 (41%), como en segundos o posteriores (35%). La aparición de un acontecimiento adverso es la segunda causa más común de suspensión para el primer tratamiento (39%), mientras que el motivo "otros" lo es para los segundos y posteriores tratamientos (34%). El aumento del motivo "otros" se debe en parte, 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.

Se ha decidido no incluir las funciones de supervivencia globales, pues combinar los distintos de principios activos no sería del todo correcto, principalmente por el rituximab.

En la **figura 2** se representa el número de tratamientos que se administran cada año y en ella se pueden diferenciar claramente tres etapas. Una primera que va desde los comienzos del registro hasta el año 2003, en dónde el principal principio activo utilizado era infliximab. Otra segunda que llega hasta el año 2005 en dónde etanercept pasa a ser la opción más utilizada y una tercera en la cual adalimumab es el biológico más frecuente y rituximab comienza su crecimiento.

Figura 2.- Número de tratamientos que se inician cada año.



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 grupos.

Acontecimientos adversos (AA)	n	% del total de AA
Infecciones e infestaciones	2.668	36,6
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	761	10,4
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	540	7,4
Trastornos gastrointestinales	321	4,4
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	310	4,3
Trastornos del sistema nervioso	269	3,7
Exploraciones complementarias	266	3,6
Procedimientos médicos y quirúrgicos	253	3,5
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéutica	235	3,2
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	192	2,6
Trastornos cardíacos	190	2,6
Trastornos oculares	177	2,4
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)	169	2,3
Trastornos vasculares	166	2,3
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	127	1,7
Trastornos renales y urinarios	121	1,7
Trastornos hepatobiliares	116	1,6
Trastornos psiquiátricos	107	1,5
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	72	1,0
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	67	0,9
Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales	33	0,5
Trastornos del sistema inmunológico	33	0,5
Trastornos del oído y del laberinto	32	0,4
Trastornos endocrinos	29	0,4
Trastornos congénitos, familiares y genéticos	27	0,4
Circunstancias sociales	8	0,1
Total	7.289	100

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% (5.764) han sido considerados como acontecimientos “no graves”, casi un 19% (1.340) se han notificado como “graves” y aproximadamente un 2% (110) 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 (5%). Aunque los acontecimientos mortales más frecuentes son el infarto agudo de miocardio (6%) y la parada cardíaca (5%), los trastornos cardíacos en global (23%) son el segundo gran grupo de causas mortales. Le siguen los trastornos respiratorios (12%) y las neoplasias (10%). 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	37	33,6%
Trastornos cardíacos	25	22,7%
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	13	11,8%
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)	11	10,0%
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	9	8,2%
Trastornos gastrointestinales	4	3,6%
Trastornos del sistema nervioso	3	2,7%
Trastornos hepatobiliares	3	2,7%
Trastornos vasculares	2	1,8%
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéutica	1	0,9%
Trastornos del sistema inmunológico	1	0,9%
Trastornos renales y urinarios	1	0,9%
Total	110	100

ANEXO
Tabla I.- Frecuencia detallada de los acontecimientos adversos mortales

Acontecimientos adversos mortales	n	% del total de AA
Infecciones e infestaciones	37	33,64%
Neumonía	5	4,55%
Sepsis	5	4,55%
Tuberculosis pulmonar	3	2,73%
Endocarditis estafilocócica	2	1,82%
Infección pulmonar	2	1,82%
Tuberculosis diseminada	2	1,82%
Absceso cerebral	1	0,91%
Absceso fúngico del sistema nervioso ce	1	0,91%
Absceso hepático	1	0,91%
Artritis infecciosa	1	0,91%
Aspergilosis	1	0,91%
Aspergilosis broncopulmonar	1	0,91%
Bronconeumonía	1	0,91%
Endocarditis bacteriana	1	0,91%
Espondilitis infecciosa	1	0,91%
Gastroenteritis por clostridium	1	0,91%
Infección bacteriana del tracto respira	1	0,91%
Infección del tracto respiratorio infer	1	0,91%
Infección del tracto respiratorio super	1	0,91%
Infección enterocócica	1	0,91%
Infección peritoneal	1	0,91%
Neumonía estafilocócica	1	0,91%
Sepsis estafilocócica	1	0,91%
Sepsis por Pseudomonas	1	0,91%
Trastornos cardiacos	25	22,73%
Infarto agudo de miocardio	7	6,36%
Parada cardiaca	6	5,45%
Isquemia de miocardio	2	1,82%
Cor pulmonale agudo	1	0,91%
Disociación electromecánica	1	0,91%
Fibrilación ventricular	1	0,91%
Insuficiencia cardiaca congestiva	1	0,91%
Pericarditis	1	0,91%
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	13	11,82%
Enfermedad pulmonar intersticial	2	1,82%
Fibrosis pulmonar	2	1,82%
Insuficiencia respiratoria	2	1,82%
Bronquiolitis obliterante	1	0,91%
Derrame pleural	1	0,91%
Embolia pulmonar	1	0,91%
Hemoptisis	1	0,91%
Neumonitis	1	0,91%
Neumotórax	1	0,91%

	Panbronquiolitis difusa	1	0,91%
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)		11	10,00%
	Carcinoma pancreático	2	1,82%
	Adenocarcinoma de páncreas	1	0,91%
	Carcinoma in situ de piel	1	0,91%
	Carcinoma pancreático no resecable	1	0,91%
	Cáncer colorrectal, estadio II	1	0,91%
	Cáncer de colon metastásico	1	0,91%
	Cáncer de mama	1	0,91%
	Cáncer de pulmón de células adenoescamo	1	0,91%
	Enfermedad de Hodgkin tipo esclerosis n	1	0,91%
	Neoplasia maligna de la órbita	1	0,91%
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		9	8,18%
	Muerte	5	4,55%
	Muerte repentina	2	1,82%
	Empeoramiento de la enfermedad	1	0,91%
	Muerte de origen cardiaco	1	0,91%
Trastornos gastrointestinales		4	3,64%
	Hemorragia gastrointestinal alta	1	0,91%
	Isquemia intestinal	1	0,91%
	Obstrucción intestinal	1	0,91%
	Pancreatitis aguda	1	0,91%
Trastornos del sistema nervioso		3	2,73%
	Hemorragia cerebral	1	0,91%
	Hemorragia intracraneal	1	0,91%
	Ictus isquémico	1	0,91%
Trastornos hepatobiliares		3	2,73%
	Hepatitis tóxica	2	1,82%
	Cirrosis alcohólica	1	0,91%
Trastornos vasculares		2	1,82%
	Ruptura de aneurisma aórtico	1	0,91%
	Isquemia periférica	1	0,91%
Trastornos renales y urinarios		1	0,91%
	Amiloidosis renal	1	0,91%
Trastornos del sistema inmunológico		1	0,91%
	Shock anafiláctico	3	2,73%
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéutica		1	0,91%
	Accidente	1	0,91%
	Total	110	

Madrid, Noviembre 2009

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