

# BIOBADASER: informe de situación semestral

Comité Científico de BIOBADASER\*

**Antecedentes, objetivos y métodos:** BIOBADASER es un registro prospectivo de pacientes en unidades de reumatología en tratamiento con agentes biológicos, para el seguimiento de la supervivencia y la seguridad a largo plazo. Remitimos al primer informe (*Rev Esp Reumatol* 2002;29[6]:292-9).

**Resultados:** El 26 de junio de 2003 se registraron 2.866 pacientes en BIOBADASER, procedentes de 86 centros, así como información sobre 3.005 tratamientos con terapias biológicas. El tratamiento se suspendió en 557 ocasiones (18,5%), principalmente como resultado de un acontecimiento adverso (54,9%). Se comunicaron 712 acontecimientos adversos, de los cuales el más frecuente fue la infección (38,9%), seguido de las reacciones infusionales (27,5%) y los trastornos cutáneos (5%).

**Palabras clave:** Terapias biológicas. Seguimiento. Acontecimientos adversos.

## BIOBADASER: six-monthly report

**Background, objectives and methods:** BIOBADASER is a prospective register of rheumatic patients treated with biological therapies. The purpose of this register is to provide information on long-term survival and the safety of these agents. Readers are referred to the first report (*Rev Esp Reumatol* 2002; 29[6]:292-9).

**Results:** As of 16 June 2003, 2866 patients from 86 centers were included in BIOBADASER. In total, 3005 treatments with biological therapies have been registered. Treatment was discontinued on 557 occasions (18%), mostly as a result of an adverse event (54.9%). A total of 712 adverse events were notified. Of these, the most frequent were infections (38.9%), followed by post-infusion reactions (27.5%) and skin lesions (5%).

**Key words:** Biological therapies. Follow-up. Adverse events.

### Comité científico de BIOBADASER:

Juan Gómez-Reino Carnota, Reumatología, Hospital Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela. Loreto Carmona, Reumatología, Hospital Clínico San Carlos, Madrid. Dolores Montero, División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia, Agencia Española del Medicamento, Madrid. Emilio Martín Mola, Reumatología, Hospital la Paz, Madrid. Jordi Carbonell Abelló, Reumatología, Hospitales del Mar y de la Esperanza, Barcelona. Vicente Rodríguez Valverde, Reumatología, Hospital Marqués de Valdecilla, Santander. Eliseo Pascual Gómez, Reumatología, Hospital General de Alicante, Alicante. Jesús Tornero Molina, Reumatología, Hospital General de Guadalajara, Guadalajara. Manuel Figueroa Pedrosa, Reumatología, Hospital Nuestra Señora de Aranzazu, San Sebastián. Rafael Cáliz Cáliz, Reumatología, Hospital Virgen de las Nieves, Granada. Juan Mulero Mendoza, Reumatología, Hospital Puerta de Hierro, Madrid. Armando Laffón Roca, Reumatología, Hospital de la Princesa, Madrid. José Luis Marengo de la Fuente, Reumatología, Hospital de Valme, Sevilla. Luis Carreño Pérez, Reumatología, Hospital Gregorio Marañón, Madrid. Xavier Tena Marsa, Reumatología, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona. José M. Álvaro-Gracia, Reumatología, Hospital de la Princesa, Madrid.

\*Los centros participantes en BIOBADASER se relacionan al final del artículo.

BIOBADASER se realiza en colaboración con la División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia de la Agencia Española del Medicamento.

Correspondencia: Unidad de Investigación.  
Sociedad Española de Reumatología.  
Recoletos, 9, 1.º A. 28001 Madrid. España.  
Correo electrónico: proyectos@ser.es

Manuscrito recibido el 1-10-2003 y aceptado el 14-10-2003.

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

Diagnóstico	N	Frecuencia
Artritis reumatoide	2.123	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
Panuveítis idiopática	2	0,07
Arteritis de Takayasu	2	0,07
Síndrome de Sjögren	1	0,03
Lupus eritematoso sistémico	1	0,03
Pioderma gangrenoso	1	0,03
Síndrome de Felty	1	0,03
Policondritis	1	0,03
Poliarteritis nudosa	1	0,03
Fascitis eosinofílica con afección 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



## Introducción

BIOBADASER es un registro prospectivo de pacientes en tratamiento con terapias biológicas por enfermedades reumáticas establecido en febrero de 2000 para el seguimiento activo de su seguridad, que se nutre de notificaciones, tanto espontáneas como activas cada 6 meses, por parte de los centros participantes. La información completa sobre el protocolo del registro puede consultarse en la página web de la SER (<http://biobadaser.ser.es>) y en publicaciones previas. Los pacientes registrados en BIOBADASER son aquellos con enfermedades reumáticas en los centros participantes que inician tratamiento con agentes biológicos desde el segundo semestre de 1998. Este informe corresponde al corte semestral del registro realizado en junio de 2003.

## Resultados

Hasta el 26 de junio de 2003 en BIOBADASER se han registrado 2.866 pacientes procedentes de 86 centros (véase lista de centros participantes posteriormente), 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

**TABLA 2. Número de tratamientos por cada agente biológico**

Fármaco	N	Frecuencia
Infliximab	2.534	84,33
Etanercept	436	14,51
Anakinra	23	0,77
Adalimumab	12	0,40
Total	3.005	100

es de  $51 \pm 15$  años, y la proporción de niños menores de 16 años al inicio de la terapia, del 1,6% (n = 47). En la tabla 1 se exponen los diagnósticos de los pacientes que recibieron terapias biológicas y se registraron en BIOBADASER. En la mayoría de ocasiones, las indicaciones son por artritis reumatoide y espondilitis anquilosante.

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

### Descripción de los ciclos de tratamiento registrados

Los agentes biológicos registrados hasta el momento son: etanercept, infliximab, anakinra y adalimumab. 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 expone en la tabla 2.

**TABLA 3. Agentes biológicos utilizados y supervivencia**

#### a) Primer tratamiento

Fármaco	N.º de tratamientos (%)	Suspensión del tratamiento (%)	Supervivencia (IC del 95%)					
			1 mes	2 meses	6 meses	1 año	2 años	3 años
Infliximab	2.510 (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)	—	—
Adalimumab	9 (0,3)	0	100	100	—	—	—	—
Total	2.866 (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	N.º de tratamientos (%)	Suspensión del tratamiento (%)	Supervivencia (IC del 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	—	—
Adalimumab	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)	—

IC: intervalo de confianza.



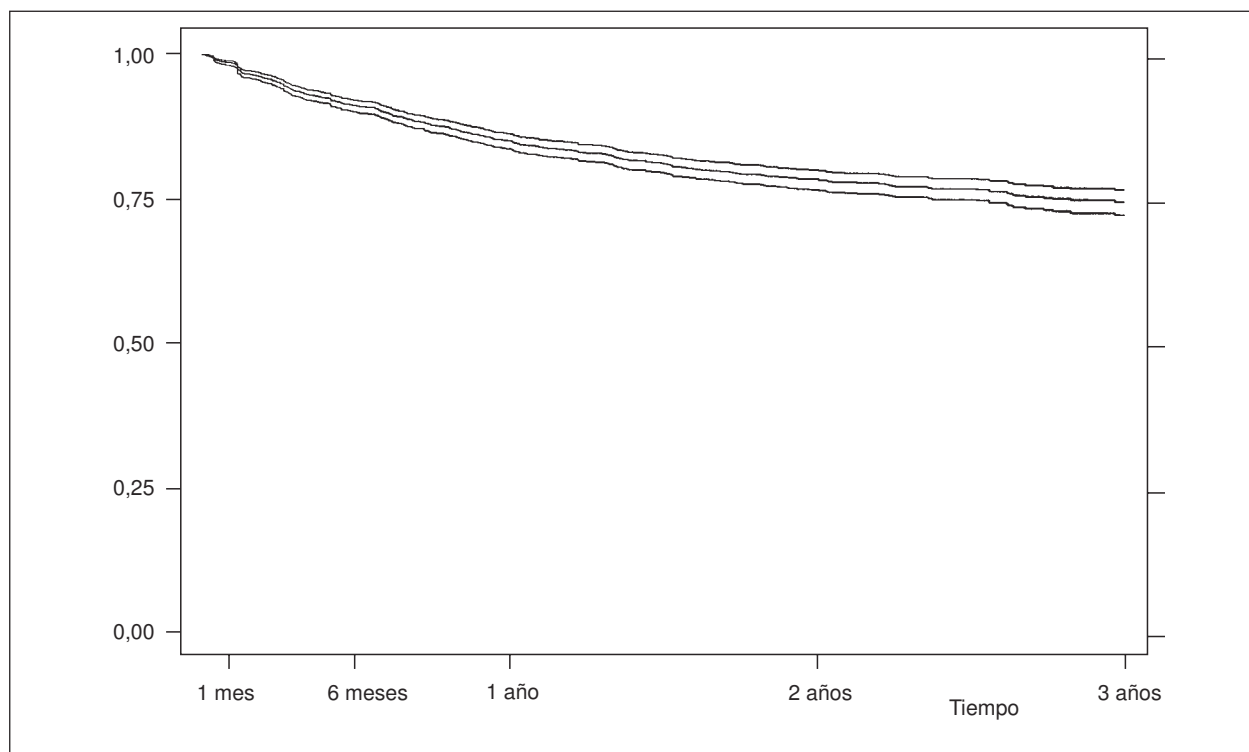


Figura 1. Curva de supervivencia de las terapias biológicas en BIOBADASER. Supervivencia (e intervalo de confianza del 95%) estimada por el método de Kaplan-Meier.

### 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 la interrupción fue distinto: decisión del paciente (43), mejoría (6), embarazo (6) y otros (20). En 135 ocasiones, como ya se ha mencionado, la interrupción se siguió del inicio de tratamiento con otro agente biológico.

En la figura 1 se presenta la curva de supervivencia global de las terapias biológicas registradas en BIOBADASER. La supervivencia del fármaco a uno y 6 meses, y a 1, 2 y 3 años es, respectivamente, del 98,62% (98,13-98,98), el 91,38% (90,30-92,35), el 85,37% (83,98-86,65), el 79,02% (77,29-80,65) y el 75,23% (72,98-77,33). Hasta 255 pacientes han estado en tratamiento con etanercept o infliximab durante más de 3 años.

La supervivencia del fármaco a un año es similar para el infliximab y el etanercept, mientras que el anakinra presenta menor supervivencia y el adalimumab, mejor supervivencia (prueba de rangos logarítmicos:  $p = 0,03$ ) (fig. 2), si bien es precipitado establecer conclusiones con estos 2 últimos agentes biológicos, ya que la mayoría de estos pacientes aún no llevan un año de seguimiento. La supervi-

encia del fármaco es algo menor en mujeres pero no es estadísticamente significativa (prueba de rangos logarítmicos:  $p = 0,12$ ). 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 (prueba de rangos logarítmicos:  $p = 0,03$ ) (fig. 3). El motivo de 11 de las 16 suspensiones de tratamiento en niños ha sido su ineficacia, mientras que en el caso de los adultos el principal motivo de la suspensión ha sido la aparición de un acontecimiento adverso ( $p = 0,002$ ). Finalmente, se han encontrado diferencias significativas en cuanto a la duración del tratamiento en función del diagnóstico, que es mayor en el caso de la espondilitis anquilosante (prueba de rangos logarítmicos:  $p = 0,02$ ) (fig. 4).

### Cambios entre agentes biológicos

Los agentes biológicos utilizados como primer (a) y segundo (b) tratamientos y la supervivencia del tratamiento por cada agente biológico se presentan en la tabla 3.

Los motivos de suspensión en el caso del primer (a) y segundo (b) tratamiento se presentan en la tabla 4. Para el primer tratamiento, en el caso del infliximab el principal motivo de suspensión es la



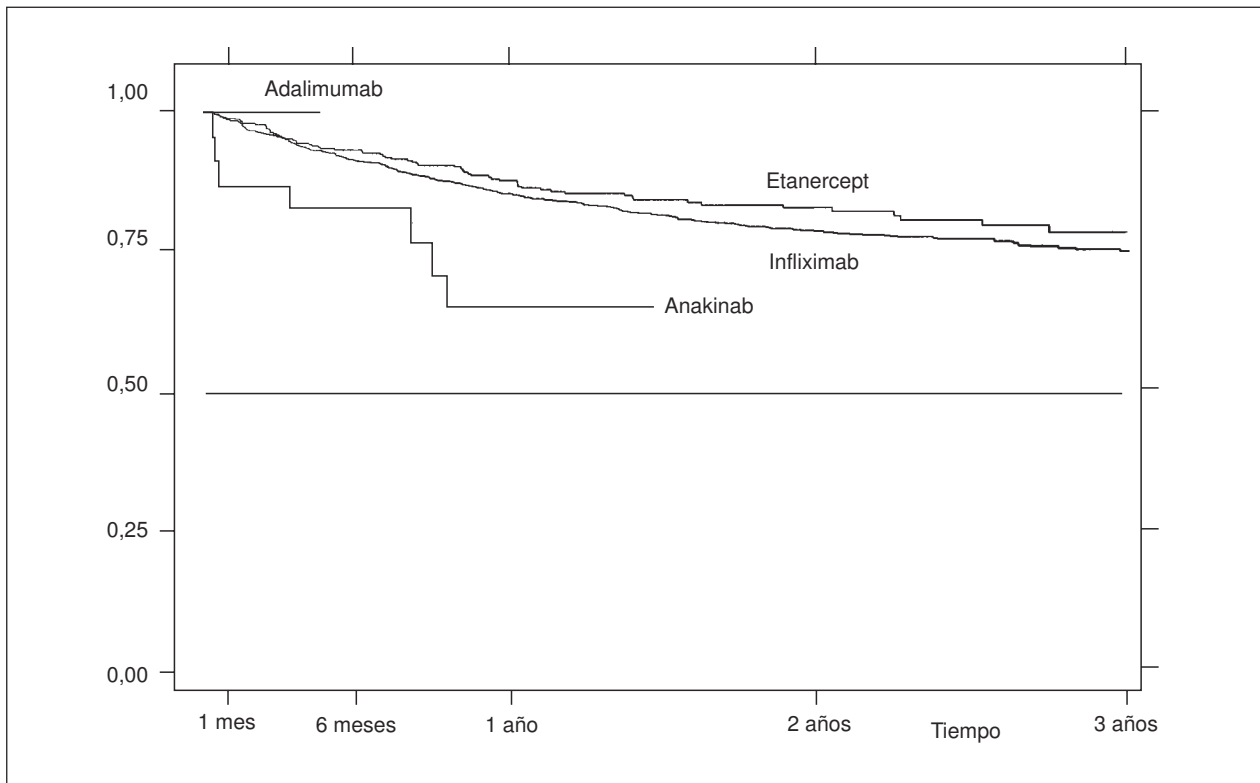


Figura 2. Curva de supervivencia en función del tipo de fármaco. Supervivencia estimada por el método de Kaplan-Meier.

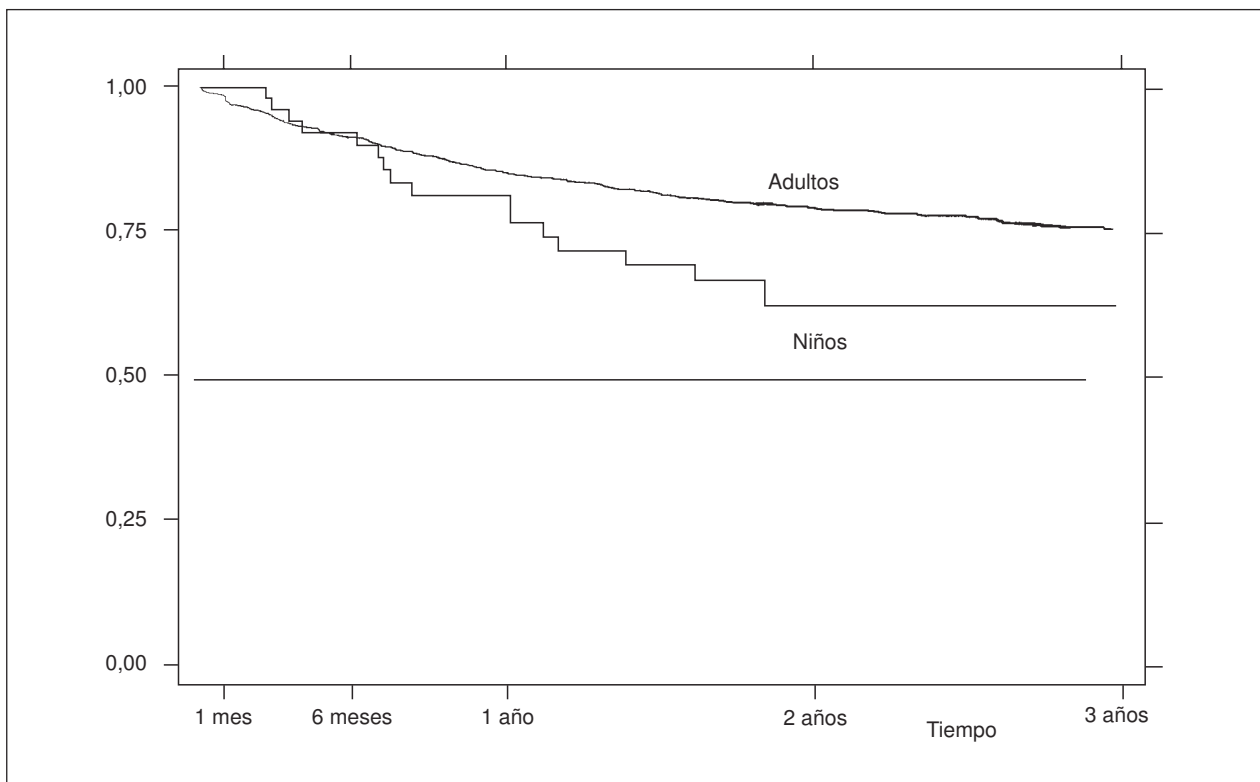


Figura 3. Curva de supervivencia en función de la edad de inicio del tratamiento. Supervivencia estimada por el método de Kaplan-Meier.



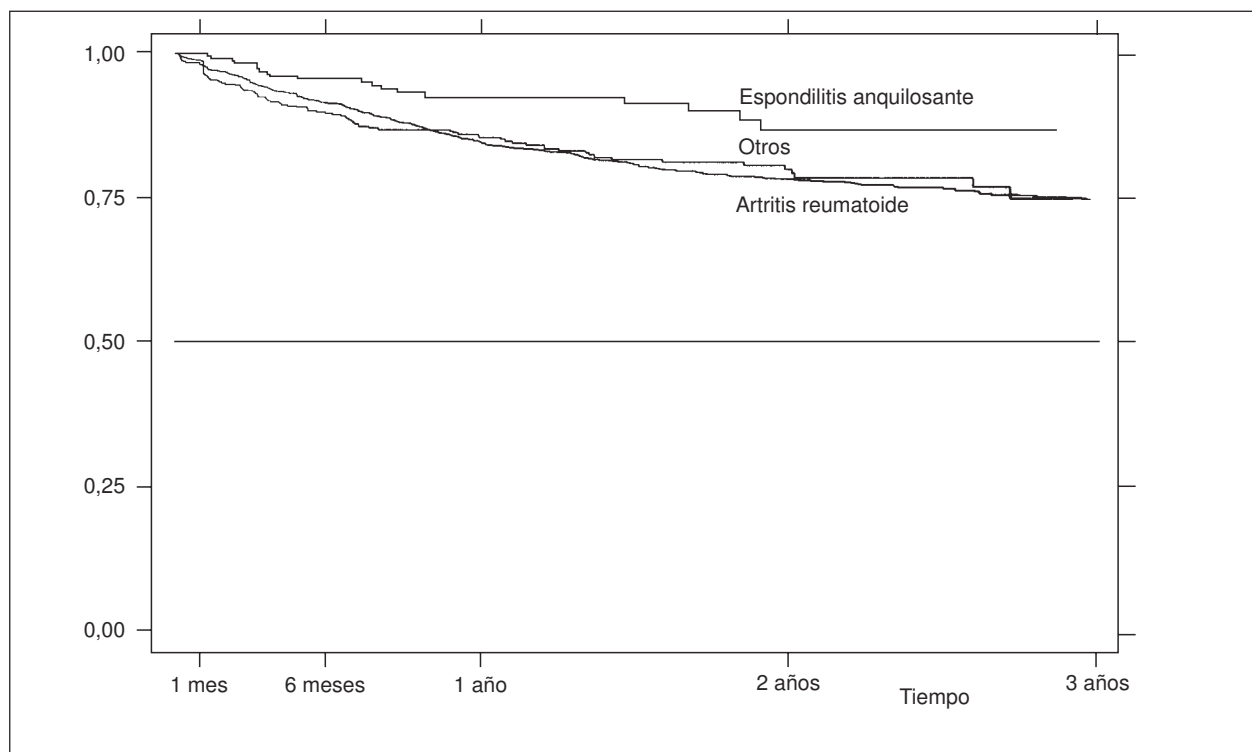


Figura 4. Curva de supervivencia en función del diagnóstico. Supervivencia estimada por el método de Kaplan-Meier.

aparición de un acontecimiento adverso (el 57,6% de todas las interrupciones), mientras que en el del etanercept lo es la ineficacia (50,9%), siendo las diferencias 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%).

#### 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), lo que supone un 19,7% de todos los pacientes registrados.

En la tabla 5 se presenta un listado de todos los acontecimientos notificados. El tipo de aconteci-

**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



**TABLA 5. Acontecimientos adversos comunicados en BIOBADASER**

Acontecimientos adversos por órganos y aparatos	N	Total de acontecimientos adversos (%)	Total de pacientes (%)
Infecciones/sepsis	277	38,90	9,67
Reacción infusional	196	27,53	6,84
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 cutáneas	36	5,06	1,26
Erupción por AINE	7	0,98	0,24
Eritema multiforme	6	0,84	0,21
Inflamación de la zona de inyección	5	0,70	0,17
Eritema nudoso	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 estriado	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 cardiovasculares	32	4,49	1,12
Insuficiencia cardíaca	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
Tromboembolia pulmonar	1	0,14	0,03
Infarto cerebrovascular	1	0,14	0,03
Arritmia	1	0,14	0,03
Paro cardíaco	1	0,14	0,03
Pericarditis	1	0,14	0,03
Gangrena periférica	1	0,14	0,03
Rotura aneurisma de aorta	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 de mama	2	0,28	0,07
Carcinoma de vejiga	2	0,28	0,07
Carcinoma epidermoide	1	0,14	0,03
Carcinoma de ovario	1	0,14	0,03
Carcinoma de 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 pulmonares	15	2,11	0,52
Neumonitis	7	0,98	0,24
Broncospasmo	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

(Continúa en pág. 560)



TABLA 5. Acontecimientos adversos comunicados en BIOBADASER (continuación)

Acontecimientos adversos por órganos y aparatos	N	Total de acontecimientos adversos (%)	Total de pacientes (%)
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
Seudolupus	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
Valor 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

AINE: antiinflamatorios no esteroideos.

miento adverso más frecuente fue la infección (n = 277; 38,9%), seguida de las reacciones infusionales (n = 196; 27,5%) y las alteraciones digestivas (n = 37; 5,2%). Se han registrado 12 neoplasias, entre ellas un linfoma, que ocurrió a los 10 meses de tratamiento con etanercept en un paciente con antecedente de enfermedad de Paget lumbar. Tres de las neoplasias se identificaron antes de los 4 meses con el tratamiento correspondiente.

#### Descripción de las infecciones

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

El germen implicado con más frecuencia fue *Mycobacterium tuberculosis* (n = 29; el 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 6. La incidencia de tuberculosis claramente se ha reducido, aunque el problema no ha desaparecido. 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 las precauciones que deben tomarse antes de iniciar el tratamiento con este fármaco. Los nuevos casos de tuberculosis registrados en 2003 habían empezado el tratamiento antes de la fecha mencionada. Aunque la tasa de incidencia de tuberculosis en pacientes en tratamiento con infliximab ha disminuido claramente, sobre todo en los últimos 2 años, se mantiene en valores superiores a la de la población general, que fue de



**TABLA 6. Evolución de la incidencia de tuberculosis en los pacientes en tratamiento con infliximab**

Año	Personas-año expuestas	N.º de casos de tuberculosis	Tasa de incidencia de tuberculosis por 100.000 personas-año (IC del 95%)
1999	1,33	1	75.000 (10.565-532.430)
2000	281,34	7	2.488 (1.186-5.219)
2001	1.188,48	12	1.010 (573-1.778)
2002	2.666,64	6	225 (101-501)
2003*	3.010,49	3	100 (32-309)

\*Primeros 6 meses. IC: intervalo de confianza.

**TABLA 7. Infecciones comunicadas en BIOBADASER por localización y frecuencia**

Localización	N	Porcentaje
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
Hepatosplénica	4	1,44
Bursa periarticular	4	1,44
SNC	4	1,44
Hueso	3	1,08
Pleura	3	1,08
Prótesis 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
Total	277	100

SNC: sistema nervioso central.

**TABLA 9. Infecciones por tipo de agente biológico**

Agente biológico	N.º de pacientes	N.º de pacientes con infecciones (%)
Sólo infliximab	2.396	214 (8,9)
Sólo etanercept	307	15 (4,9)
Sólo anakinra	19	0
Sólo adalimumab	9	0
Más de un agente biológico	135	22 (16,3)
Total	2.866	251

18,83/100.000 habitantes en el año 2001 (*Boletín Epidemiológico Semanal* 2002;10[6]:49-60). En las tablas 7 y 8 se indican, respectivamente, las localizaciones y los gérmenes implicados en las infecciones.

Se registraron más infecciones en los pacientes que recibieron más de un agente biológico y ninguna

**TABLA 8. Infecciones comunicadas en BIOBADASER por germen y frecuencia**

Germen	N	Porcentaje
Bacterias		
No especificada	53	19,30
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	29	10,18
<i>Staphylococcus aureus</i>	18	6,67
<i>Escherichia coli</i>	6	2,46
<i>Salmonella</i>	5	1,75
Bacilos gramnegativos	5	1,75
<i>Pseudomonas 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</i> sp.	2	0,70
<i>Legionella</i>	2	0,70
<i>Pseudomonas 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 zoster	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
Virus de Epstein-Barr	1	0,35
Hongos		
<i>Candida</i>	4	1,40
Dermatomicosis	2	0,70
No especificado	87	33,13
Total	277	100

en los pacientes que recibieron sólo adalimumab o anakinra ( $p = 0,001$ ). Sin embargo, la experiencia con estos 2 últimos fármacos es limitada, por lo que los resultados deben interpretarse con precaución. En la tabla 9 se presenta el número de pacientes que presentaron infecciones por cada agente biológico. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los fármacos en cuanto a la localización y los gérmenes implicados (tablas 10 y 11).



**TABLA 10. Localización de las infecciones comunicadas en BIOBADASER por tipo de agente biológico**

Localización	Tipo de agente biológico			Total (%)
	Sólo etanercept (%)	Sólo infliximab (%)	Más de un 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 11. Tipos de gérmenes aislados en las infecciones comunicadas en BIOBADASER por agente biológico**

Localización	Tipo de agente biológico			Total (%)
	Sólo etanercept (%)	Sólo infliximab (%)	Más de un 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

**TABLA 12. Síntomas aparecidos durante las reacciones infusionales con infliximab, por orden de frecuencia de aparición**

Síntoma/signo	N	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
Náuseas	16	4,12
Fiebre	16	4,12
Edema facial	13	3,35
Hipertensión	12	3,09
Cefalea	11	2,84
Broncospasmo	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
Diplopía	1	0,26
Edema periférico	1	0,26
Edema generalizado	1	0,26
Total signos distintos	388	100

### *Insuficiencia cardíaca*

Se han notificado 7 casos en los pacientes registrados en BIOBADASER, todos en pacientes mayores de 50 años (un caso en el grupo de 50-60 años; 4 en el grupo de 60-70 años; uno en el grupo de 70-80 años, y otro en mayores de 80 años). La incidencia de insuficiencia cardíaca fue de 212/100.000, ajustando según la distribución por grupos de edad de la población española. Un caso ocurrió cuando el paciente estaba en tratamiento con etanercept; todos los demás recibían infliximab. En todos los casos registrados hasta junio de 2003 el tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento hasta el acontecimiento fue superior a 4 meses.

### *Reacciones infusionales*

En la tabla 12 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 h, con un rango entre las 0 y las 240 horas ( $P_{25-75} = 0-0$ ). Se registraron todas las reacciones que los médicos consideraron relevantes, según la definición operativa de BIOBADASER.



**TABLA 13. Medicación inmunomoduladora-inmunosupresora concomitante en pacientes con acontecimientos adversos por terapias biológicas**

Fármaco	N	Porcentaje
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

AINE: antiinflamatorios no esteroideos.

**TABLA 14. Comorbilidades más frecuentes comunicadas en pacientes con acontecimientos adversos por terapias biológicas**

Fármaco	N	Porcentaje
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

HTA: hipertensión arterial; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

### Mortalidad

Se han registrado en total 28 fallecimientos de pacientes que habían estado en tratamiento con agentes biológicos (26 con infliximab y 2 con etanercept). La causa de la muerte fue infecciosa en 17 casos: en 3 casos por tuberculosis (una diseminada, una de vías respiratorias altas y otra de vías respiratorias bajas); en 7 casos por sepsis (*Pseudomonas*, *Staphylococcus aureus*, *Legionella*, polimicrobiana y 3 no identificadas); en 4 por neumonía (3 por gérmenes no identificados y una por *Pseudomonas aeruginosa*); en 2 casos por absceso cerebral por germen no identificado, y en un caso por endocarditis por *Staphylococcus epidermidis*. En el caso de tuberculosis diseminada, la muerte sobrevino por fallo hepático secundario a isoniazida. 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 del fallecimiento fue el fallo pulmonar: un caso de bronquiolititis obliterante, 2 de neumonitis intersticial aguda y uno de muerte por progresión de fibrosis pulmonar en paciente con artritis reumatoide. Otras causas de muerte registradas fueron: complicaciones cardiovasculares (3 casos: paro cardíaco, derrame cardíaco y rotura de un

aneurisma de aorta), amiloidosis (un caso) y carcinoma de páncreas (un caso); en 2 ocasiones la causa de la muerte no pudo identificarse. Dos pacientes recibían terapia con etanercept, y fallecieron por neumonía por *Pseudomonas* y sepsis de origen intestinal, respectivamente.

### Tratamientos concomitantes y comorbilidad

En las tablas 13 y 14 se exponen, respectivamente, los fármacos que utilizaban los pacientes con acontecimientos adversos y la comorbilidad que presentaron.

### Discusión

La cifra de pacientes en tratamiento con agentes biológicos continúa creciendo. Desde el primer informe en diciembre de 2001, se ha incrementado desde 1.309 hasta el número actual a un ritmo de 500 pacientes al año, por lo que se comprueba el uso cada vez más profuso en enfermedades del ámbito reumatológico. Más de un 10% de los pacientes registrados en BIOBADASER en junio de 2003 reciben el tratamiento por uso compasivo, aun teniendo en cuenta las nuevas indicaciones del etanercept y el infliximab.

Este nuevo informe recoge ciertas singularidades. En primer lugar, es el primer informe que incluye el registro de los 2 nuevos agentes biológicos, anakinra y adalimumab, si bien la experiencia fuera de los ensayos clínicos es aún limitada (< 5% de los tratamientos registrados), y cualquier conclusión a la que se pueda llegar con los datos aquí mostrados ha de tomarse con muchas reservas.

Este informe recoge también por primera vez lo que ocurre con los cambios de tratamiento biológico. No parece que la suspensión por ineficacia sea elevada en los segundos tratamientos con agentes biológicos distintos al primero, lo que sugiere que los cambios entre agentes biológicos pueden suponer una estrategia terapéutica válida.

En cuanto a los acontecimientos adversos relevantes, se confirma que aparecen en una proporción superior al 15%, con una tasa de mortalidad del 0,9% en 3 años; si bien la supervivencia del fármaco a 3 años sigue siendo elevada, cercana al 80%. Se ha confirmado un descenso en la tasa de tuberculosis en pacientes en los que se ha realizado detección de tuberculosis latente antes del tratamiento, aunque se sigue comunicando la presencia de tuberculosis en pacientes que iniciaron el tratamiento con biológicos antes de la introducción de las medidas, lo que se refleja en una tasa de infección por tuberculosis similar con respecto a informes previos (un 8,7% en julio de 2002, un 9% en diciembre de 2002 y un 9,6% en el informe actual). La elevada tasa de neoplasias debe interpretarse aún con cautela, ya que casi la mitad de los casos



se han identificado antes de un año con el tratamiento y la mayoría ha ocurrido en población mayor de 60 años. Al no haberse repetido un tipo de neoplasia en concreto es prácticamente imposible establecer una comparación con la población normal, de la que tenemos datos por tipo de cáncer y estrato de edad y sexo, ya que el intervalo de confianza sería excesivamente amplio para extraer alguna conclusión.

En resumen, los agentes biológicos tienen una supervivencia óptima a los 3 años, si bien se asocian a una proporción elevada de acontecimientos adversos, lo que ha de tenerse en cuenta a la hora del seguimiento de estos pacientes.

### Centros participantes en BIOBADASER:

Ciudad Sanitaria Vall d'Hebron, Hospital General Universitario de Alicante, Hospital Clínico Universitario de Santiago, Hospital Gregorio Marañón, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Hospital de Donostia, Hospital la Paz, Hospital Clínico 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, Hospital de l'Esperança y Hospital del Mar, Hospital Universitario Miguel Servet, Hospital Universitario Virgen Macarena, Hospital Ramón y Cajal, Hospital de Gran Canaria Dr. Negrín, 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, Clínica Puerta de Hierro, Hospital General Universitario de Elche, Hospital Fundación de Alcorcón, Hospital Comarcal Sierrallana, Hospital Mutua de Terrassa, Hospital General de Teruel Obispo Polanco, Hospital Infantil La Paz, Instituto Provincial de Rehabilitación (IPR), Consorci Hospitalari Parc Taulí, 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 Millán-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 Sofía, Hospital Militar Universitario Gómez Ulla, Hospital Sant Jaume de Calella, Hospital de Mataró, Hospital Nuestra Señora de Sonsoles, Hospital de Mendaro, Hospital General de Onteniente y Lluís Alcanyis de Xàtiva, Clínica Nuestra Señora de la Concepción, 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 Mérida, Hospital General de Castellón, Hospital Universitario de Getafe, Hospital Internacional Medimar, Hospital General de Manresa, Hospital General de Granollers, Centre Hospitalari Manresa, Hospital de Cruces, Hospital de la Santísima 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 Río Carrión.