

Registro Español de Acontecimientos Adversos de Terapias Biológicas en Enfermedades Reumáticas (BIOBADASER): informe de la situación, 26 de enero de 2006

Miguel Ángel Descalzo, Comité Científico de BIOBADASER* y Grupo de Estudio BIOBADASER*

Unidad de Investigación. Fundación Española de Reumatología. Madrid. España.

Objetivo: BIOBADASER es un registro de pacientes reumatológicos en tratamiento con agentes biológicos, para el seguimiento de la supervivencia y la seguridad a largo plazo.

Pacientes y métodos: El 26 de enero de 2006, se ha registrado a 6.969 pacientes procedentes de 100 centros, que aportan información de 8.321 tratamientos con terapias biológicas.

Resultados: El tratamiento se suspendió en 2.351 ocasiones (28%), principalmente como resultado de un acontecimiento adverso (960; 41%), seguido de ineficacia (942; 40%). Se comunicaron 2.503 acontecimientos adversos, de los cuales el más frecuente fue la infección (909; 36%), seguido de las reacciones infusionales (500; 20%), y los trastornos cutáneos (255; 10%) y cardiovasculares (165; 7%).

Conclusiones: El análisis actual de BIOBADASER constata el aumento de las infecciones con el tratamiento, no así el de neoplasias o insuficiencia cardíaca. Las medidas específicas son útiles para la prevención de acontecimientos definidos.

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

which aim is the analysis of long-term survival and safety of these agents.

Patients and methods: As of January 26th 2006, 6,969 patients from 100 centers were included in BIOBADASER. In total, 8,321 treatments with biological therapies have been registered.

Results: Treatment was discontinued in 2,351 (28%) occasions, mostly as a result of an adverse event (960;41%) or inefficacy (942;40%). A total of 2,503 adverse events were notified. Of these, the most frequent ones were infections (909;36%), followed by post-infusion reactions (500;20%), skin lesions (255;10%) and cardiovascular events (165;7%).

Conclusions: The analysis reassures us in the increased rate of infections with biological therapies. Neither the rates of neoplasm nor of cardiac failure are significantly increased with these therapies. Specific measures have proved useful in preventing the occurrence of defined events.

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

Spanish Registry for Adverse Events of Biological Therapy in Rheumatic Diseases (BIOBADASER): state report, January 26 th, 2006

Objective: BIOBADASER is a prospective registry of rheumatic patients treated with biological therapies,

Introducción

BIOBADASER es el registro español de acontecimientos adversos de terapias biológicas en enfermedades reumáticas. Se creó en febrero de 2000, con los objetivos de identificar los acontecimientos adversos relevantes que pudieran aparecer durante el tratamiento de enfermedades reumáticas con terapias biológicas (para estimar su frecuencia de aparición), identificar los efectos adversos inesperados y conocer la supervivencia del fármaco como medida de efectividad. La existencia de cohortes de artritis reumatoide (AR)^{1,2}, con un ligero solapamiento espaciotemporal con BIOBADASER, cuyo objetivo es estimar la incidencia de comorbilidad, permite, además, estimar el riesgo relativo de la aparición de acontecimientos adversos con terapias biológicas en pacientes con AR frente a pacientes no expuestos a estos tratamientos.

*El listado de los miembros del Grupo de Estudio BIOBADASER se expone al final del artículo.

BIOBADASER se realiza en colaboración con la División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Correspondencia: Dra. L. Carmona.
Unidad de Investigación. Fundación Española de Reumatología.
Marqués del Duero, 5, 1.º A. 28001 Madrid. España.
Correo electrónica: lcarmona@ser.es

Manuscrito recibido el 26-10-2006 y aceptado el 7-11-2006.

Este tipo de registros es fundamental para poder establecer la probabilidad de que ocurra un acontecimiento adverso determinado en pacientes en los que se administre un medicamento concreto. La estimación del riesgo es muy difícil con otros sistemas de farmacovigilancia, en los que no se conoce el denominador ni se busca activamente la aparición de efectos adversos. Este informe corresponde al corte del registro realizado en enero de 2006, tras 6 años de seguimiento.

Pacientes y métodos

BIOBADASER se ha descrito en detalle en publicaciones previas^{3,4}. Básicamente, se trata de un registro de los pacientes que inician tratamiento con terapias biológicas en los centros participantes, y se recoge información del paciente, del tratamiento y de los acontecimientos adversos.

Un *acontecimiento adverso relevante* se define como cualquier suceso relacionado o no con el tratamiento que, con independencia de la dosis, produzca la muerte, ponga en peligro la vida, precise ingreso hospitalario o lo prolongue, u ocasione una discapacidad persistente o importante. También se incluyen los acontecimientos adversos que el médico considere importantes, por obligar a tomar una actitud terapéutica preventiva de los anteriores supuestos.

La entrada de datos se realiza directamente en internet (en la dirección <http://biobadaser.ser.es> y accediendo mediante contraseña), por parte de cada responsable de los centros participantes, a medida que se produzcan cambios en el tratamiento de los pacientes registrados o éstos presenten acontecimientos adversos. La participación en BIOBADASER es voluntaria y no remunerada, y está abierta a todos los centros españoles que prescriban tratamiento con biológicos. Los datos son monitorizados semanalmente *online* y, además, se realiza una monitorización más detallada en una selección aleatoria del 10% de los registros directamente en contacto con los responsables, bien in situ, bien mediante cita telefónica, con el objeto de advertir interrupciones del tratamiento o acontecimientos adversos relevantes no comunicados. Ocasionalmente, se recaban datos adicionales de pacientes que hayan tenido acontecimientos adversos concretos de los que se esté llevando un estudio en detalle.

Para la descripción de la información recabada en BIOBADASER se utilizan las medidas de tendencia central y dispersión apropiadas a las variables descriptivas. Se obtienen tablas y curvas de Kaplan-Meier, para describir los tiempos de utilización de las terapias. Las comparaciones de duración del tratamiento entre grupos se realizan con el test de rangos logarítmicos, utilizando un nivel de significación de 0,05. Para corregir la infranotificación por parte de varios centros se censuran los datos de los pacientes de dichos centros a partir de la

fecha de la última notificación fiable. En este corte, dicha modificación afecta a 128 pacientes (2%). Para hallar el riesgo relativo de un acontecimiento adverso concreto se determina la densidad de la incidencia (ajustando por múltiples acontecimientos) de dicho acontecimiento en BIOBADASER (casos/pacientes por año), utilizando la densidad de incidencia de dicho suceso en la cohorte control de artritis reumatoide EMECAR, como denominador. La cohorte EMECAR es una cohorte nacional de artritis reumatoide formada por 789 pacientes seleccionados aleatoriamente de los registros de 34 centros. La duración media de la enfermedad al comienzo de esta cohorte de comparación es de 10 ± 8 años, y un 72% de los pacientes son mujeres².

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, un exantema, una urticaria, un prurito, un síncope o un mareo y hubieran pasado más de 30 días de la suspensión.

Resultados

Hasta el 26 de enero de 2006 se han registrado 6.969 pacientes en BIOBADASER, procedentes de 100 centros (véase lista en el apéndice), con un total de 8.321 ciclos de tratamientos (1.125 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 4 veces el tiempo normal entre dosis).

Descripción de los pacientes registrados

El 65% de los pacientes registrados son mujeres ($n = 4.516$). La edad media al inicio del tratamiento es de 50 ± 14 años, con una proporción de niños (menores de 16 años) al inicio de la terapia del 1% ($n = 81$). En la tabla 1 figuran los diagnósticos de los pacientes que recibieron terapias biológicas y que se han registrado en BIOBADASER. Los pacientes empiezan el tratamiento con el primer agente biológico después de una evolución media de la enfermedad de 10 ± 8 años, 12 ± 9 años en el caso de la espondilitis anquilosante y 10 ± 8 años en el caso de la artritis reumatoide.

Descripción de los ciclos de tratamiento registrados

Los tratamientos biológicos registrados hasta el momento son infliximab ($n = 4.525$; 54%) etanercept ($n = 2.595$;

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

Diagnóstico	n	Porcentaje
Artritis reumatoide	4.459	64,0
Espondilitis anquilosante	896	12,9
Artritis psoriásica	822	11,8
Espondiloartropatía indiferenciada	245	3,5
Artritis idiopática juvenil	212	3,0
Artropatía asociada a EII	85	1,2
Poliartritis crónica seronegativa	43	0,6
Enfermedad de Behçet	40	0,6
Enfermedad de Still	26	0,4
Espondiloartropatía juvenil indiferenciada	22	0,3
Oligoartritis crónica seronegativa	20	0,3
Síndrome de Reiter	14	0,2
Polimiositis	10	0,1
Vasculitis	10	0,1
Lupus eritematoso sistémico	9	0,1
Panuveítis idiopática	7	0,1
Síndrome de SAPHO	7	0,1
Esclerodermia	6	0,09
Overlap AR-EMTC	6	0,09
Arteritis de Takayasu	5	0,07
Policondritis recidivante	5	0,07
Enfermedad de Wegener	4	0,06
Síndrome de Sjögren primario	4	0,06
Sarcoidosis	3	0,04
Enfermedad de Muckle-Wells	2	0,03
Panarteritis nudosa	2	0,03
Pioderma gangrenoso	2	0,03
Epidermiólisis bullosa	1	0,01
Fascitis eosinofílica con afección articular	1	0,01
Síndrome de Felty	1	0,01
Total	6.969	100

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

31%), adalimumab (n = 1.081; 13%), anakinra (n = 107; 1%) y rituximab (n = 13; 0,2%). En la figura 1 se expone el número de tratamientos iniciados por semestre y año de cada uno de los agentes biológicos registrados.

Supervivencia del fármaco

Se han registrado 2.351 interrupciones del tratamiento (28%), en la mayoría de las ocasiones como resultado de un acontecimiento adverso (n = 960, 41%), seguido de ineficacia (n = 942, 40%). En 446 casos (19%) el motivo de interrupción fue distinto: decisión del paciente (166), mejoría (38) y embarazo (26), entre otros. En 1.125 pacientes, como ya se ha mencionado, la interrupción se siguió del inicio de tratamiento con otro agente biológico o con otro ciclo distinto del mismo agente; se entiende por ciclo distinto del mismo agente cuando la última dosis del primer ciclo y la primera del siguiente estaban separadas en el tiempo más de 4 veces el intervalo de tiempo aprobado para dicho tratamiento. La media de tiempo en tratamiento con terapias biológicas en BIOBADASER es de $2,4 \pm 1,6$ años (mediana, 2,1; $P_{25-75} = 1,0-3,6$). En la figura 2 se representa la curva de supervivencia global como primer tratamiento 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), el 73% (72-74), el 67% (66-68), el 64% (62-65), el 62% (60-63) y el 60% (57-61). Hasta 498 pacientes han estado en tratamiento durante más de 4 años con etanercept o infliximab.

La supervivencia del fármaco es mejor para el etanercept que para el infliximab; las diferencias entre ambos son estadísticamente significativas. La supervivencia de anakinra es significativamente peor que la de los otros biológicos ($p_{\log\text{-rank}} < 0,001$). La supervivencia del fármaco es menor en mujeres que en varones, con una supervivencia del fármaco a 5 años del 60 y el 67%, respectivamente ($p_{\log\text{-rank}} < 0,001$). Finalmente, se encuentran diferencias significativas en cuanto a la duración del tratamiento o supervivencia del fármaco, en función del diagnóstico, que es mayor en el caso de la espondilitis anquilosante ($p_{\log\text{-rank}} < 0,001$) (fig. 3).

Cambios entre agentes biológicos

Se han registrado 1.125 pacientes (16%) en tratamiento con más de un agente biológico. Las combinaciones de orden de los agentes son muy variadas, como puede observarse en la tabla 2. El fármaco indicado como primer biológico con más frecuencia ha sido el infliximab (4.351) y como segundo, el etanercept (1.818).

Existe una gran diferencia en la supervivencia del fármaco, según el orden de tratamiento ($p_{\log\text{-rank}} < 0,001$). El primer agente tiene ciertamente una supervivencia mayor, del 83% al año, que disminuye con tratamientos sucesivos con otros agentes. La supervivencia a un año del segundo tratamiento es del 80% y la del tercero, del 72%.

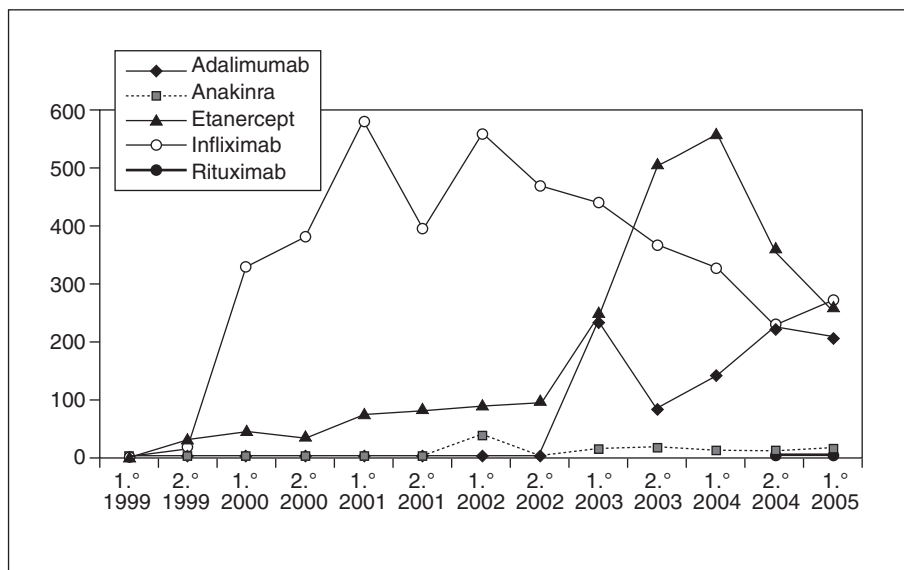


Figura 1. Número de tratamientos iniciados por semestre y año de cada uno de los agentes biológicos registrados en BIOBADASER.

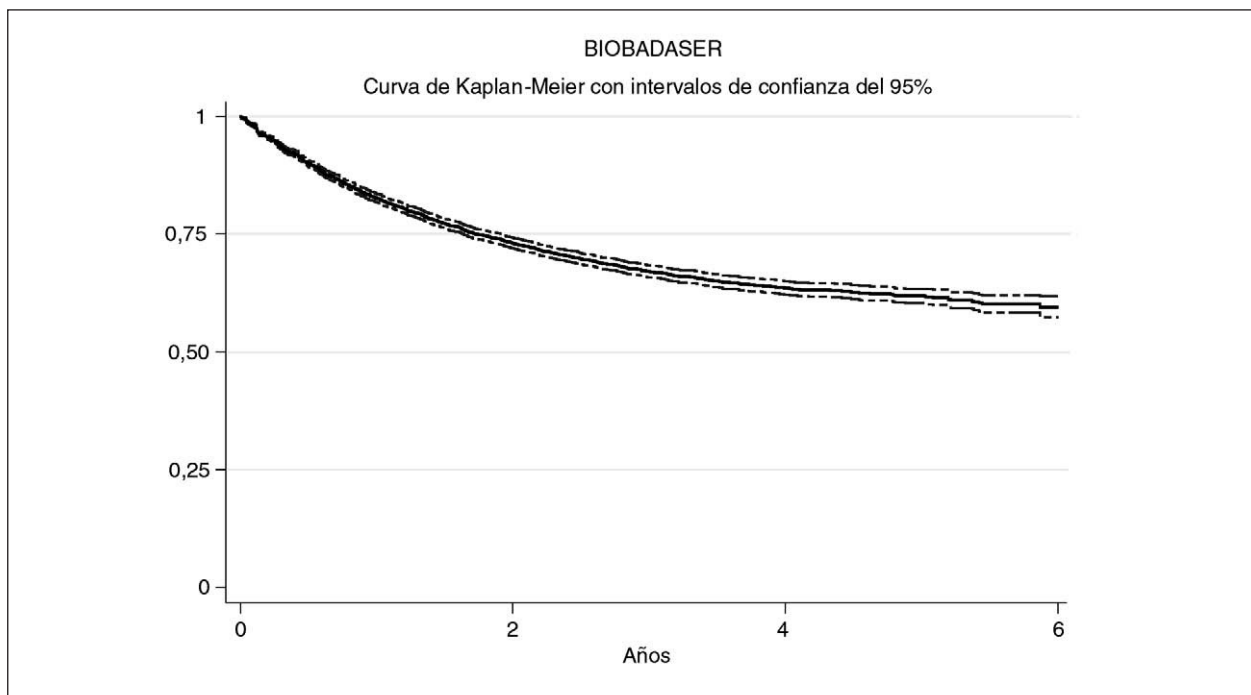


Figura 2. Curva de supervivencia de las terapias biológicas en BIOBADASER.

Los motivos de suspensión varían dependiendo de si es la primera vez que se utilizan como biológicos o si se trata de una segunda opción de tratamiento. El infliximab se suspende por ineficacia con más frecuencia en el segundo tratamiento que en el primero, principalmente porque el primer tratamiento se suspende más por “otras causas”, aunque la diferencia no es significativa ($p = 0,075$). La concordancia entre los motivos de suspensión del primer y el segundo trata-

mientos, con independencia del fármaco, es baja ($kappa = 0,30$).

Investigación de tuberculosis latente y quimioprofilaxis

Desde marzo de 2002, en BIOBADASER se han recogido datos de las radiografías de tórax y pruebas de

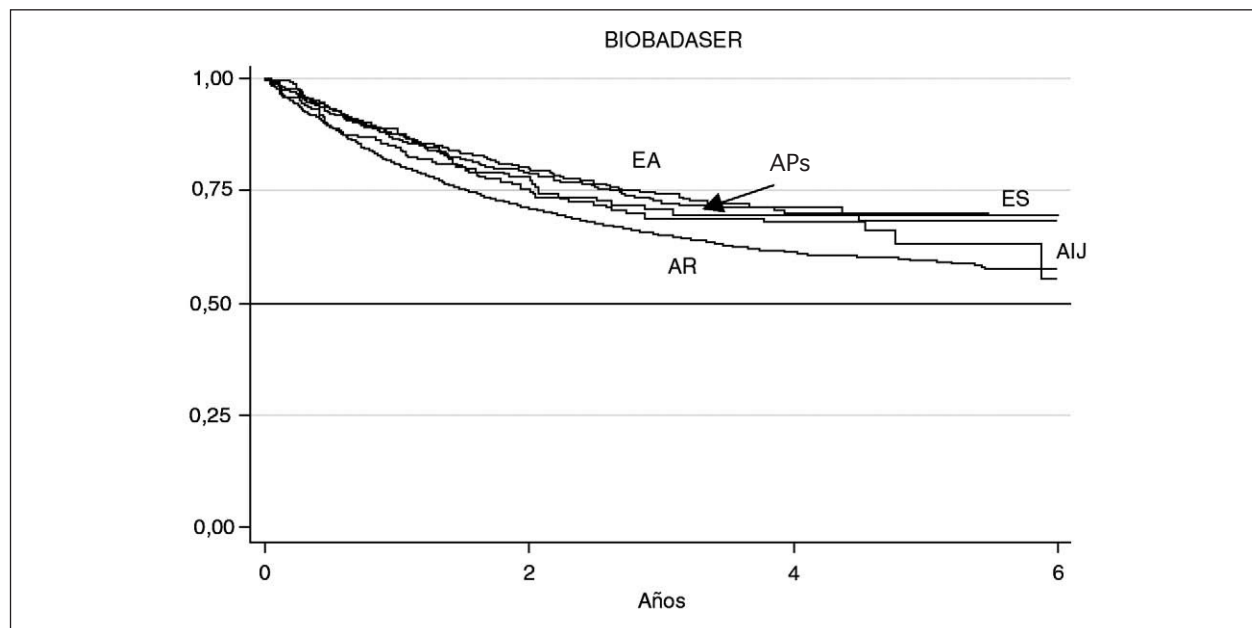


Figura 3. Curva de supervivencia del tratamiento en función del diagnóstico. AIJ: artritis idopática juvenil; APs: artritis psoriásica; AR: artritis reumatoide; EA: espondilitis anquilosante; ES: espondiloartropatía.

Mantoux previas al inicio del tratamiento con biológicos.

Se sabe que en al menos 4.972 pacientes (71%) se realizó una investigación previa de tuberculosis (TB) latente con radiografía de tórax y Mantoux, y que en otros 391 (6%) se realizó al menos una de las 2 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 una investigación de TB latente completa en al menos 4.972 (87%) de los tratamientos iniciados con posterioridad a dicha fecha (tabla 3), donde también aparecen los resultados tras aplicar estas medidas.

Definimos *probable TB latente por radiografía* como cualquier resultado de los siguientes: “adenopatías calcificadas”, “posibles bullas”, “calcificaciones”, “posibles granulomas”, “granulomas”, “granulomas calcificados”, “paquipleuritis”, “lesiones fibrogranulosas”, “tuberculosis antigua” y “tractos cicatrizales” o “casquetes apicales”. No consideramos *probable TB* los siguientes patrones: “alteraciones inespecíficas de la trama pulmonar”, “asbestosis”, “atelectasias”, “derrame pleural”, “dudoso engrosamiento pleural”, “engrosamiento hilar”, “EPOC”, “estereotomía”, “ensanchamiento mediastínico”, “fibrosis pulmonar”, “infiltrado”, “mínimo engrosamiento pleural”, “nódulos”, “patrón intersticial”, “pinzamiento de senos”, “pérdida de volumen”, “sin alteraciones significativas” o “silicosis”. Según esta definición, 260 casos tendrían un patrón compatible (4%), 4.034 no ten-

drían (58%) y no sabemos si lo tenían o no 2.675 (38%).

Descripción de los acontecimientos adversos

Se han comunicado 2.503 acontecimientos adversos en 1.699 pacientes (un 24% de los pacientes; tabla 4 y anexo 1). En 319 pacientes se comunicaron 2; en 107 pacientes, 3, y en 69 pacientes, 4 o más.

El tipo de acontecimiento adverso más frecuente fue la infección (n = 909; 36%), seguido de las reacciones infusionales (n = 500; 20%), y los trastornos cutáneos (n = 255; 10%) y cardiovasculares (n = 165; 7%).

Se han comunicado 73 fallecimientos y 587 ingresos hospitalarios como consecuencia de los acontecimientos adversos. En 1.100 ocasiones (44%) no ocurrió ninguna de éstas y, sin embargo, el médico que notificaba opinó que el acontecimiento era relevante. Las muertes ocurrieron en su mayoría por infecciones (n = 28; 38%) o por episodios cardiovasculares (n = 20; 27%). En el anexo 2 se muestran las características de los pacientes fallecidos durante el seguimiento en BIOBADASER.

Descripción de las infecciones

Se comunicaron 909 infecciones relevantes en 706 pacientes (114 pacientes con 2 infecciones y 37 pacientes

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

Cambios entre agentes	Total pacientes	Porcentaje de pacientes
<i>Sólo un agente utilizado</i>		
Infliximab	3.494	50,1
Etanercept	1.615	23,2
Adalimumab	691	9,9
Anakinra	40	0,6
Rituximab	4	0,06
<i>Dos agentes</i>		
Infliximab-etanercept	569	8,2
Infliximab-adalimumab	118	1,7
Etanercept-adalimumab	82	1,2
Etanercept-infliximab	58	0,8
Infliximab-infliximab*	33	0,5
Adalimumab-etanercept	31	0,4
Adalimumab-infliximab	11	0,2
Etanercept-etanercept*	10	0,1
Anakinra-etanercept	6	0,09
Etanercept-anakinra	6	0,09
Infliximab-anakinra	6	0,09
Adalimumab-adalimumab*	5	0,07
Infliximab-rituximab	4	0,06
Anakinra-adalimumab	3	0,04
Anakinra-infliximab	2	0,03
Adalimumab-anakinra	1	0,01
<i>Tres agentes</i>		
Infliximab-etanercept-adalimumab	52	0,8
Infliximab-adalimumab-etanercept	15	0,2
Etanercept-infliximab-adalimumab	10	0,1
Etanercept-adalimumab-infliximab	8	0,1
Infliximab-etanercept-infliximab	8	0,1
Infliximab-etanercept-anakinra	7	0,1
Infliximab-etanercept-etanercept*	6	0,09
Etanercept-adalimumab-etanercept	5	0,07
Adalimumab-etanercept-infliximab	4	0,06
Etanercept-infliximab-etanercept	4	0,06
Infliximab-infliximab-etanercept*	4	0,06
Infliximab-anakinra-etanercept	3	0,04
Anakinra-infliximab-etanercept	3	0,04

(Continúa en pág. siguiente)

TABLA 2. Cambios entre agentes biológicos en los pacientes registrados en BIOBADASER, por orden de frecuencia (continuación)

Cambios entre agentes	Total pacientes	Porcentaje de pacientes
Infliximab-infliximab-adalimumab*	3	0,04
Etanercept-adalimumab-anakinra	2	0,03
Etanercept-infliximab-anakinra	2	0,03
Adalimumab-etanercept-adalimumab	1	0,01
Adalimumab-infliximab-etanercept	1	0,01
Etanercept-adalimumab-adalimumab*	1	0,01
Etanercept-anakinra-adalimumab	1	0,01
Etanercept-etanercept-infliximab*	1	0,01
Etanercept-infliximab-infliximab*	1	0,01
Infliximab-infliximab-infliximab*	1	0,01
Infliximab-anakinra-rituximab	1	0,01
<i>Cuatro agentes o más</i>		
Infliximab-etanercept-adalimumab-anakinra	3	0,04
Infliximab-etanercept-anakinra-adalimumab	3	0,04
Infliximab-etanercept-anakinra-etanercept	3	0,04
Etanercept-adalimumab-infliximab-etanercept	2	0,03
Infliximab-anakinra-etanercept-adalimumab	2	0,03
Infliximab-infliximab-etanercept-anakinra*	2	0,03
Infliximab-etanercept-adalimumab-infliximab	2	0,03
Infliximab-etanercept-anakinra-etanercept	2	0,03
Adalimumab-etanercept-infliximab-anakinra	1	0,01
Etanercept-adalimumab-anakinra-infliximab	1	0,01
Etanercept-etanercept-adalimumab-infliximab*	1	0,01
Etanercept-infliximab-adalimumab-anakinra	1	0,01
Etanercept-infliximab-adalimumab-anakinra	1	0,01
Etanercept-infliximab-adalimumab-infliximab	1	0,01
Etanercept-infliximab-anakinra-etanercept	1	0,01
Infliximab-adalimumab-anakinra-etanercept	1	0,01
Infliximab-adalimumab-etanercept-etanercept*	1	0,01
Infliximab-anakinra-anakinra-etanercept*	1	0,01
Infliximab-etanercept-adalimumab-adalimumab*	1	0,01
Infliximab-etanercept-adalimumab-anakinra	1	0,01
Infliximab-etanercept-anakinra-adalimumab	1	0,01
Infliximab-etanercept-etanercept-etanercept*	1	0,01
Infliximab-etanercept-infliximab-adalimumab	1	0,01
Infliximab-etanercept-infliximab-etanercept	1	0,01
Infliximab-infliximab-infliximab-etanercept*	1	0,01

*Los 2 tratamientos con el mismo agente se consideran diferentes, porque la interrupción y el comienzo del siguiente están separados en más de 4 veces el período interdosificación habitual.

TABLA 3. Investigación de TB latente en los pacientes seguidos en BIOBADASER (n = 6.969)

Número de pacientes en los que se investigó TB latente	4.972	71% del total de pacientes 87% de los que comenzaron después de febrero de 2002
Número de pacientes con Mantoux o retest positivo	1.282	En 173 el Mantoux fue negativo y el retest, positivo
Número de pacientes con Mantoux negativo y radiografía de tórax indicativa de TB	142	
Número de pacientes tratados de TB latente	1.225	93% de los pacientes que deberían haber sido tratados después de febrero de 2002

TB: tuberculosis.

con 3 o más infecciones). Los 2 gérmenes identificados con más frecuencia fueron el virus del herpes zoster y *Mycobacterium tuberculosis*, si bien el problema sigue siendo la falta de identificación de los microorganismos implicados.

Comparando la tasa de incidencia de herpes zoster con la de EMECAR, el riesgo de herpes zoster (medido por tasa relativa de incidencia) en pacientes con terapias biológicas es de 2,7 (intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,7-22,9), no concluyente.

En cuanto a la tasa de TB, comparada tanto con la de la población general como con la de EMECAR, es elevada, aunque en el segundo caso de forma no significativa (tabla 5). Se han detectado 15 casos de TB nuevos desde el inicio de la normativa de investigación y profilaxis, 8 con infliximab, 4 con adalimumab y 3 con etanercept. En 9 de los casos, la TB se detectó en un plazo de 5 meses o menos tras el inicio del tratamiento. En cuatro se había realizado la investigación completa (radiografía de tórax, Mantoux y *booster*), mientras que en 8 no se había pedido *booster* ante un Mantoux negativo. En 2 casos se inició tratamiento a pesar de un Mantoux positivo. Un caso había recibido quimioprofilaxis con isoniazida. En la tabla 5, además, se muestra la tasa relativa de incidencia 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 SEPAR⁵.

Insuficiencia cardíaca

Se han registrado 25 casos de insuficiencia cardíaca en los pacientes registrados en BIOBADASER, casi todos en pacientes mayores de 50 años (un caso en menores de 50 años, 5 en el grupo de 50-60 años, 9 en el de 60-70 años, 9 en el de 70-80 años y uno en mayores de 80 años). La tasa de incidencia de insuficiencia cardíaca por 100.000 pacientes/año es de 145. Si se compara esta tasa con la de EMECAR, se encuentra una disminución del número de casos (tasa relativa de incidencia, 0,22; IC del 95%, 0,1-0,51).

TABLA 4. Acontecimientos adversos comunicados en BIOBADASER

Acontecimientos adversos por órganos y aparatos	n	Total de acontecimientos adversos (%)
Infecciones/sepsis	909	36,32
Reacción infusional	500	19,98
Alteraciones cutáneas	255	10,19
Alteraciones cardiovasculares	165	6,59
Alteraciones digestivas	136	5,43
Neoplasias	62	2,48
Alteraciones hematológicas	59	2,36
Alteraciones pulmonares	56	2,24
Alteraciones neurológicas	51	2,04
Alteraciones urológicas-renal	26	1,04
Alteraciones psiquiátricas	21	0,84
Alteraciones oftalmológicas	21	0,84
Alteraciones endocrinometabólicas	10	0,4
Alteraciones ginecológicas	8	0,32
Otros	224	8,95
Total	2.503	100

Para una descripción detallada de los tipos de acontecimientos adversos, véase el anexo 1.

Reacciones infusionales

En total se ha producido 1.006 entradas de síntomas y signos aparecidos en las 500 reacciones infusionales con infliximab. La mediana del tiempo de aparición de la reacción respecto a la infusión fue de 0 h, con un rango entre 0 y 336 h desde la infusión ($P_{25-75} = 0-0$).

Neoplasias

Se han registrado 62 neoplasias, 5 de las cuales han causado el fallecimiento del paciente. Comparado con

TABLA 5. Evolución de la tasa de incidencia de TB por 100.000 personas/años, en tratamientos iniciados antes y después de la publicación de la normativa de investigación y profilaxis de TB latente⁹, 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	Tl de TB por 100.000	TRI frente a la población general (IC del 95%)	TRI frente a EMECAR (IC del 95%)
Antes del primer trimestre de 2002	8.671	41	472 (384-642)	19 (11-32)	5,8 (2,5-15,4)
Después del primer trimestre de 2002	8.545	15	175 (105-291)	7 (3-13)	2,4 (0,8-7,2)

TB: tuberculosis; Tl: tasa de incidencia; TRI: tasa relativa de incidencia.

EMECAR, la tasa de incidencia de neoplasias en BIOBADASER es inferior (tasa relativa de incidencia, 0,43; IC del 95%, 0,22-0,9). Menos concluyente es la comparación en cuanto a la tasa de linfomas (tasa relativa de incidencia, 0,39; IC del 95%, 0,08-3,8).

Enfermedad desmielinizante

Se han registrado 6 casos de enfermedad desmielinizante, 5 con infliximab (tasa de incidencia por 100.000 personas/año, 46; IC del 95%, 19-109) y uno con etanercept (tasa de incidencia por 100.000 personas/año, 21; IC del 95%, 3-149). En EMECAR no ha aparecido ningún caso de enfermedad desmielinizante, por lo que no es posible determinar el riesgo relativo, que presumiblemente será elevado.

Hipertransaminemia

Se ha comunicado hipertransaminemia relevante en 46 (0,7%) de los pacientes registrados en BIOBADASER. Ocho de los 46 estaban en tratamiento con isoniazida en el momento del acontecimiento adverso. Se produjo un ingreso hospitalario por hipertransaminemia en un paciente con leflunomida y sin isoniazida.

Seguimiento in situ

Desde diciembre de 2005 hasta enero de 2006, se ha llevado a cabo un seguimiento de pacientes seleccionados aleatoriamente. Se seleccionó a 665 pacientes, procedentes de 82 centros, lo que en el momento de hacer la selección suponía un 10% de todos los pacientes registrados. No se pudo recuperar la historia clínica de 136 pacientes durante la monitorización, por lo que se revisaron 529 historias (un 80% de tasa de respuesta al seguimiento). Se definió *falta grave en el registro* como la ausencia de comunicación del fin del tratamiento (detectada en 49 pacientes; 9%) y la no comunicación de efectos adversos (en 46 pacientes; 9%). Uno de los acontecimientos fue

grave, en concreto fallecimiento por linfoma no hodgkiniano de grado alto. En total, un 15% de los pacientes presentaba algún error de notificación no leve.

Todos los errores en estos pacientes se han corregido. Si se asume que en el resto de los 6.440 pacientes registrados se mantiene el 14% de error, el porcentaje probable existente en BIOBADASER es del 13%.

Discusión

En su sexto año de seguimiento, BIOBADASER es una fuente mundialmente reconocida de seguridad de las terapias biológicas e indirectamente de su efectividad en las artropatías inflamatorias.

Los acontecimientos registrados con más frecuencia han sido, desde el principio del registro, las infecciones. Este aumento de la tasa de infecciones en pacientes en tratamiento con agentes biológicos se ha recogido en varias series⁶⁻⁹. En concreto, se demostró un aumento de la tasa de tuberculosis (TB)⁴, que ha disminuido tras la introducción de medidas profilácticas en marzo de 2002¹⁰ hasta el rango esperado (no existen diferencias con EMECAR), lo que demuestra su efectividad¹¹, aunque sigue siendo elevada comparada con la tasa en la población general. Es de destacar que el cumplimiento de estas medidas no es completo: un porcentaje no desdeñable de pacientes aún no recibe quimioprofilaxis con isoniazida, a pesar de presentar un Mantoux positivo, y no siempre se realiza el *booster* en pacientes con Mantoux negativo¹¹.

Si bien comunicaciones personales hacían pensar que existía un aumento de infecciones por herpes zoster, esto no se ha podido demostrar en BIOBADASER. Es probable, aunque no se puede demostrar con los datos de este registro, que la gravedad de la infección sea superior a la que aparece en pacientes sin biológicos. En cuanto a otros gérmenes oportunistas, no se han comparado de forma específica con EMECAR, por su baja frecuencia, pero es innegable que se producen.

La insuficiencia cardíaca se considera un acontecimiento adverso del tratamiento con biológicos. No obstante, el análisis de EMECAR y BIOBADASER ha puesto de manifiesto precisamente lo contrario: se produce una

disminución de la tasa de insuficiencia cardíaca en pacientes con biológicos. Quizá sea aventurado, no obstante, asegurar que los biológicos prevengan la insuficiencia cardíaca, porque, al tratarse de un riesgo previamente conocido, es verosímil que estos fármacos no se estén administrando a pacientes con riesgo de desarrollarla.

Otros acontecimientos adversos controvertidos son los linfomas y todo tipo de neoplasias. Según nuestra experiencia, en general las neoplasias no aumentan la tasa esperada tras 5 años de seguimiento —es más, la evidencia parece ser justo la contraria—, y en el caso de los linfomas, no se ha evidenciado que exista aumento ni disminución del riesgo.

En cuanto a los procesos desmielinizantes, la tasa es muy baja, pero no se puede saber si la esperada, dado que no se puede comparar con EMECAR, al no haber ocurrido tales acontecimientos en esa cohorte.

Agradecimientos

Queremos destacar el esfuerzo, en algunos casos abrumador, de todos los responsables que en cada centro recogen de forma altruista los datos. También queremos hacer constar la profesionalidad de Raquel Ruiz en la monitorización y apoyo al registro, tareas ambas de valor incalculable.

Apéndice

Han participado en BIOBADASER (con asterisco, se exponen los miembros del comité científico): Dolores Montero* (División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia, Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios); Alba Erra, Sara Marsal (Centre Sanitari Vall d'Hebron); Mónica Fernández Castro, Juan Mulero*, José Luis Andréu (Clínica Puerta de Hierro); Manuel Rodríguez Gómez (Centro Hospitalario de Ourense); Marta Larrosa Pardo, Enrique Casado (Centro Hospitalario del Parc Taulí); Elena Leonor Sirvent, Delia Reina, Carmen García Gómez (Hospital de Bellvitge); Beatriz Joven, Patricia Carreira (Hospital 12 de Octubre); M. Victoria Hernández (Hospital Clinic i Provincial); Estibaliz Loza (Hospital Clínico Universitario San Carlos); Alberto Alonso, Esther Uriarte (Hospital de Cruces); Lucía Pantoja, M. Valvanera Píñillos (Hospital del Bierzo); Teresa Mariné (Hospital de l'Esperit Sant); Rosario García de Vicuña, Ana M. Ortiz, Isidoro González Álvaro, Armando Laffón*, José M. Álvaro-Gracia* (Hospital Universitario de La Princesa); César Díaz López, Arturo Rodríguez de La Serena (Hospital de la Santa Creu i Sant Pau); Eduardo Loza (Hospital de Navarra); M. Victoria Irigoyen, Inmaculada Ureña, Virginia Coret (Hospital General

Carlos Haya); Paloma Vela, Eliseo Pascual Gómez* (Hospital General Universitario de Alicante); Miquel Àngel Belmonte, Juan Beltrán, Juan José Lerma (Hospital General de Castellón); Myriam Liz (Hospital Clínico Universitario de Santiago); Saul Mario Gelman (Hospital General de Manresa); Elena Ciruelo, Eva Tomero, Olga Amengual (Hospital General de Segovia); Juan Carlos Cobeta (Hospital General de Teruel Obispo Polanco); Encarnación Saiz, José Gálvez (Hospital General Morales Meseguer); Gerardo Iglesias de La Torre (Hospital General Río Carrión); Rosa Roselló, Carlos Vázquez (Hospital General San Jorge); Juan Pablo Valdazo (Hospital General Virgen de La Concha); Xavier Tena*, Vera Ortiz (Hospital Universitario Germans Trias i Pujol); Manuel Fernández Prada, José Antonio Piqueras, Jesús Tornero Molina* (Hospital General Universitario de Guadalajara); Laura Cebrián, Luis Carreño* (Hospital Gregorio Marañón); Juan José García Borrás (Hospital La Fe); Francisco Javier Manero (Hospital Universitario Miguel Servet); Manel Pujol, Josep Granados (Hospital Mútua Terrassa); José Luis Cuadra, F. Javier Paulino, Marcos Paulino (Hospital Nuestra Señora del Carmen); Olga Maiz, Estibaliz Barastay, Manuel Figueroa* (Hospital de Donosti); Carmen Torres, Montserrat Corteguera (Hospital Nuestra Señora de Sonsoles); Carlos Rodríguez Lozano, Félix Francisco Hernández, Iñigo Rúa Figueroa (Hospital de Gran Canaria Dr. Negrín); Oscar Illera, Antonio C. Zea, Paloma García de La Peña, Marta Valero (Hospital Ramón y Cajal); Emilia Aznar, Ricardo Gutiérrez (Hospital Reina Sofía); Ana Cruz Valenciano, Manuel Crespo, Félix Cabero (Hospital Severo Ochoa); M. Teresa Ruiz Jimeno (Hospital Comarcal Sierrallana); Jordi Fiter, Luis Espadaler (Hospital Son Dureta); Juan Carlos Vesga, Eduardo Cuende (Hospital Txagorritxu); Sagrario Sánchez Andrada, Vicente Rodríguez Valverde* (Hospital Universitario Marqués de Valdecilla); Iván Ferraz, Tomas González (Hospital Universitario de Canarias); José Luis Marenco*, Eduardo Rejón (Hospital Universitario de Valme); Eduardo Collantes, M. Carmen Castro (Hospital Universitario Reina Sofía); Blanca Hernández, José V. Montes de Oca, Federico Navarro, Francisco Javier Toyos (Hospital Universitario Virgen Macarena); Carlos Marras, Luis Francisco Linares, Juan Moreno (Hospital Virgen de La Arrixaca); Carmen González-Montagut (Hospital Virgen de La Luz); Ángel García Aparicio (Hospital Virgen de La Salud); Rafael Cáliz*, Carmen Idalgo (Hospital Virgen de Las Nieves); Amalia Sánchez-Andrade (Hospital Xeral-Calde); Emilio Martín Mola*, Tatiana Cobo, Azucena Hernández (Hospital La Paz); Xavier Arasa (Hospital de Tortosa); José Raúl Noguera, Francisco J. Navarro Blasco, Juan Víctor Tovar (Hospital General Universitario de Elche); José Carlos Rosas Gómez de Salazar, Gregorio Santos (Hospital del Servicio Valenciano de Salud de Villajoyosa); Isabel Ibero,

Vega Jovani, Raquel Martín (Hospital General de Elda); Jordi del Blanco Barnusell (Hospital Sant Jaume de Calella); Miguel Angel Abad, María Torresano (Hospital Virgen del Puerto); Gaspar Pérez Lidon, Manuel Tenorio (Hospital del Insalud, Ceuta); Inmaculada Bañegil (Hospital de Mendaro); Jordi Carbonell*; Joan Maymo, Carolina Pérez García (IMAS. Hospital de l'Esperança y del Mar); Víctor Eliseo Quedo (Hospital Comarcal de Monforte); Javier Rivera, Teresa González (Instituto Provincial de Rehabilitación); José Manuel Rodríguez Heredia, Ángel Gallegos Cid, Jesús García Arroba, Miguel Cantalejo (Hospital Universitario de Getafe); Raquel Almodóvar, Javier Quirós, Pedro Zarco, Ramón Mazzucchelli (Hospital Fundación Alcorcón); Alfonso Corrales (Hospital Comarcal de Laredo); Dolores Boquet (Hospital Arnau de Vilanova); Francisco Pérez Torres (Hospital General de Requena); José Ivorra (Hospital General de Onteniente); Xavier Suris (Hospital General de Granollers); Trinidad Pérez Sandoval (Hospital Virgen Blanca); Javier Calvo Catalá, Cristina Campos (Hospital General Universitario de Valencia); María Francisca Pina (Hospital Rafael Méndez); Cristina Hidalgo (Hospital de La Santísima Trinidad); Julia García Consuegra, Rosa Merino (Hospital Infantil La Paz); Miquel Sala Gómez (Hospital de Figueres); Montserrat Centellas (Hospital de Mataró); José Miguel Ruiz Martín (Hospital de Viladecans); Antonio Juan, Inmaculada Ros (Fundación Hospital Son Llàtzer); Jaime Fernández Campillo, Rocío González Molina (Hospital del Servicio Valenciano de Salud Vega Baja); Mauricio Mínguez Vega, Gaspar Panadero (Hospital San Juan de Alicante); Jesús Ibáñez (Policlínico Vigo, S.A., Povisa); Anna Martínez Cristóbal, Pilar Trenor (Hospital de La Ribera); Jenaro Graña Gil (Hospital Santa Teresa); M. Teresa Bosque Peralta (Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa); Ana Urruticoechea (Hospital Can Mises de Ibiza); José Román Ivorra, Inmaculada Chalmeta (Hospital Universitario Dr. Peset); Javier Alegre, Bonifacio Álvarez Lario, José Luis Alonso Valdivielso, Julia Fernández Melón (Hospital General Yagüe); M. Ángeles Belmonte (Clínica A. Belmonte).

Bibliografía

- Lipani JA, Strand V, Johnson K, Woodworth T, Furst D, Singh G, et al. A proposal for developing a large patient population cohort for longterm safety monitoring in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2001;28:1170-3.
- Carmona L, González I, Balsa A, Angel Belmonte M, Tena X, Sanmartí R. Rheumatoid arthritis in Spain: occurrence of extra-articular manifestations and estimates of disease severity. *Ann Rheum Dis*. 2003;62:897-900.
- Comité Científico de BIOBADASER. BIOBADASER: registro español de acontecimientos adversos de terapias biológicas en enfermedades reumáticas. *Rev Esp Reumatol*. 2002;29:292-9.
- Gómez-Reino JJ, Carmona L, Valverde VR, Mola EM, Montero MD, Comité Científico de BIOBADASER. Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk: A multicenter active-surveillance report. *Arthritis Rheum*. 2003;48:2122-7.
- Camínero 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;7:236-42.
- Bresnihan B, Cunnane G. Infection complications associated with the use of biologic agents. *Rheum Dis Clin North Am*. 2003;29:185-202.
- Kroesen S, Widmer AF, Tyndall A, Hasler P. Serious bacterial infections in patients with rheumatoid arthritis under anti-TNF-alpha therapy. *Rheumatology*. 2003;42:617-21.
- Ellerin T, Rubin R, Weinblatt M. Infections and anti-tumor necrosis factor therapy. *Arthritis Rheum*. 2003;48:3013-22.
- Weisman MH. What are the risks of biologic therapy in rheumatoid arthritis? An update on safety. *J Rheumatol*. 2002; Suppl 65:33-8.
- Agencia del Medicamento y Productos Sanitarios. Nota informativa de la Agencia Española del Medicamento sobre riesgo de medicamentos. Ref: 2002/01. February 2002 [citado 13 Feb 2005]. Disponible en: www.age-med.es/documentos/notasPrensa/csmh/2002/cont_Infliximab_feb02_ps.htm
- Carmona L, Gómez-Reino JJ, Rodríguez-Valverde V, Montero D, Pascual-Gómez E, Mola EM, et al. Effectiveness of recommendations to prevent reactivation of latent tuberculosis infection in patients treated with tumor necrosis factor antagonists. *Arthritis Rheum*. 2005;52:1766-72.

ANEXO 1. Acontecimientos adversos recogidos en BIOBADASER, por órganos y aparatos

	n	Total (%)
<i>Infecciones/sepsis</i>	909	36,32
<i>Reacción infusional</i>	500	19,98
<i>Alteraciones cutáneas</i>	255	10,19
Erupción-exantema	62	2,48
Inflamación en la zona de inyección	40	1,6
Urticaria	26	1,04
Dermatitis	19	0,76
Prurito	19	0,76
Psoriasis	13	0,52
Alopecia	10	0,4
Vasculitis cutánea	9	0,36
Eritema multiforme	8	0,32
Úlcera cutánea	8	0,32
Angioedema	7	0,28
Dermatitis liquenoide	6	0,24
Liquen plano	6	0,24
Eritema malar	5	0,2
Eritema nudoso	3	0,12
Lupus cutáneo	3	0,12
Liquen estriatum	2	0,08
Acné	1	0,04
Dermatoesclerosis	1	0,04
Granuloma anular	1	0,04
Hematoma	1	0,04

(Continúa en pág. siguiente)

ANEXO 1. Acontecimientos adversos recogidos en BIOBADASER, por órganos y aparatos (continuación)

	n	Total (%)
Hipertricosis	1	0,04
Pioderma gangrenoso	1	0,04
Queratoacantoma	1	0,04
Seborrea	1	0,04
Vitíligo	1	0,04
<i>Alteraciones cardiovasculares</i>	165	6,59
Insuficiencia cardíaca	27	1,08
Infarto de miocardio	22	0,88
Hipertensión	20	0,8
Edema periférico	18	0,72
Trombosis venosa	16	0,64
Trastorno cerebrovascular	15	0,6
Angina	12	0,48
Arritmia	10	0,4
Pericarditis	7	0,28
Flebitis	6	0,24
Parada cardíaca	6	0,24
Rotura de aneurisma de aorta	2	0,08
Tromboembolia pulmonar	2	0,08
Isquemia periférica	1	0,04
Valvulopatía	1	0,04
<i>Alteraciones digestivas</i>	136	5,43
Hipertransaminemia	46	1,84
Diarrea	30	1,2
Cólico biliar	9	0,36
Dolor abdominal	8	0,32
Dispepsia	6	0,24
Hemorragia digestiva alta	6	0,24
Apendicitis aguda	5	0,2
Odinofagia	4	0,16
Gastritis	3	0,12
Obstrucción intestinal	3	0,12
Diverticulitis	2	0,08
Enfermedad de Crohn	2	0,08
Pancreatitis	2	0,08
Rectorragia	2	0,08
Colitis ulcerosa	1	0,04

ANEXO 1. Acontecimientos adversos recogidos en BIOBADASER, por órganos y aparatos (continuación)

	n	Total (%)
Duodenitis	1	0,04
Esofagitis	1	0,04
Fístula anal	1	0,04
Hepatitis tóxica medicamentosa	1	0,04
Isquemia intestinal	1	0,04
Perforación pospilórica	1	0,04
Úlcera péptica	1	0,04
<i>Neoplasias</i>	62	2,48
Carcinoma de mama	10	0,4
Linfoma	9	0,36
Carcinoma de próstata	5	0,2
Carcinoma de vejiga	5	0,2
Carcinoma de colon	4	0,16
Carcinoma bronquial	3	0,12
Carcinoma epidermoide	3	0,12
Carcinoma espinocelular	3	0,12
Epitelioma basocelular	3	0,12
Gammapatía monoclonal	3	0,12
Carcinoma basocelular	2	0,08
Carcinoma gástrico	2	0,08
Carcinoma de ovario	2	0,08
Carcinoma de páncreas	2	0,08
Carcinoma peritoneal	2	0,08
Melanoma	2	0,08
Glioblastoma	1	0,04
Meningioma	1	0,04
<i>Alteraciones hematológicas</i>	59	2,36
Leucopenia	26	1,04
Trombopenia	13	0,52
Anemia	12	0,48
Pancitopenia	5	0,2
Eosinofilia	3	0,12
<i>Alteraciones pulmonares</i>	56	2,24
Neumonitis	13	0,52
Broncospasmo	10	0,4
Derrame pleural	9	0,36

(Continúa en pág. siguiente)

ANEXO 1. Acontecimientos adversos recogidos en BIOBADASER, por órganos y aparatos (continuación)

	n	Total (%)
Disnea	4	0,16
Bronquiolitis obliterante	3	0,12
Hemoptisis	3	0,12
Neumotórax	3	0,12
Fibrosis pulmonar empeorada	2	0,08
Insuficiencia respiratoria	2	0,08
Radiografía tórax anormal	2	0,08
<i>Alteraciones neurológicas</i>	51	2,04
Cefalea	26	1,04
Enfermedad desmielinizante	6	0,24
Neuritis	5	0,2
Demencia	4	0,16
Convulsión	2	0,08
Miastenia gravis	2	0,08
Amnesia	1	0,04
Neuralgia de trigémino	1	0,04
Polineuropatía	1	0,04
Vasculitis SNC	1	0,04
Temblor esencial	1	0,04
Esclerosis lateral amiotrófica	1	0,04
<i>Alteraciones urológicas-renal</i>	26	1,04
Insuficiencia renal aguda	6	0,24
Nefrolitiasis	6	0,24
Función renal alterada	5	0,2
Dolor renal	4	0,16
Hematuria	3	0,12
Cistitis hemorrágica	1	0,04
Disuria	1	0,04
<i>Alteraciones psiquiátricas</i>	21	0,84
Depresión	9	0,36
Impotencia	4	0,16
Insomnio	2	0,08
Psicosis	2	0,08
Agorafobia	1	0,04
Disminución de la libido	1	0,04
Histeria	1	0,04
Síndrome confusional agudo	1	0,04

ANEXO 1. Acontecimientos adversos recogidos en BIOBADASER, por órganos y aparatos (continuación)

	n	Total (%)
<i>Alteraciones oftalmológicas</i>	21	0,84
Escleritis	3	0,12
Ulceración corneal	3	0,12
Uveítis	3	0,12
Disminución agudeza visual	2	0,08
Glaucoma	2	0,08
Iritis	2	0,08
Desprendimiento vítreo	1	0,04
Diplopía	1	0,04
Dolor ocular	1	0,04
Hemorragia ocular	1	0,04
Miodesopsias	1	0,04
Ptosis palpebral	1	0,04
<i>Alteraciones endocrinometabólicas</i>	10	0,4
Hipertiroidismo	4	0,16
Hipocalcemia	3	0,12
Diabetes	1	0,04
Hiperparatiroidismo	1	0,04
Hipotiroidismo	1	0,04
<i>Alteraciones ginecológicas</i>	8	0,32
Trastorno de la menstruación	5	0,2
Embarazo extrauterino	1	0,04
Endometriosis	1	0,04
Mastopatía fibroquística	1	0,04
<i>Otros</i>	224	8,95
Fractura patológica	44	1,76
Fiebre	25	1
Empeoramiento, artritis reumatoide	19	0,76
Síndrome lupus-like	15	0,6
Mareo	12	0,48
Astenia	8	0,32
Complicación de la cirugía	7	0,28
Mielopatía cervical compresiva	7	0,28
Muerte por causa desconocida	7	0,28
Empeoramiento, espondilitis anquilosante	5	0,2
Necrosis avascular	5	0,2

(Continúa en pág. siguiente)

ANEXO 1. Acontecimientos adversos recogidos en BIOBADASER, por órganos y aparatos (continuación)

	n	Total (%)
Dolor mecánico	4	0,16
Obesidad	4	0,16
Rinitis	4	0,16
Amiloidosis	3	0,12
Empeoramiento, síndrome de Sjögren	3	0,12
Vértigo	3	0,12
Afonía	2	0,08
Dolor torácico	2	0,08
Hernia	2	0,08
Hipercolesterolemia	2	0,08
Lipoma	2	0,08
Neoplasia benigna de laringe	2	0,08
Valores de fármaco disminuidos	2	0,08
Pérdida de peso	2	0,08
Shock anafiláctico	2	0,08
Síncope	2	0,08
Síndrome constitucional	2	0,08
Tos	2	0,08
Úlcera oral	2	0,08
Accidente	1	0,04

ANEXO 1. Acontecimientos adversos recogidos en BIOBADASER, por órganos y aparatos (continuación)

	n	Total (%)
Artritis postraumática	1	0,04
Discitis	1	0,04
Enfermedad de Dupuytren	1	0,04
Empeoramiento, amiloidosis	1	0,04
Empeoramiento, enfermedad de Still	1	0,04
Empeoramiento, lupus eritematoso	1	0,04
Epistaxis	1	0,04
Gingivorragias	1	0,04
Hiperbilirrubinemia	1	0,04
Hipersensibilidad retardada al cobalto	1	0,04
Lumbociática aguda	1	0,04
Luxación atloaxoidea	1	0,04
Pólipo de colon benigno	1	0,04
Pólipo gingival	1	0,04
Prostatismo	1	0,04
Rotura tendinosa	1	0,04
Sarcoidosis	1	0,04
Xantoma	1	0,04
Total	2.503	100

SNC: sistema nervioso central.

ANEXO 2. Descripción de los pacientes que fallecieron durante el seguimiento en BIOBADASER

Paciente	Edad	Diagnóstico	Biológico	Fecha de inicio del tratamiento	Fecha de fin del tratamiento	Causa del fallecimiento	Fecha del fallecimiento
11	22	Artritis idiopática juvenil	Etanercept	26-11-2001	13-3-2002	Shock séptico por germen no definido	13-3-2002
19	62	AR	Etanercept	18-8-1999	1-6-2002	Hemorragia intracraneal	1-6-2002
170	62	AR	Infliximab	25-7-2000	1-10-2000	Neumonía por germen no definido	1-10-2000
172	55	Espondiloartritis	Infliximab	5-11-2003	22-12-2003	Muerte por causa desconocida	1-1-2004
180	57	AR con IRC en hemodiálisis	Etanercept	20-6-2003	20-6-2003	Shock séptico por <i>Staphylococcus aureus</i>	2-7-2003
			Infliximab	30-4-2002	4-6-2003		
310	58	AR	Etanercept	11-10-1999	8-12-2003	Infarto cerebrovascular masivo	27-4-2004
			Infliximab	14-1-2004	14-4-2004		
353	69	AR	Infliximab	2-3-2000	1-9-2000	Trombosis cerebral masiva	2-11-2002
385	62	AR	Infliximab	9-3-2001	17-4-2003	Infarto de miocardio	31-5-2003
394	46	APs	Infliximab	3-1-2000	20-10-2002	Shock séptico polimicrobiano	1-2-2003

(Continúa en pág. siguiente)

ANEXO 2. Descripción de los pacientes que fallecieron durante el seguimiento en BIOBADASER (continuación)

Paciente	Edad	Diagnóstico	Biológico	Fecha de inicio del tratamiento	Fecha de fin del tratamiento	Causa del fallecimiento	Fecha del fallecimiento
409	64	AR	Infliximab	18-10-2000	22-10-2002	Adenocarcinoma bronquial	1-4-2003
463	57	AR (neumopatía intersticial leve)	Infliximab	19-7-2000	4-9-2000	TB diseminada	1-10-2000
641	62	AR	Infliximab Etanercept	14-12-2001 13-2-2003	31-10-2002 23-8-2003	Parada cardíaca	1-3-2005
773	53	AR (prótesis, amiloidosis)	Infliximab	4-4-2000	18-6-2002	Endocarditis por <i>Staphylococcus epidermidis</i>	11-5-2002
789	82	AR	Infliximab	10-5-2001	5-9-2001	Carcinoma de mama	1-1-2004
930	51	AR	Infliximab	17-1-2002	12-6-2002	Shock séptico por germen no identificado	10-7-2002
967	66	AR	Infliximab	17-2-2000	1-7-2001	Shock séptico por <i>Staphylococcus aureus</i>	10-11-2001
1.272	73	AR	Infliximab	8-3-2000	25-4-2003	Hemoptisis	19-1-2004
1.475	67	AR	Infliximab	18-4-2001	19-12-2001	Parada cardíaca	23-12-2001
1.672	65	AR	Infliximab	30-4-2002	3-5-2004	Diverticulitis complicada	13-5-2004
1.704	52	AR (amiloidosis secundaria)	Infliximab	7-6-2000	25-1-2001	Shock séptico por <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	23-1-2001
2.161	58	AR	Infliximab	15-3-2001	18-7-2001	Shock séptico por germen no identificado	1-6-2001
2.208	59	AR	Infliximab Etanercept	29-3-2000 1-7-2003	1-7-2003 24-12-2003	Parada cardíaca en cirugía cardíaca	24-12-2003
2.336	76	AR (fibrosis pulmonar secundaria a AR)	Infliximab	3-10-2002	14-11-2002	Neumonitis	22-12-2002
2.354	62	AR	Etanercept	1-8-2000	20-12-2001	Neumonía por <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	22-12-2001
2.397	76	AR	Infliximab	11-9-2000	14-3-2003	Isquemia intestinal	14-3-2003
2.490	58	Sarcoidosis	Infliximab	16-4-2002	2-6-2004	Insuficiencia cardíaca derecha por <i>cor pulmonale</i>	4-6-2004
2.501	70	AR	Infliximab	4-5-2001	15-7-2001	Neumonía por germen no definido	20-7-2001
2.595	38	AR	Infliximab	5-12-2001	15-1-2002	Rotura de aneurisma de aorta	1-2-2002
3.199	54	EA	Infliximab Infliximab	28-10-2003 2-6-2004	23-12-2003 1-6-2005	Muerte por causa desconocida	15-7-2005
3.271	63	AR	Infliximab Etanercept	26-6-2000 16-5-2002	13-2-2001 21-9-2005	Parada cardíaca	21-9-2005
3.402	61	Artritis psoriásica	Infliximab	3-3-2003	21-11-2004	Muerte por causa desconocida	21-11-2004
3.415	66	AR	Infliximab Etanercept	28-1-2000 24-3-2004	7-9-2001 12-4-2004	Sepsis secundaria a diverticulitis perforada	6-5-2004
3.605	65	AR	Infliximab	12-7-2001	23-10-2001	Parada cardíaca	23-10-2001
3.657	46	EA	Infliximab	3-7-2001	14-8-2001	Shock séptico polimicrobiano	21-9-2001
3.717	77	AR	Infliximab	5-6-2001	23-6-2001	TB pulmonar	20-8-2001
3.747	43	AR	Infliximab	4-12-2001	13-1-2003	Linfoma	4-3-2004
3.794	56	AR	Infliximab	24-7-2001	8-5-2002	Neumonía por germen no definido	16-6-2002

(Continúa en pág. siguiente)

ANEXO 2. Descripción de los pacientes que fallecieron durante el seguimiento en BIOBADASER (continuación)

Paciente	Edad	Diagnóstico	Biológico	Fecha de inicio del tratamiento	Fecha de fin del tratamiento	Causa del fallecimiento	Fecha del fallecimiento
4.068	36	EA	Infliximab	16-7-2001	19-11-2004	Hemorragia intracraneal	13-11-2004
4.185	83	AR	Infliximab	4-8-2003	15-9-2003	Infarto cerebrovascular	15-9-2003
4.483	69	AR	Infliximab	17-7-2000	8-12-2000	Amiloidosis	4-12-2000
4.525	78	AR	Etanercept	10-10-2002	18-3-2004	Úlcera cutánea resistente al tratamiento, complicada con trombopenia, sepsis e insuficiencia renal	1-6-2004
4.536	67	AR (amiloidosis)	Infliximab	15-10-2002	16-1-2003	Infarto de miocardio	20-1-2003
4.584	55	AR (neumopatía intersticial)	Infliximab	13-5-2002	3-7-2002	Infección cerebral por germen no definido	23-1-2003
4.603	74	AR	Infliximab	24-8-2000	2-11-2001	Neumonía por germen no definido y pancitopenia	13-3-2002
4.674	54	AR	Infliximab	24-5-2002	4-5-2003	Shock séptico por <i>Legionella</i>	
4.689	67	AR (amiloidosis, IR terminal)	Infliximab	9-11-2000	1-12-2000	Parada cardíaca, complicaciones hemodiálisis	14-9-2004
			Etanercept	8-4-2002	6-5-2002		
4.715	69	AR (ANA+, nódulos)	Infliximab	31-10-2000	31-10-2000	Insuficiencia cardíaca	31-10-2000
5.161	76	AR	Infliximab	10-10-2001	18-1-2004	Muerte por causa desconocida	18-1-2004
5.342	71	AR	Etanercept	28-6-2004	29-6-2005	Shock séptico por <i>Streptococcus</i>	29-6-2005
5.370	75	AR (SLAA intervenida)	Infliximab	29-5-2000	1-4-2003	Neumonía por germen no definido	18-3-2004
			Etanercept	1-5-2003	18-3-2004		
5.695	74	AR	Infliximab	2-8-2000	6-10-2000	Muerte por causa desconocida	1-5-2002
5.726	69	AR (artroplastia de rodilla)	Infliximab	6-3-2000	27-1-2003	Endocarditis por <i>Salmonella</i>	20-2-2003
5.883	57	AR (fibrosis pulmonar secundaria a AR)	Infliximab	27-2-2002	27-2-2002	Empeoramiento, fibrosis pulmonar	27-2-2002
5.889	63	AR	Infliximab	13-4-2000	1-4-2003	Infarto de miocardio	8-4-2003
5.898	81	AR	Infliximab	12-12-2000	9-2-2001	Rotura aneurisma aorta	14-5-2001
5.899	66	AR	Infliximab	15-10-2001	14-2-2002	TB pulmonar	1-3-2002
6.027	64	AR	Infliximab	10-12-2002	20-6-2004	Empeoramiento, fibrosis pulmonar	27-8-2004
6.484	64	AR	Infliximab	9-10-2000	5-11-2001	Bronquiolitis obliterante	11-11-2001
6.642	70	AR	Infliximab	2-3-2000	8-11-2000	Infección TB pulmonar	15-3-2004
			Etanercept	17-10-2001	1-3-2004		
6.643	70	AR	Infliximab	8-4-2002	12-9-2002	Muerte por causa desconocida	12-9-2002
6.797	62	AR	Infliximab	7-12-2000	14-9-2001	Carcinoma de páncreas	10-9-2001
6.913	73	AR (seronegativa)	Infliximab	27-8-2001	8-10-2001	Neumonía por germen no definido	1-12-2001
7.322	71	AR	Infliximab	2-5-2001	18-12-2004	Hemorragia digestiva alta	18-12-2004
7.397	66	AR	Infliximab	1-6-2001	2-4-2002	Carcinoma espinocelular	19-8-2003
			Etanercept	6-5-2002	1-7-2003		
7.456	75	AR	Infliximab	27-2-2001	27-1-2004	Shock séptico por germen no identificado	13-11-2004

(Continúa en pág. siguiente)

ANEXO 2. Descripción de los pacientes que fallecieron durante el seguimiento en BIOBADASER (continuación)

Paciente	Edad	Diagnóstico	Biológico	Fecha de inicio del tratamiento	Fecha de fin del tratamiento	Causa del fallecimiento	Fecha del fallecimiento
7.753	44	Esclerodermia (fibrosis pulmonar, RGE, miocarditis)	Infliximab	1-10-2001	18-10-2001	Shock anafiláctico y neumonitis	31-12-2001
7.790	61	AR (IRC por amiloidosis, prótesis)	Infliximab	24-11-2000	24-11-2000	Infección cerebral por germen no definido	1-12-2000
7.978	70	AR (amiloidosis, IR terminal, hemodiálisis)	Etanercept	28-1-2004	25-4-2004	Muerte súbita por causa desconocida	25-4-2004
8.512	71	AR	Infliximab	18-3-2003	25-5-2003	Infarto de miocardio	1-6-2003
9.040	60	AR (fibrosis pulmonar secundaria a AR)	Infliximab	20-11-2001	2-1-2002	Derrame cardíaco	11-2-2002
9.386	72	AR	Infliximab	20-9-2004	14-11-2005	Shock séptico por germen no identificado	14-11-2005
9.901	59	AR	Adalimumab	7-4-2003	28-10-2003	Neumonitis	28-10-2003
10.658	73	EA	Infliximab Infliximab	19-12-2003 19-10-2004	1-2-2004 1-1-2005	Insuficiencia respiratoria	1-1-2005

ANA: anticuerpos antinucleares; APS: artritis psoriásica; AR: artritis reumatoide; EA: espondilitis anquilosante; FR: factor reumatoide; HTA: hipertensión arterial; IRC: insuficiencia renal crónica; RGE: reflujo gastroesofágico; SLAA: esclerosis lateral amiotrófica; TB: tuberculosis.