



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

(Fase II)

INFORME DICIEMBRE 2013

Contenido

| | |
|---|----|
| Contenido | 2 |
| Descripción del registro con todos los tratamientos biológicos | 3 |
| Tabla 1.- Características de los pacientes incluidos en BIOBADASER 2.0. | 3 |
| Tabla 2.- Descriptivo 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.- Densidad de incidencia de los acontecimientos adversos. | 8 |
| Tabla 7.- Densidad de incidencia de los acontecimientos adversos graves. | 9 |
| ANEXO | 10 |
| Tabla I.- Frecuencia detallada de los acontecimientos adversos mortales | 10 |

Descripción del registro con todos los tratamientos biológicos

La descarga de datos de BIOBADASER 2.0 se realizó el 16 de diciembre de 2013. El proyecto cuenta con la participación de 14 centros (durante el año 2010 el Hospital la Fé de Valencia y a primeros del 2013 el Hospital de la Princesa y Hospital 12 de Octubre de Madrid, se desvinculan del mismo por sobrecarga de trabajo). En la actualidad se han registrado 6.891 pacientes, los cuales han recibido un total de 23.462 ciclos de tratamientos. En la **tabla 1** se muestra la descripción de los pacientes.

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

| Todos los biológicos | | | |
|--|---------------|--|----------|
| Número de pacientes (%) | | 6.891 | |
| Mujer (%) | | 4.279 (62,1) | |
| Edad media actual (DE) | | 56,3 (15,6) | |
| Edad media al inicio del tratamiento (DE) | | 49,6 (15,2) | |
| Duración mediana (P ₅₀) de la enfermedad al inicio del tratamiento [P ₂₅ -P ₇₅] | | 8,9 [4,0-15,9] | |
| Diagnósticos | n (%) | | n (%) |
| Artritis Reumatoide | 3.516 (51,0) | EA juvenil | 20 (0,3) |
| Espondilitis Anquilosante | 1.120 (16,2) | Polimiositis / Dermatomiositis | 17 (0,2) |
| Artritis o Spa Psoriasica | 1.106 (16,0) | Espondiloartropatía Juvenil Indiferenciada | 17 (0,2) |
| Espondiloartropatia Indiferenciada | 286 (4,1) | Artritis Reactiva | 15 (0,2) |
| Artritis Idiopática Juvenil | 266 (3,9) | Síndrome Sapho | 15 (0,2) |
| Artritis Enteropática | 132 (1,9) | Policondritis Recidivante | 10 (0,1) |
| Lupus Eritematoso Sistémico | 57 (0,8) | Esclerodermia | 9 (0,1) |
| Enfermedad de Behcet | 45(0,6) | Psoriasis | 9 (0,1) |
| Poliartritis Cronica Seronegativa | 44 (0,6) | Sarcoidosis | 8 (0,1) |
| Overlap | 42 (0,6) | Pioderma Gangrenoso | 2 (0,0) |
| Oligoartritis Cronica Seronegativa | 37 (0,5) | Enfermedad de Muckle-Wells | 2 (0,0) |
| Uveitis sin Enfermedad Reumática | 36 (0,5) | Síndrome de Felty | 1 (0,0) |
| Vasculitis | 26 (0,4) | Epidermiolisis Bullosa | 1 (0,0) |
| Ssjögren 1º | 25 (0,4) | Hidrosadenitis Recidivante | 1 (0,0) |
| Enfermedad de Still | 25 (0,4) | Síndrome CINCA | 1 (0,0) |
| Total | 6.891 (100,0) | | |

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

El registro está compuesto principalmente por mujeres de mediana edad y con una mediana de evolución de la enfermedad de 8,9 años y un rango intercuartílico de 11,9 años, antes de comenzar el tratamiento con biológicos. El diagnóstico más frecuente es el de artritis reumatoide (51,0%), seguido de espondilitis anquilosante (16,2%) y artritis psoriásica (16,0%).

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 57,8 % (13.559) corresponden a biológicos que han sido utilizados como primera opción.

Tabla 2.- Descriptivo de los tratamientos.

| Fármaco | Biológico de primera opción n (%) | Biológico de 2ª opción o posterior n (%) | Todos n (%) |
|------------------------------|--------------------------------------|---|----------------|
| Etanercept | 3.674 (27,1) | 2.789 (28,2) | 6.463 (27,5) |
| Infliximab | 6.180 (45,6) | 1.099 (11,1) | 7.279 (31,0) |
| Adalimumab | 2.863 (21,1) | 2.101 (21,2) | 4.964 (21,2) |
| Rituximab* | 283 (2,1) | 2.290 (23,1) | 2.573 (11,0) |
| Tocilizumab | 315 (2,3) | 686 (6,9) | 1001 (4,3) |
| Abatacept | 109 (0,8) | 543 (5,5) | 652 (2,8) |
| Golimumab | 61 (0,4) | 239 (2,4) | 300 (1,3) |
| Anakinra | 42 (0,3) | 81 (0,8) | 123 (0,5) |
| Certolizumab | 32 (0,2) | 60 (0,6) | 92 (0,4) |
| Canakinumab | 0 (0,0) | 10 (0,1) | 10 (0,0) |
| Ocrelizumab | 0 (0,0) | 4 (0,0) | 4 (0,0) |
| Belimumab | 0 (0,0) | 1 (0,0) | 1 (0,0) |
| Ciclos de Tratamientos | 13.559 (100,0) | 9.903 (100,0) | 23.462 (100,0) |
| Motivos de suspensión | n (%) | n (%) | n (%) |
| Acontecimiento Adverso | 3.257 (42,2) | 1.880 (28,2) | 5.137 (35,7) |
| Ineficacia o Pérdida | 2.557 (33,1) | 1.912 (28,7) | 4.469 (31,1) |
| Otros [#] | 989 (12,8) | 2.461 (36,9) | 3.449 (24,0) |
| Remisión | 365 (4,7) | 76 (1,1) | 441 (3,1) |
| Pérdida de Paciente | 305 (3,9) | 132 (2,0) | 437 (3,0) |
| Embarazo o Deseo Gestacional | 210 (2,7) | 110 (1,6) | 320 (2,2) |
| Desconocido | 33 (0,4) | 93 (1,4) | 126 (0,9) |
| Total suspensiones | 7.715 (100,0) | 6.664 (100,0) | 14.379 (100,0) |

*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 (45,6%) y etanercept (27,1%). Como segunda opción y posteriores el más empleado vuelve a ser el etanercept (28,2%) seguido de rituximab (23,1%), y adalimumab (21,2%). 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 y Golimumab aumentan su porcentaje de uso.

En cuanto a los motivos de suspensión del tratamiento, con biológico de primera opción, la presencia de acontecimientos adversos es la causa más frecuente con un 42,2%, seguida de la ineficacia o pérdida de eficacia (33,1%). En segundos o posteriores tratamientos, sin tener en cuenta los que hacen referencia a fin de ciclo de rituximab (otros), es la ineficacia o pérdida (28,7%) y presencia de acontecimientos adversos (28,2%).

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 final de un ciclo sin problemas.

La frecuencia y el porcentaje de los diferentes acontecimientos adversos registrados por grandes grupos de órganos y sistemas (meddra), queda reflejado en la **tabla 3**. Los más frecuentes son las infecciones e infestaciones, que suponen el 35,6% de todos los acontecimientos adversos registrados, seguido de los trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración con un 7,4%.

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

| Acontecimientos adversos (AA) | n | % del total de AA |
|--|-------|-------------------|
| Infecciones e infestaciones | 5.879 | 35,6 |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | 1.227 | 7,4 |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | 1.080 | 6,5 |
| Exploraciones complementarias | 794 | 4,8 |
| Trastornos gastrointestinales | 751 | 4,5 |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | 696 | 4,2 |
| Trastornos del sistema nervioso | 650 | 3,9 |
| Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos | 571 | 3,5 |
| Procedimientos médicos y quirúrgicos | 528 | 3,2 |
| Trastornos oculares | 492 | 3,0 |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | 474 | 2,9 |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | 417 | 2,5 |
| Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos) | 415 | 2,5 |
| Trastornos vasculares | 399 | 2,4 |
| Trastornos cardiacos | 379 | 2,3 |
| Trastornos renales y urinarios | 359 | 2,2 |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | 314 | 1,9 |
| Trastornos psiquiátricos | 243 | 1,5 |
| Trastornos hepatobiliares | 232 | 1,4 |
| Trastornos del aparato reproductor y de la mama | 160 | 1,0 |
| Trastornos del oído y del laberinto | 100 | 0,6 |
| Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales | 92 | 0,6 |
| Trastornos endocrinos | 89 | 0,5 |
| Trastornos del sistema inmunológico | 63 | 0,4 |

| Acontecimientos adversos (AA) | n | % del total de AA |
|---|--------|-------------------|
| Trastornos congénitos, familiares y genéticos | 57 | 0,3 |
| Circunstancias sociales | 29 | 0,2 |
| Total | 16.490 | 100,0 |

Al considerar la gravedad de los acontecimientos adversos registrados, un 81,9% (13.501) han sido considerados como acontecimientos “no graves”, un 17,0% (2.799) se han notificado como “graves” y el 1,1% (190) 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 las neoplasias y los trastornos cardiacos.

Tabla 4.- Frecuencia de los acontecimientos adversos graves.

| Acontecimientos adversos (AA) | n | % del total de AA |
|--|-----|-------------------|
| Infecciones e infestaciones | 937 | 33,5 |
| Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos) | 224 | 7,9 |
| Trastornos cardiacos | 218 | 7,8 |
| Procedimientos médicos y quirúrgicos | 184 | 6,76 |
| Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos | 156 | 5,5 |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | 142 | 5,1 |
| Trastornos del sistema nervioso | 138 | 5,0 |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | 130 | 4,6 |
| Trastornos gastrointestinales | 112 | 4,0 |
| Trastornos renales y urinarios | 75 | 2,7 |
| Trastornos vasculares | 73 | 2,6 |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | 63 | 2,2 |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | 55 | 2,0 |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | 52 | 1,9 |
| Trastornos oculares | 42 | 1,5 |
| Trastornos hepatobiliares | 40 | 1,4 |
| Trastornos psiquiátricos | 31 | 1,1 |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | 28 | 1,0 |
| Trastornos del sistema inmunológico | 25 | 0,9 |
| Exploraciones complementarias | 23 | 0,8 |
| Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales | 20 | 0,7 |
| Trastornos del aparato reproductor y de la mama | 12 | 0,4 |
| Trastornos endocrinos | 7 | 0,2 |
| Trastornos congénitos, familiares y genéticos | 5 | 0,2 |
| Circunstancias sociales | 4 | 0,1 |
| Trastornos del oído y del laberinto | 3 | 0,1 |

| | | |
|-------|-------|-------|
| Total | 2.799 | 100,0 |
|-------|-------|-------|

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 (30,3%), especialmente la neumonía (2,9%) y la sepsis (3,4%). Las neoplasias, con un 25,5% de frecuencia, son el segundo gran grupo de causas mortales, seguidas de los trastornos cardiacos (13,0%) y trastornos generales (11,5%).

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. En el anexo, se muestra una tabla con las muertes comunicadas en BIOBADASER 2.0.

Tabla 5.- Frecuencia de los acontecimientos adversos mortales.

| Acontecimientos adversos mortales | n | % del total de AA |
|--|-----|-------------------|
| Infecciones e infestaciones | 63 | 30,3 |
| Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos) | 53 | 25,5 |
| Trastornos cardiacos | 27 | 13,0 |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | 24 | 11,5 |
| Trastornos del sistema nervioso | 11 | 5,3 |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | 11 | 5,3 |
| Trastornos gastrointestinales | 7 | 3,4 |
| Trastornos vasculares | 2 | 1,0 |
| Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos | 2 | 1,0 |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | 2 | 1,0 |
| Trastornos hepatobiliares | 2 | 1,0 |
| Procedimientos médicos y quirúrgicos | 1 | 0,5 |
| Trastornos renales y urinarios | 1 | 0,5 |
| Trastornos del sistema inmunológico | 1 | 0,5 |
| Trastornos psiquiátricos | 1 | 0,5 |
| Total* | 208 | 100,0 |

*En total 190 pacientes han fallecido, pero algunos pacientes presentan más de un acontecimiento adverso mortal.

En la **tabla 6** se presenta la densidad de incidencia de todos los acontecimientos adversos, organizados por grandes grupos de órganos y sistemas. La densidad de incidencia total es de 412,3 (406,1-418,7) eventos adversos por cada 1.000 pacientes-año, siendo la tasa de incidencia de acontecimientos adversos graves 70,0 (67,4-72,6) y de 4,7 (4,1-5,5) la tasa de acontecimientos adversos mortales por cada 1.000 pacientes-año.

Tabla 6.- Densidad de incidencia de los acontecimientos adversos.

| Incidencias (IC _{95%}) x1.000 pacientes-año | Biológico de 1ª opción | Biológico de 2ª opción o posterior | Total |
|--|------------------------|------------------------------------|---------------------|
| Total acontecimientos adversos | 464,5 (455,7-473,4) | 447,1 (435,7-458,4) | 412,3 (406,1-418,7) |
| Graves | 76,2 (72,7-79,9) | 80,5 (75,7-85,5) | 70,0 (67,4-72,6) |
| Mortales | 5,2 (4,3-6,2) | 5,4 (4,2-6,8) | 4,7 (4,1-5,5) |
| Por clase sistémica orgánica | | | |
| Infecciones e infestaciones | 167,5 (162,2-172,9) | 156,1 (149,4-163,0) | 147,0 (143,3-150,8) |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | 35,4 (33,0-38,0) | 32,0 (28,7-34,9) | 30,7 (29,0-32,4) |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | 30,9 (28,7-33,3) | 28,4 (25,6-31,5) | 27,0 (25,4-28,6) |
| Trastornos gastrointestinales | 23,7 (21,8-25,8) | 19,1 (16,8-21,6) | 19,8 (18,5-21,3) |
| Trastornos del sistema nervioso | 19,7 (17,9-21,6) | 22,8 (20,3-25,6) | 18,8 (17,5-20,2) |
| Exploraciones complementarias | 19,2 (17,5-21,1) | 19,5 (17,2-22,0) | 17,4 (16,1-18,7) |
| Trastornos cardiacos | 18,1 (16,4-19,9) | 18,0 (15,8-20,5) | 16,2 (15,0-17,5) |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | 15,1 (13,6-16,8) | 17,1 (14,9-19,5) | 14,3 (13,1-15,5) |
| Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos) | 13,9 (12,4-15,5) | 16,0 (13,9-18,4) | 13,2 (12,1-14,4) |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | 13,3 (11,9-14,9) | 14,3 (12,3-16,5) | 12,3 (11,2-13,4) |
| Trastornos vasculares | 12,3 (10,9-13,9) | 14,6 (12,6-16,8) | 11,8 (10,8-12,9) |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | 10,5 (9,2-11,9) | 13,5 (11,6-15,7) | 10,4 (9,4-11,5) |
| Procedimientos médicos y quirúrgicos | 14,3 (12,8-15,9) | 6,6 (5,3-8,2) | 10,4 (9,4-11,4) |
| Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos | 12,3 (10,9-13,8) | 9,0 (7,5-10,8) | 10,0 (9,0-11,0) |
| Trastornos oculares | 10,6 (9,3-12,1) | 10,3 (8,6-12,2) | 9,5 (8,5-10,5) |
| Trastornos renales y urinarios | 9,8 (8,6-11,2) | 14,6 (12,6-16,8) | 11,8 (10,8-13,0) |
| Trastornos hepatobiliares | 8,7 (7,5-10,0) | 8,8 (7,2-10,5) | 7,8 (7,0-8,7) |
| Trastornos psiquiátricos | 6,5 (5,5-7,7) | 7,1 (5,7-8,7) | 6,1 (5,3-6,9) |
| Trastornos del aparato reproductor y de la mama | 5,9 (5,0-7,0) | 7,3 (6,0-9,0) | 5,8 (5,1-6,6) |
| Trastornos del sistema inmunológico | 4,7 (3,9-5,7) | 3,9 (2,9-5,1) | 4,0 (3,4-4,7) |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | 2,7 (2,1-3,5) | 2,8 (2,0-3,9) | 2,5 (2,0-3,0) |
| Trastornos endocrinos | 2,3 (1,7-3,0) | 3,0 (2,1-4,0) | 2,3 (1,8-2,8) |
| Trastornos del oído y del laberinto | 2,5 (1,9-3,2) | 2,4 (1,7-3,4) | 2,2 (1,8-2,7) |
| Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales | 1,5 (1,0-2,0) | 2,2 (1,5-3,2) | 1,6 (1,2-2,0) |
| Trastornos congénitos, familiares y genéticos | 1,7 (1,2-2,3) | 1,4 (0,8-2,2) | 1,4 (1,1-1,8) |
| Circunstancias sociales | 0,9 (0,6-1,4) | 0,6 (0,3-1,2) | 0,7 (0,5-1,0) |

La incidencia de aquellos acontecimientos adversos que los investigadores han considerado como graves, aparecen reflejados en la **tabla 7**. Las infecciones e infestaciones graves presentan una tasa de incidencia de 23,4 (21,9-25,0) eventos adversos graves por cada 1.000 pacientes-año. Los trastornos cardiacos ocurren en 5,4 (4,9-6,4) de cada 1.000 pacientes-año y la tasa de incidencia de las neoplasias es de 5,6 (4,9-6,4) por cada 1.000 pacientes-año.

Tabla 7.- Densidad de incidencia de los acontecimientos adversos graves.

| Incidencias (IC_{95%}) x1.000 pacientes-año | Biológico de 1ª opción | Biológico de 2ª opción o posterior | Total |
|--|-------------------------------|---|------------------|
| Infecciones e infestaciones | 25,7 (23,6-27,8) | 26,7 (23,9-29,6) | 23,4 (21,9-25,0) |
| Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos) | 7,6 (6,5-8,8) | 3,7 (2,8-4,9) | 5,6 (4,9-6,4) |
| Trastornos cardiacos | 6,2 (5,3-7,3) | 5,7 (4,4-7,1) | 5,4 (4,7-6,2) |
| Procedimientos médicos y quirúrgicos | 4,8 (4,0-5,8) | 5,6 (4,4-7,0) | 4,6 (4,0-5,3) |
| Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos | 4,1 (3,3-5,0) | 4,7 (3,6-6,1) | 3,9 (3,3-4,6) |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | 3,4 (2,7-4,2) | 4,9 (3,8-6,2) | 3,5 (3,0-4,2) |
| Trastornos del sistema nervioso | 3,6 (2,8-4,4) | 4,3 (3,2-5,6) | 3,4 (2,9-4,1) |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | 3,1 (2,4-3,9) | 4,6 (3,5-5,9) | 3,2 (2,7-3,9) |
| Trastornos gastrointestinales | 2,7 (2,1-3,5) | 3,7 (2,8-4,9) | 2,8 (2,3-3,4) |
| Trastornos renales y urinarios | 2,1 (1,6-2,8) | 2,0 (1,3-2,9) | 1,9 (1,5-2,3) |
| Trastornos vasculares | 2,3 (1,7-3,0) | 1,6 (1,0-2,4) | 1,8 (1,4-2,3) |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | 1,5 (1,1-2,1) | 2,1 (1,4-3,1) | 1,6 (1,2-2,0) |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | 1,0 (0,7-1,6) | 2,4 (1,6-3,4) | 1,4 (1,0-1,8) |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | 1,1 (0,7-1,7) | 2,0 (1,3-2,9) | 1,3 (1,0-1,7) |
| Trastornos oculares | 0,8 (0,5-1,2) | 1,8 (1,2-2,7) | 1,0 (0,8-1,4) |
| Trastornos hepatobiliares | 1,0 (0,6-1,5) | 1,3 (0,8-2,1) | 1,0 (0,7-1,4) |
| Trastornos psiquiátricos | 0,8 (0,5-1,3) | 0,9 (0,5-1,6) | 0,8 (0,5-1,1) |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | 0,8 (0,5-1,2) | 0,8 (0,4-1,4) | 0,7 (0,5-1,0) |
| Trastornos del sistema inmunológico | 0,5 (0,3-0,9) | 1,0 (0,5-1,7) | 0,6 (0,4-0,9) |
| Exploraciones complementarias | 0,7 (0,4-1,1) | 0,5 (0,2-1,1) | 0,6 (0,4-0,9) |
| Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales | 0,5 (0,2-0,9) | 0,7 (0,3-1,3) | 0,5 (0,3-0,8) |
| Trastornos del aparato reproductor y de la mama | 0,3 (0,1-0,7) | 0,3 (0,1-0,8) | 0,3 (0,1-0,5) |
| Trastornos endocrinos | 0,2 (0,1-0,5) | 0,1 (0,0-0,5) | 0,2 (0,1-0,4) |
| Trastornos congénitos, familiares y genéticos | 0,1 (0,0-0,3) | 0,2 (0,0-0,7) | 0,1 (0,0-0,3) |
| Circunstancias sociales | 0,1 (0,0-0,3) | 0,1 (0,0-0,5) | 0,1 (0,0-0,3) |
| Trastornos del oído y del laberinto | 0,1 (0,0-0,3) | 0,1 (0,0-0,4) | 0,1 (0,0-0,2) |

ANEXO

Tabla I.- Frecuencia detallada de los acontecimientos adversos mortales

| Acontecimientos adversos mortales | n | % del total de AA |
|--|-----------|-------------------|
| Infecciones e infestaciones | 63 | 30,3 |
| Sepsis | 7 | 3,4 |
| Neumonía | 6 | 2,9 |
| Shock séptico | 4 | 1,9 |
| Infección del tracto respiratorio inferior | 3 | 1,5 |
| Tuberculosis diseminada | 3 | 1,5 |
| Sepsis estafilocócica | 3 | 1,5 |
| Tuberculosis pulmonar | 2 | 1,0 |
| Infección peritoneal | 2 | 1,0 |
| Infección del tracto respiratorio superior | 2 | 1,0 |
| Endocarditis estafilocócica | 2 | 1,0 |
| Tuberculosis de ganglios linfáticos | 1 | 0,5 |
| Sepsis por escherichia coli | 1 | 0,5 |
| Pielonefritis bacteriana | 1 | 0,5 |
| Peritonitis bacteriana | 1 | 0,5 |
| Neumonía por mycoplasma pneumoniae | 1 | 0,5 |
| Neumonía lobar | 1 | 0,5 |
| Neumonía por escherichia coli | 1 | 0,5 |
| Infección pulmonar | 1 | 0,5 |
| Infección por escherichia coli | 1 | 0,5 |
| Infección por citomegalovirus | 1 | 0,5 |
| Infección por acinetobacter | 1 | 0,5 |
| Infección estafilocócica de una herida | 1 | 0,5 |
| Infección enterocócica | 1 | 0,5 |
| Infección del tracto urinario por pseudomona | 1 | 0,5 |
| Infección de tejidos blandos | 1 | 0,5 |
| Infección | 1 | 0,5 |
| Herpes simple visceral | 1 | 0,5 |
| Gastroenteritis por clostridium | 1 | 0,5 |
| Espondilitis infecciosa | 1 | 0,5 |
| Endocarditis bacteriana | 1 | 0,5 |
| Diverticulitis | 1 | 0,5 |
| Candidiasis vaginal | 1 | 0,5 |
| Aspergilosis broncopulmonar | 1 | 0,5 |

| Acontecimientos adversos mortales | n | % del total de AA |
|---|-----------|-------------------|
| Aspergilosis | 1 | 0,5 |
| Artritis séptica estafilocócica | 1 | 0,5 |
| Absceso hepático | 1 | 0,5 |
| Absceso cerebral | 1 | 0,5 |
| Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (inclusión quistes y pólipos) | 53 | 25,5 |
| Metástasis en hueso | 4 | 1,9 |
| Carcinoma pancreático | 3 | 1,4 |
| Cáncer de próstata | 3 | 1,4 |
| Cáncer de pulmón de células adenoescamosas | 3 | 1,4 |
| Carcinoma de pulmón de células escamosas, estadio no especificado | 2 | 1,0 |
| Cáncer de mama | 2 | 1,0 |
| Cáncer de pulmón metastásico | 2 | 1,0 |
| Cáncer gástrico, estadio IV sin metástasis | 2 | 1,0 |
| Cáncer metastásico colorrectal | 2 | 1,0 |
| Enfermedad de Hodgkin tipo esclerosis | 2 | 1,0 |
| Metástasis en la cavidad abdominal | 2 | 1,0 |
| Metástasis en pulmón | 2 | 1,0 |
| Neoplasia maligna en pulmón | 2 | 1,0 |
| Neoplasia rectal | 2 | 1,0 |
| Adenocarcinoma de páncreas | 1 | 0,5 |
| Carcinoma esofágico | 1 | 0,5 |
| Carcinoma neuroendocrino maligno | 1 | 0,5 |
| Carcinoma pancreático metastásico | 1 | 0,5 |
| Carcinoma pancreático no resecable | 1 | 0,5 |
| Cáncer colorrectal, estadio II | 1 | 0,5 |
| Cáncer de colon metastásico | 1 | 0,5 |
| Cáncer de conductos biliares, no resecable | 1 | 0,5 |
| Cáncer de mama, estadio IV | 1 | 0,5 |
| Cáncer de pulmón de células adenoescamosas, estadio IV | 1 | 0,0 |
| Cáncer de trompa de Falopio metastásico | 1 | 5,0 |
| Cáncer mamario metastásico | 1 | 0,5 |
| Leucemia mielógena aguda | 1 | 0,5 |
| Linfoma de células B | 1 | 0,5 |
| Metástasis hepáticas | 1 | 0,5 |
| Micosis fungoide, estadio IV | 1 | 0,5 |
| Mieloma múltiple | 1 | 0,5 |
| Neoplasia maligna de la órbita | 1 | 0,5 |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | 24 | 11,5 |
| Muerte | 20 | 9,7 |

| Acontecimientos adversos mortales | n | % del total de AA |
|--|-----------|-------------------|
| Muerte repentina | 2 | 1,0 |
| Empeoramiento de la enfermedad | 1 | 0,5 |
| Muerte cardiaca súbita | 1 | 0,5 |
| Trastornos cardiacos | 27 | 13,0 |
| Infarto agudo de miocardio | 8 | 3,9 |
| Insuficiencia cardiaca congestiva | 3 | 1,5 |
| Insuficiencia cardiopulmonar | 3 | 1,5 |
| Parada cardiaca | 3 | 1,0 |
| Insuficiencia cardiaca crónica | 2 | 1,0 |
| Cor pulmonale agudo | 1 | 0,5 |
| Disociación electromecánica | 1 | 0,5 |
| Fallo cardiaco | 1 | 0,5 |
| Fibrilación ventricular | 1 | 0,5 |
| Infarto de miocardio | 1 | 0,5 |
| Isquemia de miocardio | 1 | 0,5 |
| Parada cardiorrespiratoria | 1 | 0,5 |
| Pericarditis | 1 | 0,5 |
| Trastornos del sistema nervioso | 11 | 5,3 |
| Ictus isquémico | 2 | 1,0 |
| Accidente cerebrovascular | 1 | 0,5 |
| Alteración neurodegenerativa | 1 | 0,5 |
| Encefalopatía anóxica | 1 | 0,5 |
| Esclerosis lateral amiotrófica | 1 | 0,5 |
| Hematoma cerebral | 1 | 0,5 |
| Hemorragia cerebral | 1 | 0,5 |
| Hemorragia intracraneal | 1 | 0,5 |
| Ictus hemorrágico | 1 | 0,5 |
| Infarto lacunar | 1 | 0,5 |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | 11 | 5,3 |
| Insuficiencia respiratoria | 2 | 1,0 |
| Bronquiolitis obliterante | 1 | 0,5 |
| Derrame pleural | 1 | 0,5 |
| Embolia pulmonar | 1 | 0,5 |
| Enfermedad pulmonar intersticial | 1 | 0,5 |
| Fibrosis pulmonar | 1 | 0,5 |
| Insuficiencia respiratoria aguda | 1 | 0,5 |
| Masa pulmonar | 1 | 0,5 |
| Neumotórax | 1 | 0,5 |
| Panbronquiolitis difusa | 1 | 0,5 |

| Acontecimientos adversos mortales | n | % del total de AA |
|---|------------|-------------------|
| Trastornos gastrointestinales | 7 | 3,4 |
| Hemorragia de varices esofágicas | 1 | 0,5 |
| Hemorragia digestiva baja | 1 | 0,5 |
| Hemorragia gastrointestinal alta | 1 | 0,5 |
| Isquemia intestinal | 1 | 0,5 |
| Obstrucción intestinal | 1 | 0,5 |
| Pancreatitis aguda | 1 | 0,5 |
| Perforación duodenal | 1 | 0,5 |
| Procedimientos médico quirúrgicos | 1 | 0,5 |
| Activación de macrófagos | 1 | 0,5 |
| Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos | 2 | 1,0 |
| Complicaciones de una intervención | 1 | 0,5 |
| Hematoma subdural | 1 | 0,5 |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | 2 | 1,0 |
| Alteración de médula ósea | 1 | 0,5 |
| Toxicidad de médula ósea | 1 | 0,5 |
| Trastornos hepato biliares | 2 | 1,0 |
| Cirrosis alcohólica | 1 | 0,5 |
| Hepatitis tóxica | 1 | 0,5 |
| Trastornos renales y urinarios | 1 | 0,5 |
| Amiloidosis renal | 1 | 0,5 |
| Trastornos vasculares | 2 | 1,0 |
| Aneurisma aórtico | 1 | 0,5 |
| Ruptura de aneurisma aórtico | 1 | 0,5 |
| Trastornos del sistema inmunológico | 1 | 0,5 |
| Amiloidosis primaria | 1 | 0,5 |
| Trastornos psiquiátricos | 1 | 0,5 |
| Suicidio consumado | 1 | 0,5 |
| Total | 208 | 100,0 |

Madrid, Diciembre 2013

Unidad de Investigación de la Sociedad Española de Reumatología.