



**REGISTRO ESPAÑOL DE ACONTECIMIENTOS ADVERSOS DE
TERAPIAS BIOLÓGICAS EN ENFERMEDADES REUMÁTICAS**

(Fase II)

INFORME ENERO 2012

Contenido y tablas

Descripción del registro con todos los tratamientos biológicos.....	3
Tabla 1.- Descripción de los pacientes incluidos en BIOBADASER 2.0.	3
Tabla 2.- Descripción de los tratamientos.....	4
Tabla 3.- Frecuencia de todos los acontecimientos adversos por grupos.	5
Tabla 4.- Frecuencia de los acontecimientos adversos graves.....	6
Tabla 5.- Frecuencia de los acontecimientos adversos mortales.....	7
Tabla 6.- Incidencia de todos los acontecimientos adversos.	8
Tabla 7.- Incidencia de los acontecimientos adversos graves.	9
ANEXO	11
Tabla I.- Frecuencia detallada de los acontecimientos adversos mortales	11

Descripción del registro con todos los tratamientos biológicos

La descarga de datos de BIOBADASER 2.0 se realizó el 28 de noviembre de 2011. El proyecto contaba con la participación de 14 centros, pero durante el año 2010 el Hospital la Fé de Valencia se desvinculó del mismo por sobrecarga de trabajo (los datos de dicho hospital se han censurado a fecha 01/01/2010). En la actualidad se llevan registrados 6.479 pacientes, los cuales han recibido un total de 11.436 ciclos de tratamientos. De entre todos los pacientes registrados, casi un 38% (2.438) han recibido tratamiento con más de un agente biológico en diferentes momentos de su evolución. En la **tabla 1** se muestra la descripción de los pacientes.

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

Todos los biológicos			
Número de pacientes		6.479	
Mujer (%)		4.032 (62)	
Edad actual (DE)		55 (16)	
Edad al inicio del tratamiento (DE)		49 (15)	
Duración de la enfermedad al inicio del tratamiento (DE)		9 (9)	
Diagnósticos N (%)			
Artritis Reumatoide	3.371 (52)	EA Juvenil	18 (0)
Espondilitis Anquilosante	1.046 (16)	Espondiloartropatía Juvenil Indiferenciada	16 (0)
Artritis o Spa Psoriásica	1.022 (16)	Síndrome Sapho	15 (0)
Espondiloartropatía Indiferenciada	257 (4)	Polimiositis / Dermatomiositis	13 (0)
Artritis Idiopática Juvenil	247 (4)	Artritis Reactiva	13 (0)
Artritis Enteropática	120 (2)	Policondritis Recidivante	10 (0)
Lupus Eritematoso Sistémico	48 (1)	Sarcoidosis	8 (0)
Enfer. Behcet	46 (1)	Psoriasis	7 (0)
Poliartritis Crónica Seronegativa	39 (1)	Esclerodermia	6 (0)
Oligoartritis Crónica Seronegativa	36 (1)	Pioderma Gangrenoso	2 (0)
Overlap	36 (1)	Síndrome de Felty	1 (0)
Uveítis sin Enfermedad Reumática	32 (0)	Enf. de Muckle-Wells	1 (0)
Enfermedad de Still	23 (0)	Epidermolisis Bullosa	1 (0)
Ssjögren 1º	22 (0)	Hidrosadenitis Recidivante	1 (0)
Vasculitis	21 (0)	Síndrome CINCA	1 (0)
Total	6.479 (100)		

Abreviaturas: DE, desviación estándar; SpA, espondiloartritis; EA, espondilitis anquilosante

El registro está compuesto principalmente por mujeres de mediana edad y con una evolución de la enfermedad de 9 años, antes de comenzar el tratamiento con biológicos. El diagnóstico más frecuente es el de artritis reumatoide con 3.371 pacientes (52%), seguido de espondilitis anquilosante (16%) y artritis psoriásica (16%).

En la **tabla 2** aparece la descripción de los ciclos de tratamientos utilizados. Hemos dividido los datos según si el tratamiento se ha utilizado como primera opción terapéutica, o si se ha utilizado como segunda opción o posteriores, es decir, que el paciente ha tenido al menos un tratamiento con biológico previo y éste ha sido suspendido, salvo en el caso de rituximab, que dada su forma de administración, se contemplan segundos ciclos, pese a que el tratamiento no haya sido suspendido. De entre todos los ciclos de tratamiento que se han registrado, el 43 % (4.957) corresponden a biológicos que han sido utilizados como segunda opción o posteriores.

Tabla 2.- Descripción de los tratamientos.

Fármaco	Biológico de primera opción	Biológico de 2ª opción o posterior	Todos
Etanercept	1.894 (29)	1.391 (28)	3.285 (29)
Infliximab	2.671 (41)	433 (9)	3.104 (27)
Adalimumab	1.529 (24)	1.104 (22)	2.633 (23)
Anakinra	23 (0)	46 (1)	69 (1)
Rituximab*	165 (3)	1.435 (29)	1.600 (14)
Abatacept	38 (1)	213 (4)	251 (2)
Tocilizumab	120 (2)	242 (5)	362 (3)
Ocrelizumab	0 (0)	4 (0)	4 (0)
Golimumab	25 (0)	68 (1)	93 (1)
Certolizumab	13 (0)	18 (0)	31 (0)
Canakinumab	1 (0)	3 (0)	4 (0)
Ciclos de Tratamientos	6.479 (100)	4.957 (100)	11.436 (100)
Motivos de suspensión (%)			
Ineficacia o Pérdida	1.316 (38)	931 (28)	2.247 (33)
Acontecimiento Adverso	1.266 (37)	667 (20)	1.933 (29)
Embarazo o Deseo Gestacional	105 (3)	57 (2)	162 (2)
Pérdida de Paciente	183 (5)	67 (2)	250 (4)
Remisión	124 (4)	36 (1)	160 (2)
Otros [#]	448 (13)	1.492 (45)	1.940 (29)
Desconocido	25 (1)	49 (1)	74 (1)
Total suspensiones	3.467 (100)	3.299 (100)	6.766 (100)

*Hace referencia a cada ciclo administrado, aunque no haya suspendido el tratamiento; [#] Hace referencia a fin de ciclo de rituximab, no a un motivo específico de suspensión.

Los fármacos más utilizados como primera opción son infliximab (41%) y etanercept (29%), mientras que como segunda opción y posteriores los más empleados son etanercept (28%), adalimumab (22%) y rituximab (29%). El aumento considerable en la utilización de rituximab como biológico de segunda opción o posterior, se debe a la distinta forma de administración de este biológico. Dos ciclos separados 6 meses —la distancia habitual entre ciclos de rituximab— cuentan como dos tratamientos separados, lo que no ocurre para infliximab, por poner otro ejemplo

de fármaco de administración intravenosa. Tocilizumab, Golimumab y Certolizumab comienzan a utilizarse en mayor medida, aunque sus cifras son todavía pequeñas comparadas con el resto de tratamientos.

En cuanto a los motivos de suspensión del tratamiento, la ineficacia o pérdida de eficacia es la causa más frecuente, tanto en el caso del primer tratamiento (38%), como en segundos o posteriores (28%). La aparición de un acontecimiento adverso es la segunda causa más común de suspensión (29%). El aumento del motivo “otros” se debe como hemos comentado previamente, a la forma de administrar y contabilizar los tratamientos de rituximab, siendo en este caso el motivo “otros” el final de un ciclo sin problemas.

La frecuencia y el porcentaje de los diferentes acontecimientos adversos registrados por grandes grupos de órganos y sistemas, queda reflejado en la **tabla 3**. Los más frecuentes son las infecciones e infestaciones, que suponen el 35,5% de todos los acontecimientos adversos registrados, seguido de los trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración con un 8,5%.

Tabla 3.- Frecuencia de todos los acontecimientos adversos por grupos.

Acontecimientos adversos (AA)	n	% del total de AA
Infecciones e infestaciones	4.623	35,5
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	1.108	8,5
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	886	6,8
Trastornos gastrointestinales	592	4,5
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	583	4,5
Exploraciones complementarias	520	4,0
Trastornos del sistema nervioso	481	3,7
Procedimientos médicos y quirúrgicos	477	3,7
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéutica	445	3,4
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	375	2,9
Trastornos oculares	345	2,6
Trastornos vasculares	328	2,5
Trastornos cardiacos	327	2,5
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)	323	2,5
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	309	2,4
Trastornos renales y urinarios	275	2,1
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	208	1,6
Trastornos hepatobiliares	192	1,5
Trastornos psiquiátricos	190	1,5
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	119	0,9
Trastornos del oído y del laberinto	71	0,5
Trastornos endocrinos	71	0,5
Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales	68	0,5
Trastornos del sistema inmunológico	55	0,4
Trastornos congénitos, familiares y genéticos	51	0,4

Acontecimientos adversos (AA)	n	% del total de AA
Circunstancias sociales	10	0,1
Total	13.032	100

Al considerar la gravedad de los acontecimientos adversos registrados, casi un 80% (10.420) han sido considerados como acontecimientos “no graves”, casi un 18% (2.406) se han notificado como “graves” y aproximadamente un 2% (206) han sido “mortales”.

La frecuencia de los acontecimientos adversos graves registrados, viene reflejada en la **tabla 4**. Los más frecuentes siguen siendo las infecciones e infestaciones, seguido de los trastornos cardiacos y las neoplasias.

Tabla 4.- Frecuencia de los acontecimientos adversos graves.

Acontecimientos adversos (AA)	n	% del total de AA
Infecciones e infestaciones	839	34,9
Trastornos cardiacos	190	7,9
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)	179	7,4
Procedimientos médicos y quirúrgicos	173	7,2
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	126	5,2
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	124	5,2
Trastornos del sistema nervioso	115	4,8
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	113	4,7
Trastornos gastrointestinales	108	4,5
Trastornos vasculares	58	2,4
Trastornos renales y urinarios	57	2,4
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	52	2,2
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	48	2,0
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	42	1,7
Trastornos hepatobiliares	30	1,2
Trastornos oculares	27	1,1
Exploraciones complementarias	25	1,0
Trastornos del sistema inmunológico	24	1,0
Trastornos psiquiátricos	23	1,0
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	22	0,9
Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales	14	0,6
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	7	0,3
Trastornos congénitos, familiares y genéticos	4	0,2
Trastornos endocrinos	3	0,1
Trastornos del oído y del laberinto	2	0,1
Circunstancias sociales	1	0,0
Total	2.406	100

En la **tabla 5** se muestra la frecuencia y el porcentaje de los acontecimientos adversos mortales por grandes grupos de órganos y sistemas. Las causas más frecuentes de muerte son las infecciones (32,5%), especialmente la neumonía (6%) y la sepsis (4%). Aunque entre los acontecimientos mortales más frecuentes también están el infarto agudo de miocardio (3%) y la parada cardíaca (3%). Las neoplasias (15,5%) son el segundo gran grupo de causas mortales. Le siguen los trastornos cardíacos (14,6%), los trastornos generales (12,1%) y los trastornos respiratorios (8,7%). Los trastornos generales aparecen como consecuencia de que en algunos casos la muerte es de origen desconocido, y este suceso en MedDRA viene codificado en dicha categoría.

Tabla 5.- Frecuencia de los acontecimientos adversos mortales.

Acontecimientos adversos mortales	n	% del total de AA
Infecciones e infestaciones	67	32,5%
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)	32	15,5%
Trastornos cardíacos	30	14,6%
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	25	12,1%
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	18	8,7%
Trastornos del sistema nervioso	9	4,4%
Trastornos gastrointestinales	8	3,9%
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéutica	5	2,4%
Trastornos hepatobiliares	3	1,5%
Trastornos renales y urinarios	3	1,5%
Trastornos vasculares	2	1,0%
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	1	0,5%
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	1	0,5%
Trastornos del sistema inmunológico	1	0,5%
Trastornos psiquiátricos	1	0,5%
Total*	206	

*En total 201 pacientes han fallecido, pero algunos pacientes presentan más de un acontecimiento adverso mortal.

En la **tabla 6** se presenta la incidencia de todos los acontecimientos adversos, organizados por grandes grupos de órganos y sistemas. La incidencia total es de 388 (380, 396) eventos adversos por cada 1.000 pacientes-año para los biológicos que se administran como primera opción y una incidencia de 519 (505, 535) eventos adversos para las biológicos que se administran tras suspender previamente un biológico. Las infecciones suponen una incidencia de 150 (146, 154), siendo superior para los biológicos de de 2ª opción o posterior, 175 (166,184) que para los biológicos de 1ª opción, 140 (135,145).

Tabla 6.- Incidencia de todos los acontecimientos adversos.

Incidenias (IC95%) x1000	Biológico de 1ª opción	Biológico de 2ª opción o posterior	Total
Total acontecimientos adversos	388 (380, 396)	519 (505, 535)	426 (418, 433)
Graves	72 (69, 76)	114 (107, 121)	84 (81, 87)
Mortales	4 (4, 5)	7 (5, 9)	5 (4, 6)
Por clase sistémica orgánica			
Infecciones e infestaciones	140 (135, 145)	175 (166, 184)	150 (146, 154)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	34 (32, 36)	37 (33, 42)	35 (33, 37)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	27 (25, 29)	31 (28, 35)	28 (27, 30)
Trastornos gastrointestinales	16 (15, 18)	25 (22, 29)	19 (17, 20)
Trastornos del sistema nervioso	14 (13, 16)	21 (18, 24)	16 (15, 18)
Exploraciones complementarias	16 (15, 18)	17 (14, 20)	17 (15, 18)
Trastornos cardiacos	9 (8, 10)	16 (13, 19)	11 (10, 12)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	17 (15, 19)	26 (23, 30)	19 (18, 21)
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)	13 (11, 14)	16 (13, 18)	14 (12, 15)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	10 (9, 11)	16 (13, 19)	12 (10, 13)
Trastornos vasculares	10 (9, 12)	13 (11, 16)	11 (10, 12)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	8 (7, 10)	15 (13, 18)	10 (9, 11)
Procedimientos médicos y quirúrgicos	12 (11, 14)	23 (20, 27)	16 (14, 17)
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	12 (11, 14)	21 (18, 25)	15 (14, 16)
Trastornos oculares	10 (9, 11)	14 (12, 16)	11 (10, 12)
Trastornos renales y urinarios	8 (7, 10)	11 (9, 13)	9 (8, 10)
Trastornos hepatobiliares	5 (4, 6)	8 (7, 11)	6 (5, 7)
Trastornos psiquiátricos	6 (5, 7)	7 (6, 9)	6 (5, 7)
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	4 (3, 5)	5 (3, 6)	4 (3, 5)
Trastornos del sistema inmunológico	1 (1, 2)	3 (2, 4)	2 (1, 2)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	6 (5, 7)	9 (7, 12)	7 (6, 8)
Trastornos endocrinos	2 (1, 3)	3 (2, 4)	2 (2, 3)
Trastornos del oído y del laberinto	2 (2, 3)	3 (2, 4)	2 (2, 3)
Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales	2 (1, 3)	2 (2, 4)	2 (2, 3)
Trastornos congénitos, familiares y genéticos	2 (1, 2)	2 (1, 3)	2 (1, 2)
Circunstancias sociales	0 (0, 1)	0 (0, 1)	0 (0, 1)
Insuficiencia cardiaca	1 (1, 2)	3 (2, 4)	2 (1, 2)
Infarto agudo	2 (2, 3)	2 (1, 3)	2 (2, 3)
Tuberculosis	2 (2, 3)	1 (1, 2)	2 (1, 2)
Linfomas	0 (0, 1)	0 (0, 1)	0 (0, 1)
Desmielinización	0 (0, 1)	0 (0, 1)	0 (0, 0)

Incidentes (IC95%) x1000	Biológico de 1ª opción	Biológico de 2ª opción o posterior	Total
Varicela	1 (1, 1)	0 (0, 1)	1 (0, 1)
Herpes Zoster	8 (6, 9)	7 (6, 9)	7 (7, 8)

La incidencia de aquellos acontecimientos adversos que los investigadores han considerado como graves, aparecen reflejados en la **tabla 7**. Las infecciones graves presentan una incidencia de 27 (25, 29) eventos por cada 1.000 pacientes año. Las neoplasias benignas y los trastornos cardiacos ocurren en 7 (6, 8) de cada 1.000 pacientes.

Tabla 7.- Incidencia de los acontecimientos adversos graves.

Incidentes (IC95%) x1000	Biológico de 1ª opción	Biológico de 2ª opción o posterior	Total
Infecciones e infestaciones	25 (23, 27)	33 (30, 37)	27 (25, 29)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	4 (3, 5)	6 (5, 8)	5 (4, 5)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	1 (1, 1)	2 (1, 3)	1 (1, 2)
Trastornos gastrointestinales	3 (2, 4)	5 (3, 6)	3 (3, 4)
Trastornos del sistema nervioso	3 (3, 4)	5 (4, 7)	4 (3, 5)
Exploraciones complementarias	1 (0, 1)	1 (0, 2)	1 (1, 1)
Trastornos cardiacos	6 (5, 7)	8 (6, 10)	7 (6, 8)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	1 (1, 2)	3 (2, 4)	2 (1, 2)
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)	8 (7, 10)	3 (2, 5)	7 (6, 8)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	3 (2, 4)	5 (4, 7)	4 (3, 4)
Trastornos vasculares	2 (1, 2)	2 (1, 3)	2 (1, 2)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	1 (1, 2)	3 (2, 4)	2 (1, 2)
Procedimientos médicos y quirúrgicos	5 (4, 6)	7 (6, 9)	5 (5, 6)
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	3 (3, 4)	5 (4, 7)	4 (3, 5)
Trastornos oculares	1 (0, 1)	2 (1, 3)	1 (1, 1)
Trastornos renales y urinarios	2 (1, 2)	2 (1, 3)	2 (1, 2)
Trastornos hepatobiliares	1 (1, 1)	1 (1, 2)	1 (1, 1)
Trastornos psiquiátricos	1 (0, 1)	1 (0, 2)	1 (0, 1)
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	0 (0, 1)	0 (0, 1)	0 (0, 0)
Trastornos del sistema inmunológico	0 (0, 1)	1 (1, 2)	1 (0, 1)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	1 (0, 1)	1 (0, 2)	1 (0, 1)
Trastornos endocrinos	0 (0, 0)	0 (0, 0)	0 (0, 0)
Trastornos del oído y del laberinto	0 (0, 0)	0 (0, 0)	0 (0, 0)
Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales	0 (0, 1)	0 (0, 1)	0 (0, 1)
Trastornos congénitos, familiares y genéticos	0 (0, 0)	0 (0, 1)	0 (0, 0)
Circunstancias sociales	0 (0, 0)	0 (0, 1)	0 (0, 0)

Incidencias (IC95%) x1000	Biológico de 1ª opción	Biológico de 2ª opción o posterior	Total
Insuficiencia cardiaca	1 (1, 1)	2 (1, 3)	1 (1, 2)
Infarto agudo	2 (2, 3)	2 (1, 3)	2 (2, 3)
Tuberculosis	2 (2, 3)	1 (0, 2)	2 (1, 2)
Linfomas	0 (0, 0)	0 (0, 1)	0 (0, 0)
Desmielinización	0 (0, 0)	0 (0, 0)	0 (0, 0)
Varicela	0 (0, 0)	0 (0, 0)	0 (0, 0)
Herpes Zoster	0 (0, 1)	0 (0, 1)	0 (0, 1)

ANEXO

Tabla I.- Frecuencia detallada de los acontecimientos adversos mortales

Acontecimientos adversos mortales	n	% del total de AA
Infecciones e infestaciones	67	32.52%
Neumonía	12	5.83%
Sepsis	8	3.88%
Infección del tracto respiratorio inferior	5	2.43%
Endocarditis estafilocócica	2	0.97%
Tuberculosis diseminada	2	0.97%
Tuberculosis pulmonar	2	0.97%
Infección peritoneal	2	0.97%
Infección del tracto respiratorio superior	2	0.97%
Infección pulmonar	2	0.97%
Sepsis estafilocócica	2	0.97%
Neumonía estafilocócica	1	0.49%
Aspergilosis	1	0.49%
Endocarditis bacteriana	1	0.49%
Absceso cerebral	1	0.49%
Absceso hepático	1	0.49%
Tuberculosis de ganglios linfáticos	1	0.49%
Infección estafilocócica de una herida	1	0.49%
Espondilitis infecciosa	1	0.49%
Sepsis por Pseudomonas	1	0.49%
Infección por acinetobacter	1	0.49%
Diverticulitis	1	0.49%
Infección	1	0.49%
Infección por klebsiella	1	0.49%
Tuberculosis	1	0.49%
Neumonía lobar	1	0.49%
Infección enterocócica	1	0.49%
Infección bacteriana del tracto respiratorio	1	0.49%
Bronconeumonía	1	0.49%
Gastroenteritis por clostridium	1	0.49%
Aspergilosis broncopulmonar	1	0.49%
Infección bacteriana	1	0.49%
Pielonefritis bacteriana	1	0.49%
Shock séptico	1	0.49%

Artritis infecciosa	1	0.49%
Candidiasis vaginal	1	0.49%
Infección de tejidos blandos	1	0.49%
Absceso fúngico del sistema nervioso central	1	0.49%
Sepsis secundaria a una herida	1	0.49%
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)	32	15.53%
Carcinoma pancreático	3	1.46%
Cáncer de pulmón metastásico	2	0.97%
Cáncer de mama	2	0.97%
Carcinoma de pulmón de células escamosas, estadio no especificado	2	0.97%
Neoplasia metastásica	1	0.49%
Adenocarcinoma de páncreas	1	0.49%
Cáncer colorrectal, estadio II	1	0.49%
Cáncer de pulmón de células adenoescamosas	1	0.49%
Metástasis hepáticas	1	0.49%
Cáncer de próstata	1	0.49%
Carcinoma esofágico	1	0.49%
Cáncer de mama, estadio IV	1	0.49%
Cáncer de colon metastásico	1	0.49%
Cáncer metastásico colorrectal	1	0.49%
Enfermedad de Hodgkin	1	0.49%
Neoplasia rectal	1	0.49%
Adenocarcinoma de pulmón, estadio IV	1	0.49%
Cáncer de pulmón de células adenoescamosas, estadio IV	1	0.49%
Metástasis en hueso	1	0.49%
Neoplasia maligna de pulmón	1	0.49%
Cáncer de trompa de Falopio metastásico	1	0.49%
Metástasis en pulmón	1	0.49%
Metástasis en la cavidad abdominal	1	0.49%
Neoplasia maligna de la órbita	1	0.49%
Carcinoma neuroendocrino maligno	1	0.49%
Micosis fungoide, estadio IV	1	0.49%
Leucemia mielógena aguda	1	0.49%
Trastornos cardiacos	30	14.56%
Infarto agudo de miocardio	7	3.40%
Parada cardiaca	6	2.91%
Insuficiencia cardiaca congestiva	4	1.94%
Insuficiencia cardiorrespiratoria	3	1.46%
Fallo cardiaco	2	0.97%
Disociación electromecánica	1	0.49%

Insuficiencia cardiaca crónica	1	0.49%
Pericarditis	1	0.49%
Cor pulmonale agudo	1	0.49%
Infarto de miocardio	1	0.49%
Isquemia de miocardio	1	0.49%
Parada cardiorrespiratoria	1	0.49%
Fibrilación ventricular	1	0.49%
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	25	12.14%
Muerte	19	9.22%
Empeoramiento de la enfermedad	2	0.97%
Muerte repentina	2	0.97%
Muerte de origen cardíaco	1	0.49%
Muerte cardiaca súbita	1	0.49%
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	18	8.74%
Insuficiencia respiratoria	4	1.94%
Neumotórax	2	0.97%
Fibrosis pulmonar	2	0.97%
Enfermedad pulmonar intersticial	2	0.97%
Bronquiolitis obliterante	1	0.49%
Hemoptisis	1	0.49%
Masa pulmonar	1	0.49%
Derrame pleural	1	0.49%
Panbronquiolitis difusa	1	0.49%
Embolia pulmonar	1	0.49%
Insuficiencia respiratoria aguda	1	0.49%
Neumonitis	1	0.49%
Trastornos del sistema nervioso	9	4.37%
Hemorragia cerebral	2	0.97%
Ictus isquémico	1	0.49%
Ictus hemorrágico	1	0.49%
Accidente cerebrovascular	1	0.49%
Hemorragia subaracnoidea	1	0.49%
Alteración neurodegenerativa	1	0.49%
Hemorragia intracraneal	1	0.49%
Encefalopatía anóxica	1	0.49%
Trastornos gastrointestinales	8	3.88%
Perforación rectal	1	0.49%
Peritonitis	1	0.49%
Perforación diverticular	1	0.49%
Obstrucción intestinal	1	0.49%

Hemorragia gastrointestinal alta	1	0.49%
Hemorragia intra-abdominal	1	0.49%
Isquemia intestinal	1	0.49%
Perforación duodenal	1	0.49%
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéutica	5	2.43%
Complicación de una intervención	3	1.46%
Fractura del cuello del fémur	1	0.49%
Hematoma subdural	1	0.49%
Trastornos renales y urinarios	3	1.46%
Insuficiencia renal aguda	1	0.49%
Nefrosclerosis	1	0.49%
Amiloidosis renal	1	0.49%
Trastornos hepatobiliares	3	1.46%
Cirrosis alcohólica	1	0.49%
Hepatitis tóxica	1	0.49%
Colecistitis aguda	1	0.49%
Trastornos vasculares	2	0.97%
Isquemia periférica	1	0.49%
Ruptura de aneurisma aórtico	1	0.49%
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	1	0.49%
Toxicidad de médula ósea	1	0.49%
Trastornos psiquiátricos	1	0.49%
Suicidio consumado	1	0.49%
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	1	0.49%
Deshidratación	1	0.49%
Trastornos del sistema inmunológico	1	0.49%
Shock anafiláctico	1	0.49%
Total	206	

Madrid, Enero 2012.

Unidad de Investigación de la Sociedad Española de Reumatología.