

# Registro español de acontecimientos adversos de terapias biológicas en enfermedades reumáticas (BIOBADASER): informe de la situación a 14 de enero de 2005

L. Carmona<sup>a</sup>, J. Gómez-Reino<sup>b</sup> y R. González-González<sup>a</sup>, en representación del Grupo de Estudio BIOBADASER\*

<sup>a</sup>Unidad de Investigación. Fundación Española de Reumatología. Madrid. España.

<sup>b</sup>Servicio de Reumatología. Hospital Universitario de Santiago. Santiago de Compostela. A Coruña. España.

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

A fecha de 14 de enero de 2005, se registraron 5.361 pacientes en BIOBADASER, procedentes de 100 centros, e información sobre 6.109 tratamientos biológicos. El tratamiento se interrumpió en 1.515 ocasiones (25%), principalmente como resultado de un acontecimiento adverso (n = 666; 44%), seguido de ineficacia (n = 581; 38%). Se comunicaron 1.814 acontecimientos adversos, de los cuales el más frecuente fue la infección (n = 649; 36%), seguida de las reacciones infusionales (n = 384; 21%) y las afecciones cutáneas (n = 162; 9%) y cardiovasculares (n = 127; 7%). El análisis 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.

## Spanish registry of adverse events of biological therapies in rheumatic diseases (BIOBADASER): report as of January 14, 2005

BIOBADASER is a registry of rheumatic patients treated with biological therapies. The purpose of this

\*Véase listado en el apéndice.

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

Manuscrito recibido el 16-3-2005 y aceptado el 15-4-2005.

registry is to provide information on long-term survival and the safety of these agents.

As of January 14th 2005, 5361 patients from 100 centers were included in BIOBADASER. In total, 6109 treatments with biological therapies have been registered. Treatment was discontinued on 1515 occasions (25%), mainly because of an adverse event (666 [44%]) or inefficacy (581 [38%]). A total of 1814 adverse events were notified. Of these, the most frequent were infections (649 [36%]), followed by post-infusion reactions (384 [21%]), skin lesions (162 [9%]), and cardiovascular events (127 [7%]).

This analysis confirms the increased rate of infections with biological therapies. However, these therapies do not significantly increase the rate of neoplasms or cardiac failure. Specific measures have proved useful in preventing the occurrence of some well-defined events.

**Key words:** biological therapies, follow-up, adverse events.

## Introducción

BIOBADASER es el registro español de acontecimientos adversos de terapias biológicas en enfermedades reumáticas. Se creó en febrero del año 2000 siguiendo las directrices del grupo de seguridad de OMERACT (Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials)<sup>1</sup> con el objetivo de identificar acontecimientos adversos (AA) relevantes que apareciesen durante el tratamiento de enfermedades reumáticas con terapias biológicas y estimar su frecuencia de aparición, identificar efectos adversos inesperados y conocer la supervivencia del fármaco como medida de efectividad. La existencia de una cohorte con artritis reumatoide con ligero solapamiento temporal y espacial con BIOBADASER y cuyo objetivo es estimar la incidencia de comorbilidad<sup>2</sup> permite además estimar el riesgo relativo de aparición de AA con tratamientos biológicos en pa-

cientes con artritis reumatoide frente a pacientes no expuestos a estos tratamientos.

Este tipo de registros es fundamental para poder establecer la probabilidad de aparición de un AA determinado en pacientes a quienes 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 2005, tras 5 años de seguimiento.

## Pacientes y métodos

BIOBADASER ha sido descrito en detalle en publicaciones previas<sup>3,4</sup>. Básicamente se trata de un registro de los pacientes que inician tratamiento biológico en los centros participantes, donde se recoge información del paciente, del tratamiento y de los AA.

Definimos como AA relevante cualquier suceso relacionado o no con el tratamiento que, independientemente de la dosis, produzca la muerte, ponga en peligro la vida, precise de ingreso hospitalario o lo prolongue, o produzca una discapacidad persistente o importante. También se incluyen los AA que el médico considere importantes por obligar a una actitud terapéutica preventiva de los anteriores supuestos.

La entrada de datos la realiza directamente en Internet –en la dirección <http://biobadaser.ser.es> y con acceso mediante contraseña– cada responsable de los centros participantes, a medida que los pacientes registrados tienen cambios en su tratamiento o presentan AA. La participación en BIOBADASER es voluntaria, no remunerada y abierta a todos los centros españoles que prescriban tratamiento biológico. Los datos se monitorizan semanalmente *on-line* 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 objeto de advertir interrupciones del tratamiento o AA relevantes no comunicados. Ocasionalmente se recaban datos adicionales de pacientes que hayan tenido AA concretos sobre 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 los tratamientos. 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 la fecha de la última notificación fiable. En este corte, dicha modificación

afecta a 232 pacientes (4%). Para hallar el riesgo relativo de un AA concreto se determina la densidad de incidencia, ajustando por múltiples eventos, de dicho acontecimiento en BIOBADASER (casos/pacientes  $\times$  año), utilizando la densidad de incidencia de ses suceso en la cohorte control de artritis reumatoide, EMECAR (Estudio de Morbilidad y Expresión Clínica de la Artritis Reumatoide), como denominador. La cohorte EMECAR es una cohorte nacional de artritis reumatoide formada por 788 pacientes seleccionados aleatoriamente de los registros de 34 centros. La duración media de la enfermedad en esta cohorte de comparación es de  $10 \pm 8$  años, y un 72% de los pacientes son mujeres<sup>2</sup>.

Si un AA ocurrió después de haber interrumpido el tratamiento, incluso después de 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, exantema, urticaria, prurito, síncope o mareo, y hubieran pasado más de 30 días de la interrupción.

## Resultados

Hasta el 14 de enero de 2005 se han registrado 5.361 pacientes en BIOBADASER, procedentes de 100 centros (véase lista en apéndice), con un total de 6.109 ciclos de tratamientos –650 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 66,2% de los pacientes registrados son mujeres ( $n = 3.550$ ). La edad media al inicio del tratamiento es de  $50 \pm 14$  años, y la proporción de niños (menores de 16 años) al inicio del tratamiento del 1,2% ( $n = 63$ ). En la tabla 1 figuran los diagnósticos de los pacientes que recibieron terapias biológicas y que han sido registrados en BIOBADASER. Los pacientes empiezan el tratamiento con el primer agente biológico después de una evolución media de la enfermedad de  $10 \pm 8$  años;  $13 \pm 9$  años en el caso de la espondilitis anquilosante y  $10 \pm 8$  años en el caso de la artritis reumatoide.

### Descripción de los ciclos de tratamiento registrados

Los tratamientos biológicos registrados hasta el momento son infliximab ( $n = 3.783$ ; 62%), etanercept ( $n = 1.762$ ; 29%), adalimumab ( $n = 494$ ; 8%) y anakinra ( $n = 70$ ; 1%). En la figura 1 puede verse el número de tratamientos iniciados por semestre y año de cada uno de los agentes biológicos registrados.

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

Diagnóstico	N	%
Artritis reumatoide	3.609	67,3
Espondilitis anquilosante	624	11,6
Artritis psoriásica	552	10,3
Artritis idiopática juvenil	178	3,3
Espondilartropatía indiferenciada	174	3,2
Artropatía asociada a EI	62	1,7
Enfermedad de Behçet	31	0,9
Poliartritis crónica seronegativa	27	0,5
Espondilartropatía juvenil indiferenciada	19	0,4
Enfermedad de Still	14	0,3
Síndrome de Reiter	12	0,2
Oligoartritis crónica seronegativa	11	0,2
Overlap AR-EMTC	5	0,1
Polimiositis	5	0,1
Síndrome de SAPHO	5	0,1
Esclerodermia	4	0,07
Panuveítis idiopática	4	0,07
Enfermedad de Wegener	3	0,06
Lupus eritematoso sistémico	3	0,06
Policondritis recidivante	3	0,06
Vasculitis	3	0,06
Arteritis de Takayasu	2	0,04
Panarteritis nodosa	2	0,04
Pioderma gangrenoso	2	0,04
Sarcoidosis	2	0,04
Síndrome de Sjögren primario	2	0,04
Enfermedad de Muckle-Wells	1	0,02
Fascitis eosinofílica con afectación articular	1	0,02
Síndrome de Felty	1	0,02
Total	5.361	100

EI: enfermedad inflamatoria intestinal; AR: artritis reumatoide; EMTC: enfermedad mixta del tejido conectivo; SAPHO: sinovitis, acné, pustulosis, hiperostosis y osteítis.

### Supervivencia del fármaco

Se han registrado 1.515 interrupciones del tratamiento (25%), en la mayoría de las ocasiones como resultado de un AA (n = 666; 44%), seguido de ineficacia (n = 581; 38%). En 267 casos (18%) el motivo de interrupción

fue distinto: decisión del paciente (n = 113), mejoría (n = 25), embarazo (n = 11), entre otros. En 650 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, entendiéndose por ciclo distinto del mismo agente si la última dosis del primer ciclo y la primera del siguiente estaban separadas en el tiempo más de 4 veces el intervalo aprobado para ese tratamiento.

La media de tiempo con tratamientos biológicos en BIOBADASER es de  $1,8 \pm 1,3$  años (mediana: 1,5;  $P_{25-75}$ : 0,7-2,6). En la figura 2 se representa la curva de supervivencia global 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), del 73% (72-74), del 66% (65-68), del 62% (60-63), del 57% (54-60) y del 57% (54-60). Hasta 437 pacientes han estado en tratamiento durante más de 4 años con etanercept o infliximab.

La supervivencia del fármaco es mejor para etanercept que para infliximab, y las diferencias entre los ambos son estadísticamente significativas. La supervivencia de anakinra es significativamente peor que la de los otros biológicos (test de rangos logarítmicos,  $p < 0,001$ ). La supervivencia del fármaco es menor en mujeres que en varones, con una supervivencia del fármaco a los 3 años del 65 y el 70%, respectivamente (test de rangos logarítmicos,  $p = 0,0003$ ). La supervivencia en niños y adultos es similar a largo plazo (test de rangos logarítmicos,  $p = 0,943$ ), si bien varían las causas de interrupción. En 16 de las 21 interrupciones de tratamiento en niños, el motivo ha sido ineficacia, mientras que en el caso de los adultos el principal motivo de suspensión ha sido la aparición de un AA ( $p = 0,001$ ). Finalmente, se encuentran diferencias significativas en cuanto a la duración del tratamiento, o supervivencia del fármaco, en función del diagnóstico, y es mayor en el caso de la espondilitis anquilosante (test de rangos logarítmicos,  $p < 0,001$ ) (fig. 3).

### Cambios entre agentes biológicos

Se han registrado 650 pacientes (12%) que han estado en tratamiento con más de un agente biológico. Las combinaciones de orden de los agentes son muy variadas, como puede verse en la tabla 2. El fármaco más frecuentemente indicado como primer agente biológico ha sido el infliximab (n = 3.692), y como segundo, el etanercept (n = 476).

Existe una gran diferencia en la supervivencia del fármaco dependiendo del orden de tratamiento (test de rangos logarítmicos,  $p < 0,001$ ). El primer agente tiene ciertamente una supervivencia mayor, del 84% al año, que va disminuyendo con tratamientos sucesivos con otros agentes. La supervivencia al año del segundo tra-

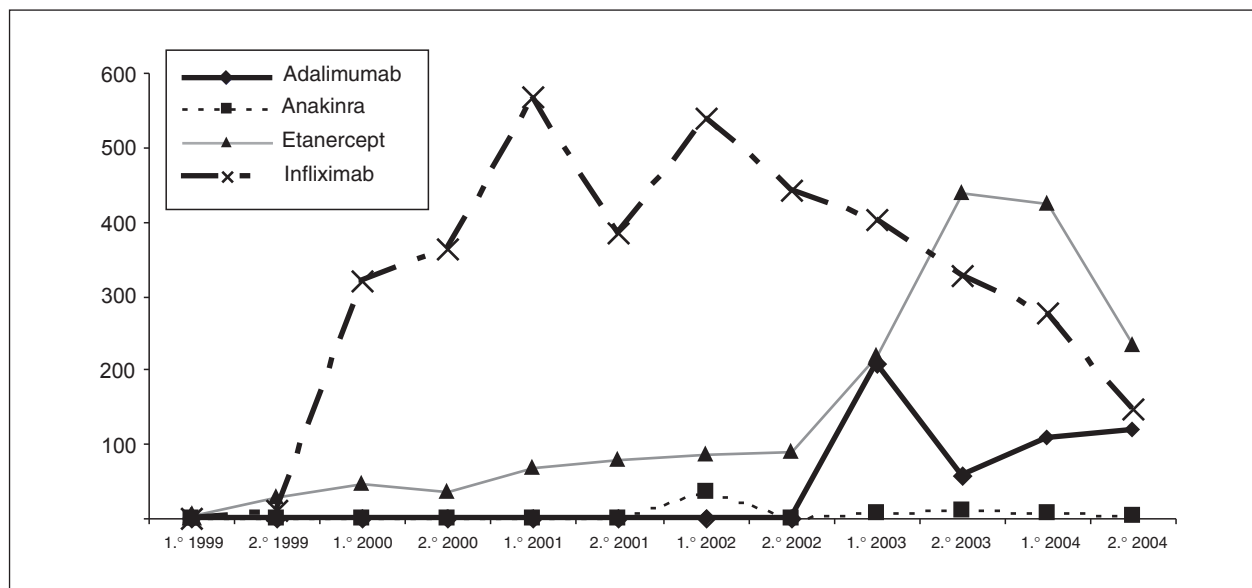


Figura 1. Número de tratamientos iniciados por semestre y año de cada uno de los agentes biológicos registrados en BIOBADASER.

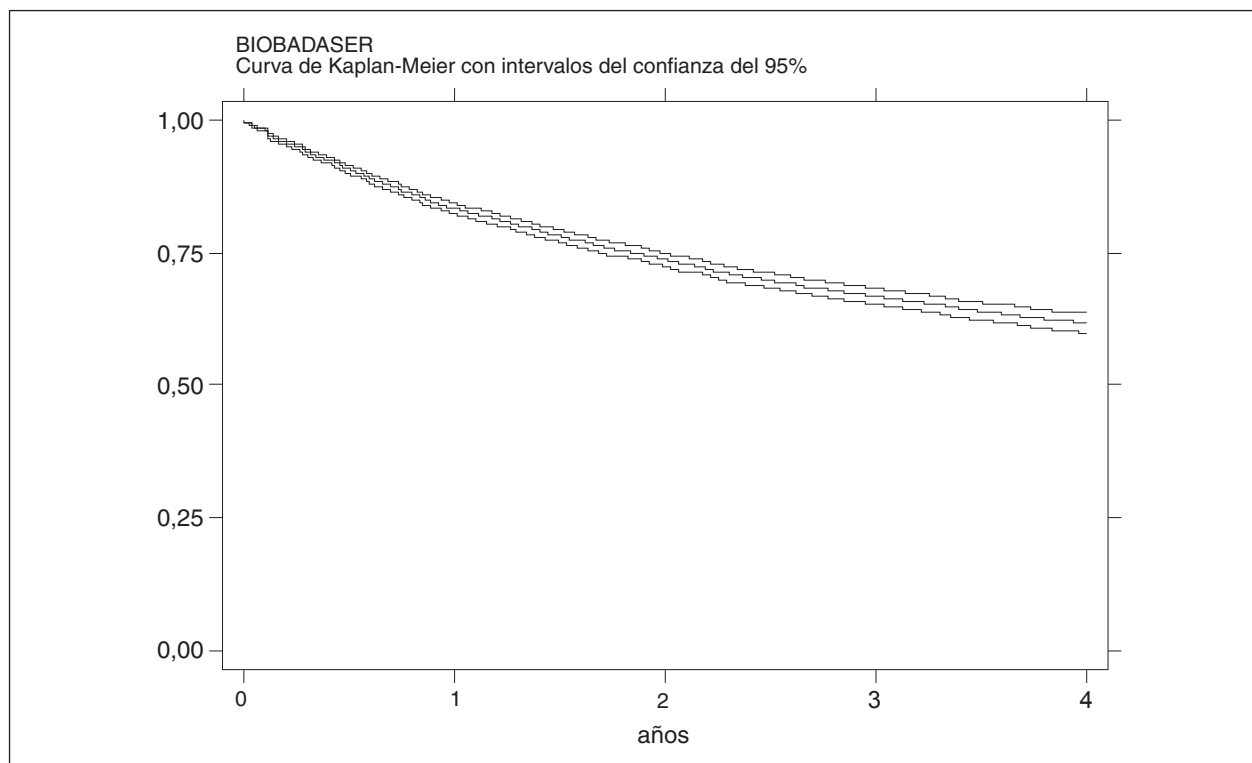
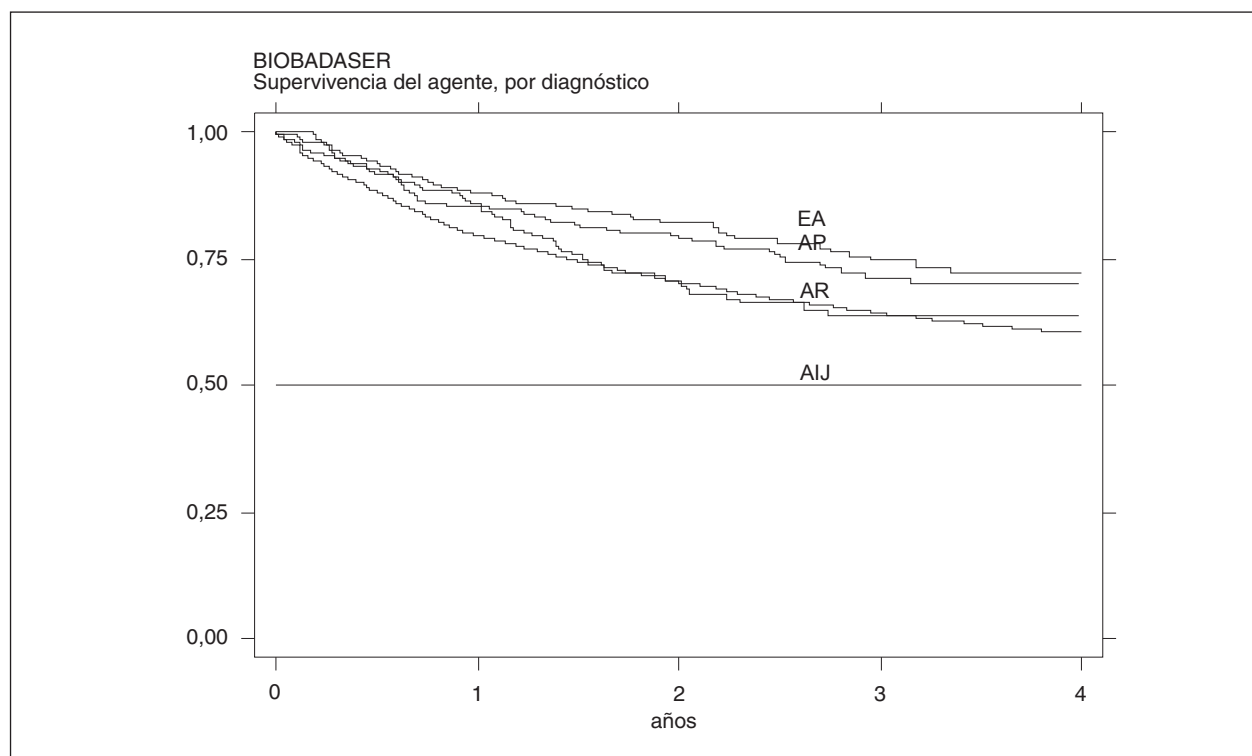


Figura 2. Curva de supervivencia de las terapias biológicas en BIOBADASER.

tamiento es del 78%, y la del tercero, del 65%. Quince pacientes han tenido un cuarto tratamiento, con una supervivencia al año del 69%. Los motivos de interrupción varían dependiendo de si se trata de la primera vez que se utilizan como biológi-

cos o como segunda opción de tratamiento. El infliximab se retira por ineficacia con más frecuencia en el segundo que en el primer tratamiento, principalmente porque cuando es primer tratamiento se interrumpe más por "otras causas", aunque la diferencia no es signi-



**Figura 3.** Curva de supervivencia del tratamiento en función del diagnóstico. EA: espondilitis anquilosante; AP: artritis psoriásica; AR: artritis reumatoide; AIJ: artritis idiopática juvenil.

ficativa ( $p = 0,067$ ). La concordancia entre los motivos de interrupción del primer y segundo tratamientos, independientemente del fármaco, es baja ( $kappa = 0,30$ ).

### Investigación de tuberculosis latente y quimioprofilaxis

Desde marzo de 2002 se recogen datos en BIOBADASER sobre las radiografías de tórax y pruebas de Mantoux previas al inicio del tratamiento con agentes biológicos.

Sabemos que en al menos 3.851 pacientes (63%) se realizó una investigación previa de tuberculosis (TB) latente con radiografía de tórax y Mantoux, y que en otros 356 (6%) se realizó al menos una de las 2 pruebas. Los campos referidos a la realización de las pruebas de cribado de la TB se introdujeron en la base de datos en marzo de 2002. Se realizó investigación de TB latente completa en al menos 2.984 (84%) de los tratamientos iniciados con posterioridad a dicha fecha (tabla 3).

Definimos como probable TB latente la aparición en la radiografía de cualquier resultado de los siguientes: granulomas calcificados, paquipleuritis, TB antigua, tractos cicatrizales o casquetes apicales. No consideramos probable TB los siguientes patrones: alteraciones inespecíficas de la trama pulmonar, asbestosis, atelectasias,

derrame pleural, bullas dudosas, engrosamiento pleural dudoso, granuloma dudoso, engrosamiento hiliar, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, esternotomía, 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, 175 casos tendrían un patrón indicativo (3%), 3.854 no lo tendrían (63%) y no sabemos si lo tienen o no 2.080 (34%). En la tabla 3 se comunican los resultados de la aplicación de medidas.

### Descripción de los acontecimientos adversos

Se han comunicado 1.814 AA en 1.272 pacientes (el 24% de los pacientes) (tabla 4 y anexo 1). En 221 pacientes se comunicaron 2, en 67 pacientes 3 y en 50 pacientes 4 o más. El tipo de AA más frecuente fue la infección ( $n = 649$ ; 36%), seguida de las reacciones infusionales ( $n = 384$ ; 21%), afecciones cutáneas ( $n = 162$ ; 9%) y cardiovasculares ( $n = 127$ ; 7%).

Se han comunicado 63 fallecimientos y 474 ingresos hospitalarios como consecuencia de los AA. En 795 ocasiones (44%) no se produjo ninguno de estos hechos y, sin embargo, el médico notificador opinaba que el

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

Cambios entre agentes	Total de pacientes	
	N.º	%
<b>Sólo un agente utilizado</b>		
Infliximab	3.163	59
Etanercept	1.160	21,6
Adalimumab	356	6,64
Anakinra	17	0,42
<b>Dos agentes</b>		
Infliximab-etanercept	406	7,57
Etanercept-infliximab	50	0,93
Infliximab-adalimumab	46	0,86
Etanercept-adalimumab	27	0,50
Adalimumab-etanercept	14	0,26
Infliximab-anakinra	7	0,13
Infliximab-infliximab*	7	0,13
Anakinra-etanercept	2	0,04
Etanercept-anakinra	2	0,04
Anakinra-infliximab	2	0,04
Etanercept-etanercept*	2	0,04
Adalimumab-adalimumab*	1	0,02
Adalimumab-infliximab	1	0,02
Anakinra-adalimumab	1	0,02

acontecimiento era relevante. Las muertes ocurrieron en su mayoría por infecciones (n = 25; 40%) o por episodios cardiovasculares (n = 17; 27%). En el anexo 2 se muestran las características de los pacientes fallecidos durante el seguimiento en BIOBADASER.

### Descripción de las infecciones

Se comunicaron 649 infecciones relevantes en 521 pacientes (76 pacientes con 2 infecciones y 24 pacientes 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 del EMECAR, el riesgo de herpes zoster (medido por tasa relativa de incidencia) en pacientes con terapias

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

Cambios entre agentes	Total de pacientes	
	N.º	%
<b>Tres agentes</b>		
Infliximab-etanercept-adalimumab	23	0,43
Infliximab-etanercept-infliximab	8	0,15
Infliximab-adalimumab-etanercept	6	0,11
Infliximab-etanercept-anakinra	4	0,07
Infliximab-etanercept-etanercept*	4	0,07
Anakinra-infliximab-etanercept	3	0,06
Etanercept-infliximab-anakinra	3	0,06
Etanercept-infliximab-etanercept	2	0,04
Etanercept-infliximab-adalimumab	2	0,04
Infliximab-anakinra-etanercept	2	0,04
Infliximab-infliximab-etanercept*	2	0,04
Adalimumab-etanercept-infliximab	2	0,04
Adalimumab-etanercept-adalimumab	1	0,02
Etanercept-adalimumab-adalimumab*	1	0,02
Etanercept-adalimumab-anakinra	1	0,02
Etanercept-adalimumab-etanercept	1	0,02
Etanercept-adalimumab-infliximab	1	0,02
Etanercept-etanercept-infliximab*	1	0,02
Infliximab-etanercept-etanercept*	1	0,02
Infliximab-infliximab-infliximab*	1	0,02
<b>Cuatro agentes</b>		
Infliximab-etanercept-anakinra-etanercept	4	0,07
Infliximab-anakinra-etanercept-adalimumab	2	0,04
Infliximab-etanercept-anakinra-adalimumab	3	0,06
Etanercept-infliximab-adalimumab-anakinra	1	0,02
Etanercept-infliximab-anakinra-etanercept	1	0,02
Infliximab-etanercept-adalimumab-infliximab	1	0,02
Infliximab-etanercept-infliximab-etanercept	1	0,02
Infliximab-infliximab-etanercept-anakinra*	1	0,02

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

biológicas es de 2,6 (intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,7-21,8), 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 3. Investigación de tuberculosis (TB) latente en los pacientes seguidos en BIOBADASER (n = 5.361)**

N.º de pacientes en que se investigó TB latente	3.851	63% del total de pacientes 84% de los que comenzaron después de febrero de 2002
N.º de pacientes con Mantoux o retest positivo	951	En 105 el Mantoux fue negativo y el retest positivo
N.º de pacientes con Mantoux negativo y radiografía de tórax indicativa de TB	198	
N.º de pacientes tratados de TB latente	924	81% de los pacientes que deberían haber sido tratados después de febrero de 2002

**TABLA 4. Acontecimientos adversos (AA) comunicados en BIOBADASER**

AA por órganos y aparatos	Total de AA	
	N.º	%
Infecciones/sepsis	649	35,78
Reacción infusional	384	21,17
Alteraciones cutáneas	162	8,93
Alteraciones cardiovasculares	125	6,89
Alteraciones digestivas	94	5,18
Alteraciones hematológicas	47	2,59
Neoplasias	44	2,43
Alteraciones pulmonares	39	2,15
Alteraciones neurológicas	35	1,93
Alteraciones psiquiátricas	16	0,88
Alteraciones urológicas-renales	20	1,10
Alteraciones oftalmológicas	14	0,77
Alteraciones endocrinometabólicas	9	0,50
Alteraciones ginecológicas	6	0,33
Otros	170	9,37
Total	1.814	100,00

Para una descripción detallada de los tipos de AA, véase anexo 1.

(tabla 5). Se han detectado 8 casos nuevos de TB desde el inicio de la normativa de investigación y profilaxis, 5 con infliximab, 2 con adalimumab y uno con etanercept. En la mayoría de los casos, la TB se detectó en un plazo

de 5 meses o inferior tras el inicio del tratamiento. En un caso se había realizado la investigación completa –radiografía de tórax, Mantoux y revacunación (*booster*)–, mientras que en el resto no se había pedido revacunación ante un Mantoux negativo. En 2 casos no se inició tratamiento a pesar de que el Mantoux era positivo. Un caso había recibido quimioprofilaxis con isoniazida. En la tabla 5 se muestra la tasa relativa de incidencia con 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 SEPAR (Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica)<sup>5</sup>.

#### Insuficiencia cardíaca

Se han notificado 22 casos de insuficiencia cardíaca en los pacientes registrados en BIOBADASER, todos en pacientes mayores de 50 años (4 casos en el grupo de 50-60 años, 10 casos en el grupo de 60-70 años, 5 en el grupo de 70-80 años y un caso en mayores de 80 años). La tasa de incidencia de insuficiencia cardíaca por 100.000 pacientes año es de 165. Comparada con la de EMECAR, no se aprecia un aumento del número de casos (tasa relativa de incidencia: 0,19; IC del 95%, 0,08-0,45).

#### Reacciones infusionales

En el anexo se enumeran los 779 tipos de síntomas y signos aparecidos en las 384 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 0 y 336 h desde la infusión ( $P_{25-75} = 0-0$ ).

**TABLA 5. Evolución de la tasa de incidencia de tuberculosis (TB) por 100.000 personas/años en tratamientos iniciados antes y después de la publicación de la normativa de investigación y profilaxis de TB latente<sup>10</sup>, 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 en BIOBADASER	Casos	TI de TB por 100.000	TRI frente a población general (IC del 95%)	TRI frente a EMECAR (IC del 95%)
Antes del 1.º trimestre de 2002	7.976	39	489 (357-669)	20 (12-34)	5,4 (2,4-14,3)
Después del 1.º trimestre de 2002	3.956	8	202 (101-404)	8 (3-19)	2,2 (0,7-7,2)

TI: tasa de incidencia; TRI: tasa relativa de incidencia; IC: intervalo de confianza.

## Neoplasias

Se han registrado 44 neoplasias, 4 de las cuales han causado el fallecimiento del paciente. Comparada con la de EMECAR, la tasa de incidencia de neoplasias en BIOBADASER es inferior (tasa relativa de incidencia: 0,41; IC del 95%, 0,21-0,86). Menos concluyente es la comparación en cuanto a la tasa de linfomas: tasa relativa de incidencia de 0,19 (IC del 95%, 0,03-2,1).

## Enfermedad desmielinizante

Se han registrado 6 casos de enfermedad desmielinizante, 5 con infliximab (tasa de incidencia por 100.000 personas-año: 57; IC del 95%, 22-153) y uno con etanercept (tasa de incidencia por 100.000 personas-año: 46; IC del 95%, 6-326). En EMECAR no ha aparecido ningún caso de enfermedad desmielinizante, por lo que no es posible determinar el riesgo relativo, que será, en cualquier caso, elevado.

## Hipertransaminemia

Se ha comunicado hipertransaminemia relevante en 33 (0,6%) de los pacientes registrados en BIOBADASER. Ocho de los 33 estaban en tratamiento con isoniazida en el momento del AA. No se requirió ingreso hospitalario o prolongación de ingreso por hipertransaminemia en ningún caso comunicado.

## Monitorización *in situ*

Desde diciembre de 2004 hasta enero de 2005 se ha llevado a cabo la monitorización de pacientes seleccionados aleatoriamente. En total se seleccionó a 481 pacientes, procedentes de 77 centros, lo que en el momento de hacer la selección representaba el 10% de todos los pacientes registrados. No se pudo recuperar la historia clínica de 74 pacientes durante la monitorización, por lo que en total se revisaron 407 historias (un 85% tasa de respuesta a la monitorización). El 52% de los registros en BIOBADASER, cuando se comparaban con la información en las historias clínicas, tenía algún tipo de fallo en la recogida de datos.

Se definió falta grave en el registro la ausencia de comunicación del fin del tratamiento (detectada en 38 pacientes; 9%) y el hecho de no comunicar efectos adversos (en 64 pacientes; 16%). Dos de los acontecimientos eran graves, en concreto 2 fallecimientos, uno por trombosis cerebral masiva y otro por TB. En total, un 18% de los pacientes tenía algún error de notificación no leve.

Todos los errores en estos pacientes han sido corregidos. Si asumimos que en el resto de los 5.361 pacientes

registrados se mantiene el 18% de error, el porcentaje probable existente en BIOBADASER es del 11%.

## Discusión

En su quinto 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 más frecuentemente registrados 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 series<sup>6-9</sup>. En concreto, se demostró un aumento de la tasa de TB<sup>4</sup>. Dicha tasa ha disminuido tras la introducción de medidas profilácticas en marzo de 2002<sup>10</sup> hasta el rango esperado —no existen diferencias con EMECAR—, lo cual demuestra la efectividad de estas medidas<sup>11</sup>, 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 tanto porcentaje no desdeñable de pacientes aún no recibe quimioprofilaxis con isoniazida a pesar de presentar Mantoux positivo y no siempre se realiza el *booster* en pacientes con Mantoux negativo<sup>11</sup>.

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

La insuficiencia cardíaca se considera un AA del tratamiento con agentes biológicos. No obstante, el análisis de EMECAR y BIOBADASER ha puesto de manifiesto precisamente lo contrario, una disminución de la tasa de insuficiencia cardíaca en pacientes en tratamiento con agentes biológicos. Quizá sea aventurado, no obstante, asegurar que estos agentes prevengan la insuficiencia cardíaca, porque, al tratarse de un riesgo previamente conocido, es verosímil que no se les esté administrando a pacientes con riesgo de desarrollarla.

Otro AA controvertido son los linfomas y todo tipo de neoplasias. Nuestra experiencia con neoplasias en general es que no aumentan, tras 5 años de seguimiento, la tasa esperada —es más, la evidencia parece ser justo la contraria— y, en el caso de los linfomas, no se evidencian ni aumento ni disminución del riesgo.

En cuanto a los procesos desmielinizantes, la tasa es muy baja, pero no podemos saber si la esperada, dado que no se puede comparar con EMECAR al no haberse dado 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 R. Ruiz en la monitorización y apoyo al registro, tareas ambas de valor incalculable.

## Apéndice

Han participado en BIOBADASER (miembros del Comité Científico con asterisco): D. Montero\* (División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia, Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios); A. Erra, S. Marsal (Centro de Salud Vall d'Hebron); M. Fernández Castro, J. Mulero\*, J.L. Andreu (Clínica Puerta de Hierro); M. Rodríguez Gómez (Complejo Hospitalario de Ourense); M. Larrosa Pardo, E. Casado (Complejo Hospitalario del Parc Taulí); E. Leonor Sirvent, D. Reina, C. García Gómez (Hospital de Bellvitge); B. Joven, P. Carreira, (Hospital 12 de Octubre); M.V. Hernández (Hospital Clínic i Provincial); E. Loza (Hospital Clínico Universitario San Carlos); A. Alonso, E. Uriarte (Hospital de Cruces); L. Pantoja, M. Valvanera Pinillos (Hospital del Bierzo); T. Mariné (Hospital de L'Esperit Sant); R. García de Vicuña, A.M. Ortiz, I. González Álvaro, A. Laffón\*, J.M. Álvaro-Gracia\* (Hospital Universitario de La Princesa); C. Díaz López, A. Rodríguez de La Serna (Hospital de La Santa Creu i Sant Pau); E. Loza (Hospital de Navarra); M.V. Irigoyen, I. Ureña, V. Coret (Hospital General Carlos Haya); P. Vela, E.P. Gómez\* (Hospital General Universitario de Alicante); M.A. Belmonte, J. Beltrán, J.J. Lerma (Hospital General de Castellón); M. Liz (Hospital Clínico Universitario de Santiago); S.M. Gelman (Hospital General de Manresa); E. Ciruelo, E. Tomero, O. Amengual (Hospital General de Segovia); J.C. Cobeta (Hospital General de Teruel Obispo Polanco); E. Saiz, J. Gálvez (Hospital General Morales Meseguer); G. Iglesias de la Torre (Hospital General Río Carrión); R. Roselló, C. Vázquez (Hospital General San Jorge); J.P. Valdazo (Hospital General Virgen de La Concha); X. Tena\*, V. Ortiz (Hospital Universitario Germans Trias i Pujol); M. Fernández Prada, J.A. Piqueras, J. Tornero Molina\* (Hospital General Universitario de Guadalajara); L. Cebrián, L. Carreño\* (Hospital Gregorio Marañón); J.J. García Borrás (Hospital La Fe); F.J. Manero (Hospital Universitario Miguel Servet); M. Pujol, J. Granados (Hospital Mutua Terrassa); J.L. Cuadra, F.J. Paulino, M. Paulino (Hospital Nuestra Señora del Carmen); O. Maiz, E. Barastay, M. Figueroa\* (Hospital de Donosti); C. Torres, M. Corteguera (Hospital Nuestra Señora de Sonsoles); C. Rodríguez Lozano, F. Francisco Hernández, I. Rua Figueroa (Hospital de Gran Canaria Dr. Negrín); O. Illera, A.C. Zea, P. García de La Peña, M. Valero (Hospital Ramón y Cajal); E.

Aznar, R. Gutiérrez (Hospital Reina Sofía); A. Cruz Valenciano, M. Crespo, F. Cabero (Hospital Severo Ochoa); M.T. Ruiz Jimeno (Hospital Comarcal Sierrallana); J. Fiter, L. Espadaler (Hospital Son Dureta); J.C. Vesga, E. Cuende (Hospital Txagorritxu); S. Sánchez Andrada, V. Rodríguez Valverde\* (Hospital Universitario Marqués de Valdecilla); I. Ferraz, T. González (Hospital Universitario de Canarias); J.L. Marengo\*, E. Rejón (Hospital Universitario de Valme); E. Collantes, M.C. Castro (Hospital Universitario Reina Sofía); B. Hernández, J.V. Montes de Oca, F. Navarro, F.J. Toyos (Hospital Universitario Virgen Macarena); C. Marras, L.F. Linares, J. Moreno (Hospital Virgen de la Arrixaca); C. González-Montagut (Hospital Virgen de la Luz); A. García Aparicio (Hospital Virgen de la Salud); R. Cáliz\*, C. Idalgo (Hospital Virgen de las Nieves); A. Sánchez-Andrade (Hospital Xeral-Calde); E. Martín Mola\*, T. Cobo, A. Hernández (Hospital La Paz); X. Arasa (Hospital de Tortosa); J.R. Noguera, F.J. Navarro Blasco, J.V. Tovar (Hospital General Universitario de Elche); J.C. Rosas Gómez de Salazar, G. Santos (Hospital del Servicio Valenciano de Salud de Villajoyosa); I. Ibero, V. Jovani, R. Martín (Hospital General de Elda); J. del Blanco Barnusell (Hospital Sant Jaume de Calella); M.A. Abad, M. Torresano (Hospital Virgen del Puerto); G. Pérez Lidon, M. Tenorio (Hospital del Insalud Ceuta); I. Bañegil (Hospital de Mendaro); J. Carbonell\*, J. Maymo, C. Pérez García (Instituto Municipal de Asistencia Sanitaria. Hospital de L'Esperança y del Mar); V. Eliseo Quevedo (Hospital Comarcal de Monforte); J. Rivera, T. González (Instituto Provincial de Rehabilitación); J.M. Rodríguez Heredia, A. Gallegos Cid, J. García Arroba, M. Cantalejo (Hospital Universitario de Getafe); R. Almodóvar, J. Quirós, P. Zarco, R. Mazzucchelli (Hospital Fundación Alcorcón); A. Corrales (Hospital Comarcal de Laredo); D. Boquet (Hospital Arnau de Vilanova); F. Pérez Torres (Hospital General de Requena); J. Ivorra (Hospital General de Onteniente); X. Suris (Hospital General de Granollers); T. Pérez Sandoval (Hospital Virgen Blanca); J. Calvo Catalá, C. Campos (Hospital General Universitario de Valencia); M. Francisca Pina (Hospital Rafael Méndez); C. Hidalgo (Hospital de La Santísima Trinidad); J. García Consuegra, R. Merino (Hospital Infantil La Paz); M. Sala Gómez (Hospital de Figueres); M. Centellas (Hospital de Mataró); J.M. Ruiz Martín (Hospital de Viladecans); A. Juan, I. Ros (Fundación Hospital Son Llàtzer); J. Fernández Campillo, R. González Molina (Hospital del Servicio Valenciano de Salud Vega Baja); M. Mínguez Vega, G. Panadero (Hospital San Juan de Alicante); J. Ibáñez (Policlínico Vigo, S.A. [Povisa]); A. Martínez Cristóbal, P. Trenor (Hospital de La Ribera); J. Graña Gil (Hospital Santa Teresa); M.T. Bosque Peralta (Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa); A. Urruticoechea (Hospital Can Mísses de Ibiza); J.R. Ivorra, I. Chalmeta (Hospital Universitario Dr. Peset); A. Alegre, B. Álvarez Lario, J.L. Alonso Valdivielso, J. Fernández Melón (Hospital General Yagüe); M.A. Belmonte (Clínica A. Belmonte).

## Bibliografía

1. Lipani JA, Strand V, Johnson K, et al. A proposal for developing a large patient population cohort for longterm safety monitoring in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2001;28:1170-3.
2. Carmona L, González I, Balsa A, et al. Rheumatoid arthritis in Spain: occurrence of extra-articular manifestations and estimates of disease severity. *Ann Rheum Dis.* 2003;62:897-900.
3. Comité Científico de BIOBADASER. BIOBADASER: registro español de acontecimientos adversos de terapias biológicas en enfermedades reumáticas. *Rev Esp Reumatol.* 2002;29:292-9.
4. 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.
5. Caminero JA, Caylá 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.
6. Bresnihan B, Cunnane G. Infection complications associated with the use of biologic agents. *Rheum Dis Clin North Am.* 2003;29:185-202.
7. 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.
8. Ellerin T, Rubin R, Weinblatt M. Infections and anti-tumor necrosis factor therapy. *Arthritis Rheum.* 2003;48:3013-22.
9. Weisman MH. What are the risks of biologic therapy in rheumatoid arthritis? An update on safety. *J Rheumatol.* 2002;65 Suppl:33-8.
10. Agencia del Medicamento y Productos Sanitarios. Nota informativa de la Agencia Española del Medicamento sobre riesgo de medicamentos. Ref.: 2002/01. Febrero de 2002 [accedido 12 de feb 2005]. Disponible en: [www.agemed.es/documentos/notasPrensa/csmh/2002/cont\\_Infliximab\\_fe\\_b02\\_ps.htm](http://www.agemed.es/documentos/notasPrensa/csmh/2002/cont_Infliximab_fe_b02_ps.htm)
11. Carmona L, Gómez-Reino JJ, Rodríguez-Valverde V, 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. Descripción de categorías de acontecimientos adversos (AA)****A) Infecciones/sepsis (n = 649; 35,78% del total de AA)****Localización (n; %)**

Vías respiratorias bajas (153; 23,5%)	No especificado (4; 0,6%)	<i>Brucella</i> (1; 0,2%)
Piel y tegumentos (139; 21,4%)	Pleura (4; 0,6%)	<i>Listeria monocytogenes</i> (1; 0,2%)
Vías respiratorias altas (103; 15,9%)	Músculo (4; 0,6%)	Meningococo (1; 0,2%)
Aparato urinario (57; 8,8%)	Endocarditis (3; 0,5%)	Micobacteria atípica (1; 0,2%)
Articulación (27; 4,2%)	Bacteriemia autolimitada (1; 0,2%)	<i>Pseudomona putrida</i> (1; 0,2%)
Boca (19; 2,9%)	<b>Germen (n; %)</b>	<i>Streptococcus bovis</i> (1; 0,2%)
	No especificado (277; 42,7%)	
	<b>Bacterias</b>	<b>Virus</b>
Gastrointestinal (18; 2,8%)	No especificada (92; 14,2%)	Herpes zoster (57; 8,3%)
Infección sistémica (17; 2,6%)	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> (47; 7,3%)	No especificado (16; 2,5%)
Sepsis (15; 2,3%)	<i>Staphylococcus aureus</i> (45; 7,0%)	Herpes simple (12; 1,9%)
Bursa periarticular (12; 1,9%)	<i>Escherichia coli</i> (18; 2,8%)	Citomegalovirus (4; 0,6%)
Flemón dentario (11; 1,7%)	Bacilos gramnegativos (10; 1,5%)	Hepatitis B (2; 0,3%)
Senos paranasales (8; 1,2%)	<i>Pseudomona aeruginosa</i> (9; 1,4%)	Hepatitis C (2; 0,3%)
Genital (8; 1,2%)	<i>Salmonella</i> (7; 1,1%)	Epstein-Barr (1; 0,2%)
Hueso (7; 1,1%)	<i>Staphylococcus epidermidis</i> (6; 0,9%)	Virus del papiloma (1; 0,2%)
Ocular (6; 0,9%)	<i>Streptococcus</i> sp. (5; 0,8%)	<b>Hongos</b>
Ganglionar (6; 0,9%)	<i>Haemophilus influenzae</i> (4; 0,6%)	<i>Candida</i> (11; 1,7%)
Hepatosplénica (6; 0,9%)	<i>Proteus mirabilis</i> (4; 0,6%)	Dermatomicosis (2; 0,3%)
Peritoneo (6; 0,9%)	<i>Legionella</i> (3; 0,5%)	<i>Aspergillus fumigatus</i> (2; 0,3%)
Cerebral (5; 0,8%)	Neumococo (3; 0,5%)	<i>Ptyrosporium ovale</i> (2; 0,3%)
Oídos (5; 0,8%)	Polimicrobiano (3; 0,5%)	<i>Tinea corporis</i> (1; 0,2%)
Prótesis articular (5; 0,8%)		

**B) Reacciones infusionales (n = 384; 21%). Síntomas aparecidos durante las reacciones infusionales, por orden de frecuencia (veces en que aparecieron y porcentaje de aparición en el total de reacciones infusionales)**

Erupción (164; 42,71%)	Hipertensión (29; 7,55%)	Dolor abdominal (7; 1,82%)
Disnea (86; 22,40%)	Fiebre (28; 7,29%)	Síncope (6; 1,56%)
Prurito (80; 20,83%)	Edema facial (26; 6,77%)	Conjuntivitis (5; 1,30%)
Dolor torácico (54; 14,06%)	Broncospasmo (18; 4,69%)	Taquicardia supraventricular (5; 1,30%)
Hipotensión (49; 12,76%)	Edema bucal (15; 3,91%)	Dispepsia (4; 1,04%)
Malestar general (48; 12,50%)	Tos (14; 3,65%)	Edema generalizado (2; 0,52%)
Mareo (43; 11,20%)	Mialgia (10; 2,60%)	Edema periférico (2; 0,52%)
Náuseas (36; 9,38%)	Parestesias (10; 2,60%)	Acidosis respiratoria (1; 0,26%)
Cefalea (29; 7,55%)	Astenia (7; 1,82%)	Diplopía (1; 0,26%)

**ANEXO 1. Descripción de categorías de acontecimientos adversos (AA) (Cont.)****C) Alteraciones cutáneas (n = 162; 8,93%)**

Erupción/exantema (30; 1,65%)	Psoriasis (6; 0,33%)	Liquen <i>estriatum</i> (2; 0,11%)
Inflamación zona de inyección (25; 1,38%)	Dermatitis liquenoide (5; 0,28%)	Dermatosclerosis (1; 0,06%)
Urticaria (21; 1,16%)	Eritema malar (4; 0,22%)	Granuloma anular (1; 0,06%)
Alopecia (10; 0,55%)	Liquen plano (4; 0,22%)	Hematoma (1; 0,06%)
Dermatitis (10; 0,55%)	Úlcera cutánea (4; 0,22%)	Hipertrichosis (1; 0,06%)
Prurito (10; 0,55%)	Angioedema (3; 0,17%)	Pioderma gangrenoso (1; 0,06%)
Vasculitis cutánea (9; 0,50%)	Eritema nodoso (3; 0,17%)	Seborrea (1; 0,06%)
Eritema multiforme (6; 0,33%)	Lupus cutáneo (3; 0,17%)	Vitíligo (1; 0,06%)

**D) Alteraciones cardiovasculares (n = 125; 6,89%)**

Insuficiencia cardíaca (22; 1,21%)	Angina (9; 0,50%)	Derrame cardíaco (1; 0,06%)
Hipertensión (17; 0,94%)	Paro cardíaco (4; 0,22%)	Isquemia periférica (1; 0,06%)
Infarto de miocardio (17; 0,94%)	Arritmia (4; 0,22%)	Rotura de aneurisma de aorta (1; 0,06%)
Edema periférico (14; 0,77%)	Flebitis (3; 0,17%)	Trombosis arterial (1; 0,06%)
Trombosis venosa (12; 0,66%)	Pericarditis (3; 0,17%)	Tromboembolia pulmonar (1; 0,06%)
Trastorno cerebrovascular (12; 0,66%)	Gangrena periférica (2; 0,11%)	Valvulopatía (1; 0,06%)

**E) Alteraciones digestivas (n = 94; 5,18%)**

Hipertransaminemia (33; 1,82%)	Apendicitis aguda (3; 0,17%)	Esofagitis (1; 0,06%)
Diarrea (22; 1,21%)	Gastritis (3; 0,17%)	Enfermedad de Crohn (1; 0,06%)
Cólico biliar (8; 0,44%)	Diverticulitis (2; 0,11%)	Isquemia intestinal (1; 0,06%)
Dispepsia (4; 0,22%)	Obstrucción intestinal (2; 0,11%)	Pancreatitis (1; 0,06%)
Dolor abdominal (4; 0,22%)	Odinofagia (2; 0,11%)	Rectorragia (1; 0,06%)
Hemorragia digestiva alta (4; 0,22%)	Duodenitis (1; 0,06%)	Úlcera péptica (1; 0,06%)

**F) Alteraciones hematológicas (n = 47; 2,59%)**

Leucopenia (20; 1,10%)	Trombopenia (11; 0,61%)	Anemia (9; 0,50%)
Pancitopenia (4; 0,22%)	Eosinofilia (3; 0,17%)	

**G) Neoplasias (n = 44; 2,43%)**

Carcinoma de mama (9; 0,50%)	Gammapatía monoclonal (3; 0,17%)	Carcinoma basocelular (1; 0,06%)
Carcinoma de vejiga (5; 0,28%)	Carcinoma de ovario (2; 0,11%)	Carcinoma de colon (1; 0,06%)
Linfoma (4; 0,22%)	Carcinoma de páncreas (2; 0,11%)	Carcinoma gástrico (1; 0,06%)
Carcinoma bronquial (3; 0,17%)	Epitelioma basocelular (2; 0,11%)	Glioblastoma (1; 0,06%)
Carcinoma espinocelular (3; 0,17%)	Melanoma (2; 0,11%)	Meningioma (1; 0,06%)
Carcinoma de próstata (3; 0,17%)	Carcinoma peritoneal (1; 0,06%)	

**ANEXO 1. Descripción de categorías de acontecimientos adversos (AA) (Cont.)****H) Alteraciones pulmonares (n = 39; 2,15%)**

Neumonitis (10; 0,55%)	Enfermedad pulmonar intersticial (3; 0,17%)	Disnea (1; 0,06%)
Broncospasmo (8; 0,44%)	Bronquiolitis obliterante (2; 0,11%)	Fibrosis pulmonar empeorada (1; 0,06%)
Derrame pleural (5; 0,28%)	Neumotórax (2; 0,11%)	Fibrosis pulmonar (1; 0,06%)
Hemoptisis (3; 0,17%)	Radiografía de tórax anormal (2; 0,11%)	Insuficiencia respiratoria (1; 0,06%)

**I) Alteraciones neurológicas (n = 35; 1,93%)**

Cefalea (16; 0,88%)	Amnesia (1; 0,06%)	Polineuropatía (1; 0,06%)
Enfermedad desmielinizante (6; 0,33%)	Convulsión (1; 0,06%)	Vasculitis del sistema nervioso central (1; 0,06%)
Neuritis (4; 0,22%)	Miastenia <i>gravis</i> (1; 0,06%)	
Demencia (3; 0,17%)	Neuralgia del trigémino (1; 0,06%)	

**J) Alteraciones psiquiátricas (n = 16; 0,88%)**

Depresión (8; 0,44%)	Insomnio (2; 0,11%)	Disminución de la libido (1; 0,06%)
Impotencia (3; 0,17%)	Agorafobia (1; 0,06%)	Psicosis (1; 0,06%)

**K) Alteraciones urológicas-renales (n = 20; 1,10%)**

Insuficiencia renal aguda (5; 0,28%)	Nefrolitiasis (3; 0,17%)	Disuria (1; 0,06%)
Dolor renal (4; 0,22%)	Hematuria (2; 0,11%)	
Función renal alterada (4; 0,22%)	Cistitis hemorrágica (1; 0,06%)	

**L) Alteraciones oftalmológicas (n = 14; 0,77%)**

Escleritis (3; 0,17%)	Diplopía (1; 0,06%)	Ptoxis palpebral (1; 0,06%)
Glaucoma (2; 0,11%)	Disminución de la agudeza visual (1; 0,06%)	Ulceración corneal (1; 0,06%)
Uveítis (2; 0,11%)	Hemorragia ocular (1; 0,06%)	
Desprendimiento vítreo (1; 0,06%)	Miodesopsias (1; 0,06%)	

**M) Alteraciones endocrinometabólicas (n = 9; 0,50%)**

Hipertiroidismo (4; 0,22%)	Diabetes (1; 0,06%)	Hipotiroidismo (1; 0,06%)
Hipocalcemia (2; 0,11%)	Hiperparatiroidismo (1; 0,06%)	

**N) Alteraciones ginecológicas (n = 6; 0,33%)**

Trastorno menstrual (4; 0,22%)	Embarazo extrauterino (1; 0,06%)	Endometriosis (1; 0,06%)
--------------------------------	----------------------------------	--------------------------

**ANEXO 1. Descripción de categorías de acontecimientos adversos (AA) (Cont.)****Ñ) Otros (n = 170; 9,37%)**

Fractura patológica (30; 1,65%)	Dolor mecánico (2; 0,11%)	Enfermedad de Dupuytren (1; 0,06%)
Fiebre (23; 1,27%)	Empeoramiento de síndrome de Sjögren (2; 0,11%)	Empeoramiento de enfermedad de Still (1; 0,06%)
Empeoramiento de artritis reumatoide (15; 0,83%)	Hernia (2; 0,11%)	Empeoramiento de lupus eritematoso (1; 0,06%)
Síndrome lupus-like (15; 0,83%)	Neoplasia benigna de laringe (2; 0,11%)	Gingivorragias (1; 0,06%)
Mareo (9; 0,50%)	Alteraciones de los niveles de Litio (2; 0,11%)	Hiperbilirrubinemia (1; 0,06%)
Astenia (8; 0,44%)	Obesidad (2; 0,11%)	Hipercolesterolemia (1; 0,06%)
Complicación cirugía (7; 0,39%)	Pérdida de peso (2; 0,11%)	Lipoma (1; 0,06%)
Muerte por causa desconocida (6; 0,33%)	Rinitis (2; 0,11%)	Prostatismo (1; 0,06%)
Empeoramiento de espondilitis anquilosante (5; 0,28%)	Shock anafiláctico (2; 0,11%)	
Mielopatía cervical compresiva (5; 0,28%)	Síncope (2; 0,11%)	Rotura tendinosa (1; 0,06%)
Necrosis aséptica ósea (3; 0,17%)	Vértigo (2; 0,11%)	Sarcoidosis (1; 0,06%)
Amiloidosis (2; 0,11%)	Accidente (1; 0,06%)	Síndrome constitucional (1; 0,06%)
Bursitis (2; 0,11%)	Afonía (1; 0,06%)	Xantoma (1; 0,06%)
Dolor torácico (2; 0,11%)	Artritis postraumática (1; 0,06%)	
	Discitis (1; 0,06%)	

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

Paciente	Edad (años)	Diagnóstico	Tratamiento		Causa del fallecimiento	Fecha de fallecimiento	
			Tipo	Fecha inicio			Fecha fin
00011	22	Artritis idiopática juvenil	Etanercept	26 nov 2001	13 mar 2002	Shock séptico por germen no definido	13 Mar 2002
00019	62	AR	Etanercept	18 ago 1999	01 jun 2002	Hemorragia intracraneal	01 Jun 2002
00170	62	AR	Infliximab	25 jul 2000	01 oct 2000	Neumonía por germen no definido	01 Oct 2000
00172	55	Espondiloartritis	Infliximab	05 nov 2003	22 dic 2003	Muerte por causa desconocida	01 Ene 2004
00180	57	AR con IRC en hemodiálisis	Etanercept Infliximab	20 jun 2003 30 abr 2002	20 jun 2003 04 jun 2003	Shock séptico por <i>Staphylococcus aureus</i>	02 Jul 2003
00310	58	AR	Etanercept Infliximab	11 oct 1999 14 ene 2004	08 dic 2003 14 abr 2004	Infarto cerebrovascular masivo	27 Abr 2004
00353	69	AR	Infliximab	02 mar 2000	01 sep 2000	Trombosis cerebral masiva	02 Nov 2002
00385	62	AR	Infliximab	09 mar 2001	17 abr 2003	Infarto de miocardio	31 May 2003
00394	46	AP	Infliximab	03 ene 2000	20 oct 2002	Shock séptico polimicrobiano	01 Feb 2003
00409	64	AR	Infliximab	18 oct 2000	22 oct 2002	Adenocarcinoma bronquial	01 Abr 2003
00463	57	AR (neuropatía intersticial leve)	Infliximab	19 jul 2000	04 sep 2000	TB diseminada	01 Oct 2000
00773	53	AR (prótesis, amiloidosis)	Infliximab	04 abr 2000	18 jun 2002	Endocarditis por <i>Staphylococcus epidermidis</i>	11 May 2002
00789	82	AR	Infliximab	10 may 2001	05 sep 2001	Carcinoma de mama	01 Ene 2004
00930	51	AR	Infliximab	17 ene 2002	12 jun 2002	Shock séptico por germen no identificado	10 Jul 2002
00967	66	AR	Infliximab	17 feb 2000	01 jul 2001	Shock séptico por <i>Staphylococcus aureus</i>	10 Nov 2001
01272	73	AR	Infliximab	08 mar 2000	25 abr 2003	Hemoptisis	19 Ene 2004
01475	67	AR	Infliximab	18 abr 2001	19 dic 2001	Paro cardíaco	23 Dic 2001
01672	65	AR	Infliximab	30 abr 2002	03 may 2004	Diverticulitis complicada	13 May 2004
01704	52	AR (amiloidosis secundaria)	Infliximab	07 jun 2000	25 ene 2001	Shock séptico por <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	23 Ene 2001
02161	58	AR	Infliximab	15 mar 2001	18 jul 2001	Shock séptico por germen no identificado	01 Jun 2001
02208	59	AR	Infliximab Etanercept	29 mar 2000 01 jul 2003	01 jul 2003 24 dic 2003	Paro cardíaco en cirugía cardíaca	24 Dic 2003
02336	76	AR (fibrosis pulmonar secundaria a AR)	Infliximab	03 oct 2002	14 nov 2002	Neumonitis	22 Dic 2002
02354	62	AR	Etanercept	01 ago 2000	20 dic 2001	Neumonía por <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	22 Dic 2001
02397	76	AR	Infliximab	11 sep 2000	14 mar 2003	Isquemia intestinal	14 Mar 2003
02490	58	Sarcoidosis	Infliximab	16 abr 2002	02 jun 2004	Insuficiencia cardíaca derecha por <i>cor pulmonale</i>	04 Jun 2004
02501	70	AR	Infliximab	04 may 2001	15 jul 2001	Neumonía por germen no definido	20 Jul 2001
02595	38	AR	Infliximab	05 dic 2001	15 ene 2002	Rotura aneurisma aorta	01 Feb 2002
03402	61	Artritis psoriásica	Infliximab	03 mar 2003	21 nov 2004	Muerte por causa desconocida	21 Nov 2004

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

Paciente	Edad (años)	Diagnóstico	Tratamiento		Causa del fallecimiento	Fecha de fallecimiento	
			Tipo	Fecha inicio			Fecha fin
03415	66	AR	Infliximab Etanercept	28 ene 2000 24 mar 2004	07 sep 2001 12 abr 2004	Sepsis secundaria a diverticulitis perforada	06 May 2004
03605	65	AR	Infliximab	12 jul 2001	23 oct 2001	Paro cardíaco	23 Oct 2001
03657	46	EA	Infliximab	03 jul 2001	14 ago 2001	Shock séptico polimicrobiano	21 Sep 2001
03717	77	AR	Infliximab	05 jun 2001	23 jul 2001	TB pulmonar	20 Ago 2001
03794	56	AR	Infliximab	24 jul 2001	08 may 2002	Neumonía por germen no definido	16 Jun 2002
04068	36	EA	Infliximab	16 jul 2001	19 nov 2004	Hemorragia intracraneal	13 Nov 2004
04185	83	AR	Infliximab	04 ago 2003	15 sep 2003	Infarto cerebrovascular	15 Sep 2003
04483	69	AR	Infliximab	17 jul 2000	08 dic 2000	Amiloidosis	04 Dic 2000
04525	78	AR	Etanercept	10 oct 2002	18 mar 2004	Úlcera cutánea resistente a tratamiento, complicada con trombopenia, sepsis e insuficiencia renal	01 Jun 2004
04536	67	AR (amiloidosis)	Infliximab	15 oct 2002	16 ene 2003	Infarto de miocardio	20 Ene 2003
04584	55	AR (neumopatía intersticial)	Infliximab	13 may 2002	03 jul 2002	Infección cerebral por germen no definido	23 Ene 2003
04603	74	AR	Infliximab	24 ago 2000	02 nov 2001	Neumonía por germen no definido y pancitopenia	13 Mar 2002
04674	54	AR	Infliximab	24 may 2002	04 may 2003	Shock séptico por <i>Legionella</i>	
04689	67	AR (amiloidosis, insuficiencia renal terminal)	Infliximab Etanercept	09 nov 2000 08 abr 2002	01 dic 2000 06 may 2002	Paro cardíaco, complicaciones hemodiálisis	14 Sep 2004
04715	69	AR (ANA+, nódulos)	Infliximab	31 oct 2000	31 oct 2000	Insuficiencia cardíaca	31 Oct 2000
05161	76	AR	Infliximab	10 oct 2001	18 ene 2004	Muerte por causa desconocida	18 Ene 2004
05370	75	AR (SLAA intervenida)	Infliximab Etanercept	29 may 2000 01 may 2003	01 abr 2003 18 mar 2004	Neumonía por germen no definido	18 Mar 2004
05695	74	AR	Infliximab	02 ago 2000	06 oct 2000	Muerte por causa desconocida	01 May 2002
05726	69	AR (artroplastia de rodilla)	Infliximab	06 mar 2000	27 ene 2003	Endocarditis por <i>Salmonella</i>	20 Feb 2003
05883	57	AR (fibrosis pulmonar secundaria a AR)	Infliximab	27 feb 2002	27 feb 2002	Empeoramiento, fibrosis pulmonar	27 Feb 2002
05889	63	AR	Infliximab	13 abr 2000	01 abr 2003	Infarto de miocardio	08 Apr 2003
05899	66	AR	Infliximab	15 oct 2001	14 feb 2002	TB pulmonar	01 Mar 2002
06484	64	AR	Infliximab	09 oct 2000	05 nov 2001	Bronquiolitis obliterante	11 Nov 2001
06642	70	AR	Infliximab Etanercept	02 mar 2000 17 oct 2001	08 nov 2000 01 mar 2004	Infección TB pulmonar	15 Mar 2004
06643	70	AR	Infliximab	08 abr 2002	12 sep 2002	Muerte por causa desconocida	12 Sep 2002
06797	62	AR	Infliximab	07 dic 2000	14 sep 2001	Carcinoma de páncreas	10 Sep 2001
06913	73	AR (seronegativa)	Infliximab	27 ago 2001	08 oct 2001	Neumonía por germen no definido	01 Dic 2001
07397	66	AR	Infliximab Etanercept	01 jun 2001 06 may 2002	02 abr 2002 01 jul 2003	Carcinoma espinocelular	19 Ago 2003



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

Paciente	Edad (años)	Diagnóstico	Tipo	Tratamiento		Causa del fallecimiento	Fecha de fallecimiento
				Fecha inicio	Fecha fin		
07753	44	Esclerodermia (fibrosis pulmonar, RGE, miocarditis)	Infliximab	01 oct 2001	18 oct 2001	Shock anafiláctico y neumonitis	31 Dic 2001
07790	61	AR (IRC por amiloidosis; prótesis)	Infliximab	24 nov 2000	24 nov 2000	Infección cerebral por germen no definido	01 Dic 2000
07978	70	AR (amiloidosis, insuficiencia renal terminal, hemodiálisis)	Etanercept	28 ene 2004	25 abr 2004	Muerte súbita por causa desconocida	25 Abr 2004
08512	71	AR	Infliximab	18 mar 2003	25 may 2003	Infarto de miocardio	01 Jun 2003
09040	60	AR (fibrosis pulmonar secundaria a AR)	Infliximab	20 nov 2001	02 ene 2002	Derrame cardíaco	11 Feb 2002

AR: artritis reumatoide; AP: artritis psoriásica; EA: espondilitis anquilosante; ANA: anticuerpos antinucleares; IRC: insuficiencia renal crónica; RGE: reflujo gastroesofágico; TB: tuberculosis; SLAA: subluxación atloaxial.