



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

(Fase III)

INFORME DICIEMBRE 2018

Contenido

Contenido	2
Estado y situación de BIOBADASER Fase III	3
Novedades 2018 de la Fase III de BIOBADASER	5
Nuevos tratamientos incluidos durante el año 2018 en BIOBADASER	5
Centros participantes	6
Listado de investigadores participantes en BIOBADASER fase III.....	8
Monitorización	9
Farmacovigilancia: Notificación acontecimientos adversos graves	19
Otros.....	20
Noticias	20
Descripción del registro con todos los tratamientos biológicos	22
Tabla 3.- Características de los pacientes incluidos en BIOBADASER 3.0.	22
Tabla 4.- Descriptivo de los tratamientos.....	23
Tabla 5.- Frecuencia de todos los acontecimientos adversos por grupos.....	25
Tabla 6.- Frecuencia de los acontecimientos adversos graves.	26
Tabla 7.- Densidad de incidencia de los acontecimientos adversos.	28
Tabla 8.- Densidad de incidencia de los acontecimientos adversos graves.	30
Tabla 9.- Descriptivo de índices de actividad.....	31
ANEXO	32
Tabla I.- Frecuencia detallada de los acontecimientos adversos por SOC comunicados a BIOBADASER Fase III.....	32
Tabla II.- Frecuencia detallada de los acontecimientos adversos graves	76
Tabla III.- Frecuencia detallada de los acontecimientos adversos mortales	92
Publicaciones en 2018 de BIOBADASER	94

Estado y situación de BIOBADASER Fase III

El año 2018 ha sido el tercero de la Fase III de BIOBADASER. Este año se ha caracterizado por un nuevo incremento en el número de centros participantes en el estudio. Debido a las posibilidades presupuestarias del estudio, el Comité Científico decidió abrir una convocatoria pública a todos los miembros de la Sociedad Española de Reumatología (SER), interesados en participar en el estudio. Esta convocatoria fue publicada en la web de la SER el día 19 de marzo de 2018. El Comité Científico de BIOBADASER valoró cada una de las solicitudes en base a la experiencia y capacidad de reclutamiento de cada una de las solicitudes presentadas. En total se seleccionaron seis nuevos centros (Complejo Hospitalario de Jaén, Hospital de Granollers, Hospital del Mar, Hospital de Burgos, Hospital Puerta de Hierro y Hospital Virgen de la Arrixaca) y se decidió reincorporar a dos hospitales que ya habían participado en el primer año de Fase III de BIOBADASER (Hospital Son Llatzer y Hospital de Basurto).

Así mismo este año se ha llevado a cabo una modificación en los criterios de selección de pacientes. Este cambio se ha recogido en una nueva versión del protocolo (**versión 10**) que fue aprobada en septiembre por el Comité Ético de Investigación del Hospital Clinic. Los criterios de selección quedan en la nueva versión del protocolo como sigue:

Se seleccionarán pacientes con cualquier enfermedad reumatológica siempre que cumplan con los siguientes criterios:

1. Pacientes con cualquier diagnóstico que comiencen tratamiento (o se encuentren en tratamiento) con terapia biológica o biosimilar en los centros participantes, a partir del inicio de la tercera fase.
2. se encuentren en tratamiento con terapias biológicas o lo hayan suspendido, por cualquier causa, siempre y cuando no haya transcurrido más de un año desde que tomaron por última vez el tratamiento y se disponga de todos los datos necesarios para el registro (del paciente, del tratamiento y de los acontecimientos adversos).
3. autoricen la recogida prospectiva de datos según fórmula indicada en consentimiento informado.

No es criterio de exclusión que el paciente esté incluido en un estudio previo, siempre y cuando el tratamiento utilizado por el paciente sea conocido.

Este año se han incorporado nuevos biosimilares y otras moléculas consideradas de interés al proyecto.

La comunicación con los centros ha consistido en el envío mensual de un boletín de seguimiento con información sobre el estado del proyecto y resolución de dudas frecuentes. Así mismo, se han llevado a cabo dos cortes de datos para analizar la situación de los seguimientos y la

comunicación de acontecimientos adversos por centro. Se ha programado una reunión de investigadores que se realizará a lo largo del mes de diciembre.

El investigador principal del estudio continúa siendo el Dr. Juan Jesús Gómez-Reino, y el Comité Científico del proyecto ha sufrido un cambio. La Dra. María Victoria Hernández (Hospital Clinic) ha abandonado el estudio y ha dejado de ser miembro del Comité Científico. El Dr. Juan Jesús Gómez Reino propuso como nuevo miembro del Comité al Dr. Manuel Pombo, médico reumatólogo del Hospital de Santiago. La composición actualizada del Comité Científico es la siguiente:

- Manuel Pombo, Hospital de Santiago.
- Javier Manero, Hospital Universitario Miguel Servet.
- Rosa Roselló, Hospital de San Jorge.
- César Hernández García, Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios.
- Dolores Montero Corominas, Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios.

El coordinador científico del proyecto sigue siendo Carlos Alberto Sánchez Piedra; Jesús Tomas Sánchez Costa se mantiene como monitor del estudio; y, Fernando Sánchez Alonso continúa como estadístico de BIOBADASER. Este año también ha participado en el proyecto, hasta noviembre, como monitora Cristina Oliva. A partir de noviembre se incorpora al equipo de monitores del proyecto Nuria Montero.

Por su parte la AEMPS ha mantenido su apoyo financiero y como promotor para BIOBADASER.

Los laboratorios que patrocinan BIOBADASER a diciembre de 2018 son Biogen, BMS, Celltrion, Janssen, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, Roche (hasta marzo de 2018) y Samsung Bioepis.

El estudio cuenta con el dictamen favorable del CEI de referencia del Hospital Clinic de Barcelona.

Novedades 2018 de la Fase III de BIOBADASER

Este año se ha decidido mantener la estructura del proyecto y del CRD electrónico. En septiembre de este año se ha modificado la restricción que impedía incluir pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide y que estuvieran en tratamiento con Enbrel, Humira o Remicade.

Este año se han continuado comunicando reacciones adversas graves a través de la nueva plataforma NotificaRAM.

Nuevos tratamientos incluidos durante el año 2018 en BIOBADASER

Se han incluido en el CRD del estudio los siguientes tratamientos entre el 1 de diciembre de 2017 y el 15 de noviembre de 2018:

- Kevzara.
- Rixathon.
- Riximyo.
- Taltz.

Centros participantes

El 1 de septiembre 2016 se realizó una descarga de la base de datos con la que se realizó una valoración del número de pacientes incluidos en cada centro. Con estos datos y los informes de la monitorización online se seleccionaron los 20 centros más reclutadores.

En diciembre 2016 se comunicó a cada centro si continuaban o no en el estudio mediante una carta a los investigadores. El número de centros activos en el estudio se mantuvo estable durante el año 2017.

Durante el año 2018, BIOBADASER ha contado con la participación de 20 centros activos hasta septiembre. A partir de este mes el número de centros en el estudio es de 28. El listado actualizado de centros participantes y activos a fecha 15 de noviembre de 2018 es el siguiente:

Centros participantes

CENTROS
Hospital Universitario Virgen Macarena
Hospital Clínico Universitario de Santiago
Hospital Universitario Miguel Servet
Hospital Clínic I Provincial
Hospital de Gran Canaria Dr. Negrín
Hospital General Carlos Haya
Hospital General San Jorge
Hospital General Universitario de Valencia
Hospital Universitario de La Princesa
Complejo Hospitalario Universitario de Granada
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau
Hospital General Universitario de Alicante
Hospital General Universitario de Elda
Hospital Universitario de Canarias
Hospital Universitario Príncipe de Asturias
Hospital Universitario Reina Sofía
Hospital Universitario Germans Trias i Pujol
Hospital Universitario Virgen del Rocío
Complejo Hospitalario Universitario A Coruña
Complejo Hospitalario de Salamanca
Complejo Hospitalario de Jaén
Hospital General de Granollers
Hospital del Mar
Hospital de Burgos
Hospital Son Llatzer

Hospital de Basurto
Hospital Puerta de Hierro
Hospital Virgen de la Arrixaca

Listado de investigadores participantes en BIOBADASER fase III

A continuación, se facilita un listado de los investigadores de los centros activos y que han participado en el BIOBADASER durante el 2018.

- Dolores Ruiz Montesinos, Silvia Ricca (Hospital Universitario Virgen Macarena).
- Manuel Pombo (Hospital Clínico Universitario de Santiago).
- Francisco Javier Manero, Chesús Beltrán, Jesús Marzo, Marta Medrano, Ángela Pecondón, Álvaro Lesta Arnan, Carlos Vázquez, Erardo Meriño Ibarra (Hospital Universitario Miguel Servet).
- Sebastián C. Rodríguez-García, Raimon Sanmartí (Hospital Clínic I Provincial).
- Carlos Rodríguez Lozano, Yanira Pérez Vera, Antonio Naranjo, Soledad Ojeda, Félix Francisco Hernández, Juan Carlos Quevedo, Celia Erausquin, Cristina Hernandez Santana y Íñigo Rúa (Hospital de Gran Canaria Dr. Negrín).
- Sara Manrique, Marta Rojas Gimenez, Antonio Fernández Nebro, Maria Victoria Irigoyen, Inmaculada Ureña (Hospital General Carlos Haya).
- Rosa Roselló Pardo, Blanca Garcia Magallón (Hospital General San Jorge).
- Cristina Campos, Javier Calvo, Isabel Balaguer Trull (Hospital General Universitario de Valencia).
- Ana Ortiz (Hospital Universitario de La Princesa).
- Rafael Cáliz Cáliz (Complejo Hospitalario Universitario de Granada).
- Cesar Díaz Torné, Ana Milena Millan Arciniegas, José María de Llobet (Hospital de la Santa Creu i Sant Pau).
- Paloma Vela, Rocío Caño, Silvia Gómez (Hospital General Universitario de Alicante).
- Raquel Martín Domenech, Francisca Sivera, Cristina Fernández Carballido, Carlos Pérez Barba (Hospital General Universitario de Elda).
- Sagrario Bustabad, Lorena Expósito (Hospital Universitario de Canarias).
- Eduardo Cuende Quintana, Melchor Alvarez de Mon, Ana Turrión, Laura Barrio, Cristina Bohorquez, Ana Sánchez Atrio, Ana Pérez Gómez, Atusa Morasat (Hospital Universitario Príncipe de Asturias).
- María del Carmen Castro Villegas, Eduardo Collantes, Montserrat Romero Gómez, Rafaela Ortega, Jerusalem Calvo, Pilar Font, Desiré Ruiz (Hospital Universitario Reina Sofía).
- Lourdes Mateo, Susana Holgado, Melania Martínez Morillo, Agueda Prior (Hospital Universitario Germans Trias i Pujol).

- Raúl Menor, Juan Povedano, Esteban Rubio (Hospital Universitario Virgen del Rocío).
- Jesús Carlos Fernández López, Mercedes Freire, Francisco Javier de Toro (Complejo Hospitalario Universitario A Coruña).
- Javier del Pino, Olga Martínez, Cristina Hidalgo, Alba Quesada Moreno, Carlos Montilla, Jose Hernández Madrid (Complejo Hospitalario de Salamanca).
- Carlos Rodríguez Escalera (Complejo Hospitalario de Jaén).
- Xavier Surís Armangué, Noemí Busquets, María Pascual Pastor (Hospital General de Granollers).
- Carolina Pérez García (Hospital del Mar).
- María Colazo Burlato, José Luis Alonso Valdivielso (Hospital de Burgos).
- Inmaculada Ros, Catalina Melia Mesquida (Hospital de Son Llatzer).
- Juan María Blanco Madrigal, María Luz García Vivar (Hospital Universitario de Basurto).
- José Campos Esteban (Hospital Puerta de Hierro).
- Manuel José Moreno Ramos, Lola Beteta Fernández (Hospital Virgen de la Arrixaca).

Monitorización

En la monitorización del 2018 ha participado los mismos 20 centros del año 2017 (9 centros de la fase 2 y 11 centros de nueva inclusión).

La monitorización del BIOBADASER este año se ha vuelto a dividir en dos procesos:

1. Monitorización insitu: De todos los centros activos.
2. Monitorización online: Pacientes incluidos desde septiembre 2017 hasta julio 2018.

A continuación, se detallan con mas detalles como se realizaron ambas monitorizaciones.

Monitorización online

Objetivos

Los objetivos de la monitorización online son:

- Revisar los datos de todos pacientes incluidos en cada centro en la plataforma en el periodo que va desde septiembre 2017 hasta julio 2018.
- Localizar los datos erróneos, contradictorios o problemáticos mediante la revisión de los datos recogidos en la plataforma. Con esta información se elabora un Excel donde se recogen las incidencias de cada centro para su posterior envío y resolución por parte de los investigadores.

- Reducir el número de datos sin responder (missing) en los pacientes, solicitando información a los investigadores.

Proceso de la monitorización online

Para la realización de la monitorización se establecen las siguientes medidas y plazos temporales:

- En la monitorización de este periodo se han revisado todos los pacientes que fueran nueva inclusión desde septiembre 2017 hasta la fecha de realización del volcado en julio 2018.
- También se revisaron los nuevos tratamientos y revisiones que se hayan incluido entre septiembre 2017 y julio 2018 en pacientes que hubiesen sido incluidos anteriormente.
- Se revisan todos los acontecimientos adversos (AA) incluidos en el periodo septiembre 2017-julio 2018.
- Durante el mes de junio se realiza una revisión de los archivos de sintaxis de SPSS para confirmar las incidencias que se van a solicitar o incluir alguna nueva que se haya podido detectar a lo largo del año. A continuación, se detallan un listado con los puntos de interés de la monitorización:
 - Pacientes que hayan sido nueva inclusión en el periodo de reclutamiento establecido (inicio de tratamiento a partir del 17 de diciembre 2013).
 - Los pacientes deben tener al menos un tratamiento biológico.
 - La recogida de AA y cumplimentación del algoritmo de Naranjo, incluidos en los acontecimientos no graves.
 - Realizar y cumplimentar visitas de seguimiento anual, de manera que los pacientes tengan una visita anual.
 - La recogida de índices de actividad en los pacientes con artritis reumatoide, artritis psoriasica, espondilitis anquilosante y lupus.
 - Cumplimentar índice de Charlson, las comorbilidades de los pacientes y las fechas de diagnóstico.
 - Recogida de datos de peso y talla en el momento de inclusión del paciente.
 - Inclusión del peso en las visitas de revisión anuales.
 - Revisar la correcta recogida de dosis y periodicidad de los tratamientos biológicos.

- Este año también se realizó un control para revisar la recogida de tratamientos concomitantes de los fármacos biológicos, especialmente con los Anti-TNF.
- Se han monitorizado online un total 701 pacientes de nueva inclusión.
- Se han monitorizado online un total de 3315 pacientes con nuevos tratamientos, revisiones y AA.
- Las incidencias de cada centro se recogieron en un archivo Excel que se enviaron a cada centro antes de 1 de septiembre para que las pudieran resolver y enviar las respuestas antes del 10 de octubre.

En este tercer año del BIOBADASER fase 3, la recogida de los datos y la calidad de los mismos ha mejorado, ya que se han enviado menor número de incidencias a los centros, pero siguen existiendo varios puntos sobre los que trabajar:

- **Datos sin responder o missing:** Este tipo de incidencia es recurrente en el BIOBADASER, ya que, en la recogida de factor reumatoide, antiCCP, ANA y HLA-B27 siguen apareciendo missing especialmente en las visitas de seguimiento o los nuevos tratamientos que se van incluyendo. El año pasado también había bastantes datos de comorbilidades y del índice de Charlson que no habían sido respondidos, pero este año ha disminuido este número de incidencias, aunque siguen apareciendo incidencias con respecto a la recogida de la fecha de diagnóstico de la comorbilidad.
- En cuanto a los **acontecimientos adversos:** con respecto al año pasado disminuyeron el número de AA que no tenían respondido la sección de tratamientos concomitantes. Si que se continúa haciendo un esfuerzo en exigir el algoritmo de naranjo cumplimentado para todos los AA, no solo los graves.
- **Índices de actividad (DAS28, BASDAI, SLEDAI):** Este año se han vuelto a enviar a los centros incidencias de pacientes en los que faltan índices de actividad al inicio del primer tratamiento y especialmente en las revisiones.
- **Talla y peso:** Entre las incidencias más prevalentes tenemos la falta de datos de peso y talla. Se ha pedido a los investigadores que hagan un esfuerzo en la recogida de estos datos tanto a la inclusión de los pacientes en el estudio como en las posteriores visitas.

Monitorización insitu

La monitorización insitu de este año se realizó en todos los centros activos (un total de 20). A continuación, se detallan los objetivos, duración y procesos:

Objetivos

Los objetivos de la monitorización insitu son los siguientes:

- Comprobar que se ha realizado la recogida de los consentimientos informados (CI) de todos los pacientes que han sido incluidos en la fase 3.
- Revisar los documentos fuente de los que los investigadores obtienen la información con la que se cumplimenta la plataforma del BIOBADASER y confirmar si hay discrepancias entre el documento fuente y la plataforma.
- Revisar los archivos de Investigador de cada centro para incorporar nuevos investigadores mediante la obtención del compromiso del investigador y firma de la Delegación de responsabilidades o actualizar en el archivo documentos que hayan sido modificados como el "Plan de monitorización insitu".

Duración de la Monitorización insitu

Este año la monitorización insitu comenzó la segunda semana de mayo y duró hasta la primera semana de julio.

Contacto con los centros y selección de pacientes para la monitorización

Este año se separaron los centros en grupos de 4 o 5 centros y se les facilitaban fechas en dos semanas, de manera que pudieran elegir días dentro de ese periodo establecido.

Una vez cerrada la fecha de la visita en cada centro, en función de las necesidades del centro y la disponibilidad de las historias se le enviaban entre 15 y 4 días antes un listado de con los códigos de los pacientes que se pretendían revisar. En el momento de enviar el listado de códigos se procede a cerrar el acceso a la plataforma del centro.

En la monitorización insitu del año 2017 se envió a cada centro 20 códigos de pacientes. Este año, al planter el nuevo proceso de monitorización insitu se redujo el número de pacientes que se iban a solicitar, ya que, debido al elevado número de datos recogidos, visitas de seguimiento que hay que revisar y dado que el monitor solo dispone de un día para hacer la visita no es factible revisar 20 pacientes. Por lo tanto y para facilitar la labor a los investigadores y que no tuvieran que solicitar y preparar tantas historias clínicas, imprimir documentos, analíticas, etc...se redujo el número de pacientes que se han enviado hasta un total de 15.

Para la selección de los pacientes se realiza una descarga de la base de datos de cada centro y se seleccionaron al azar un total de 15 pacientes.

Algunas consideraciones sobre la monitorización insitu:

- No se tendrían en cuenta incidencias que sucedieran en los tres meses anteriores al inicio monitorización insitu en ese centro. Se recogerían, pero no serían incidencias.
- Solo se revisarían pacientes y visitas que hayan sido incluidas a partir del 17 de diciembre de 2013.
- En la selección de los 15 pacientes que se iban a monitorizar se aplicaba un filtro, de manera que un 40% de los pacientes fueran pacientes con AR (6 pacientes) y el 60% restante con cualquier patología (9 pacientes). Este filtro pretendió ajustar el porcentaje del total de pacientes con artritis reumatoide que hay en BIOBADASER, (un 40% aproximadamente de los pacientes incluidos en la plataforma son artritis reumatoide).

Procedimiento monitorización insitu

- **Consentimiento informado:** Se solicitaba a cada investigador los 15 CI de los pacientes seleccionados.
- **Archivo del estudio:** Se revisará y actualizará el archivo del investigador en cada centro, confirmando que tuvieran toda la documentación del estudio y cuál era el equipo investigador mediante la firma de los compromisos que faltaran y la delegación de responsabilidades firmada.
- Revisión **sección de “Paciente”** del CRD:
 - En los pacientes de nueva inclusión se pondrá especial interés en monitorizar los datos clínicos como; índices de actividad y variables que se usan para calcularlo, la fecha de Dx, índice de Charlson y tratamientos biológicos anteriores.
 - En los pacientes los datos basales serán revisados, pero sin tanto detalle, excepto sección del índice de Charlson, ya que el resto de variables deberían ser anteriores al 17 de diciembre 2013 y por consiguiente no deberían haberse modificado.
 - Se revisarán los pacientes sin biológico previo (naïve) para confirmar que no han recibido terapia previa.
 - En caso de que los pacientes hayan fallecido, se hayan perdido o no continúen en seguimiento se pedirá que se cierren en la plataforma. En los casos de fallecimiento se deberá haber recogido el AA en la plataforma.

- Revisión **sección de “Tratamientos”** del CRD:
 - En los pacientes de nueva inclusión revisaremos con detalle la recogida de los índices de actividad en caso de que la patología del paciente lo requiera, que todos los tratamientos estén incluidos, se revisará los tratamientos concomitantes para evitar elevado número de pacientes en monoterapia con biológico.
 - En los cambios de tratamiento se revisará que estén incluidos los motivos de la finalización del tratamiento, tanto en el CRD como en Hª clínica, y en caso de AA que este haya sido recogido.
 - En los pacientes se revisará que estén incluidos todos los tratamientos que haya llevado el paciente desde el 17 de diciembre 2013, poniendo especial cuidado en los cambios de dosis (optimizaciones o intensificaciones del tratamiento) por si en el tratamiento activo del paciente en esta revisión se hubiese mantenido la dosis inicial y no se hubiera recogido la última modificación de dosis.
 - En pacientes de fase 2.0 también se insistirá en recoger tratamientos concomitantes.
 - En el caso de los tratamientos con Roactemra se intentará confirmar la correcta recogida de la dosis y periodicidad.
 - Se insistirá a todos los centros en la importancia de hacer las revisiones anuales.
- Revisión **sección de “Acontecimientos adversos”** del CRD:
 - Se hará hincapié en la recogida de todos los acontecimientos adversos que se hayan producido desde la inclusión del paciente en el estudio de manera que estén todos recogidos en el CRD, sin excepción.
 - En las finalizaciones de tratamiento por un acontecimiento adverso se vigilará que este recogido el AA que produjo la finalización del tratamiento.
 - En caso de AA se revisará si están recogidos posibles tratamientos concomitantes para tratar el AA.
 - Acontecimientos adversos graves tengan cumplimentado el algoritmo de Naranjo.

Definición de incidencias menores/mayores y desviaciones leves/graves de protocolo

Con el fin de poder valorar la calidad de los datos de cada centro después de la monitorización insitu a continuación, se definirán lo que será considerado desviación leve o grave del protocolo y que será una incidencia menor o mayor.

De cada centro obtendremos el porcentaje de incidencias leves y desviaciones menores y el porcentaje de incidencias graves y desviaciones mayores. Ambos se calcularán dividiendo el número de pacientes con alguna incidencia entre el número de pacientes monitorizados. En la

evaluación de la calidad de la monitorización se ha tenido en cuenta únicamente el porcentaje de incidencias. Mediante estos porcentajes podremos valorar la calidad de los datos de cada centro y luego se compara cada centro con la media de todos los centros.

Desviaciones menores:

- Una o dos historias sin localizar (Si es de algún paciente fallecido no se contará como desviación menor). Más de 3 historias podría considerarse como desviación grave.
- Falta firma de médico o paciente en consentimiento informado (una de las dos firmas).
- CI cumplimentado por el médico y no por el paciente.
- Ausencia de fecha del médico o del paciente en consentimiento informado (una de las dos fechas).

Incidencias leves:

- Comorbilidades no introducidas.
- Pruebas diagnósticas tuberculosis ausentes.
- Carencia de algún dato para calcular el índice de actividad.
- Errores tipográficos: Fecha de nacimiento mal indicada, fecha de diagnóstico, fecha de inicio y/o final de tratamiento o medicación errónea.
- Ausencia de medicación concomitante en acontecimientos adversos ya registrados.
- Acontecimiento adverso no grave no comunicado.

Desviaciones mayores:

- Paciente sin consentimiento informado firmado.
- Centro sin compromiso de investigador fechado y firmado. (*En la primera visita no se considerará grave, y en esta visita se solucionarán los compromisos que falten). En las siguientes visitas si hubiera incluido algún nuevo investigador y no existiera compromiso se considerará desviación mayor de protocolo.
- Ausencia de documento de delegación de responsabilidades. (*En la primera visita se cumplimentará). La no actualización del documento en sucesivas visitas se considerará grave)
- No tener un listado o método para la identificación de pacientes.
- La ausencia de algún documento principal del estudio (ver punto 4.2).

Incidencias graves:

- Inicio de tratamiento biológico no comunicado.
- Interrupción de tratamiento biológico no comunicado.

- Cambio de tratamiento biológico no comunicado.
- Paciente sin identificar. (Hay código de identificación, pero no se puede relacionar con ningún nombre y apellido)
- Acontecimiento adverso grave no comunicado.
- Acontecimiento adverso grave sin cumplimentar Algoritmo de Naranjo.
- Fallecido no registrado.

En la **tabla 1.** se muestran los resultados de la monitorización insitu del año 2018.

En la **tabla 2.** se recogen las medias y medianas de incidencias en los años 2017 y 2018, de manera que podamos ver como ha evolucionado la calidad de los datos.

Como se puede ver, la media del número de incidencias leves se ha reducido en el año 2018, lo que indica una mejora en la recogida de los datos por parte de los investigadores.

Con respecto a las desviaciones menores, la mayoría se refieren a problemas en la cumplimentación del consentimiento informado como la falta de firma del médico o de fecha, localidad.

La media del número de incidencias graves ha aumentado medio punto, que no es un incremento significativo. Estas incidencias graves se han debido a algún AA grave que fue comunicado como no grave.

Se se analiza por centros el % de incidencias graves y desviaciones mayores si que hay algunos centros que se encuentran por encima del 20%, que es el límite que hemos marcado como nivel de calidad para los datos de BIOBADASER. Las incidencias y desviaciones más comunes han sido cambios de tratamiento sin comunicar y AA graves comunicados como no graves y fallos graves en la recogida del consentimiento informado.

Otro dato que se recoge en la tabla 1 es el número de pacientes que se monitorizaron en cada visita. En este primer año se solicitaban 20 pacientes, este año se solicitaron 15 pacientes y la media de pacientes que se pueden revisar en una visita son de 11,45.

Centro	Nº pacientes revisados	Incidencias Leves	Incidencias graves	Pacientes incidencias leves	Pacientes incidencias graves	Desviación leve	Desviación grave	Pac. Desviación leve	Pac. Desviación grave	% Incidencias Leves	% Incidencias graves	% Desviación Leve	% Desviación grave
Hosp. Virgen Macarena	12	69	1	12	1	0	1	0	1	100%	8%	0%	8%
Hosp. Virgen del Rocío	10	35	0	10	0	0	0	0	0	100%	0%	0%	0%
Hosp. Univ. Salamanca	11	35	2	10	2	2	2	2	2	91%	18%	18%	18%
Hosp. Virgen de las Nieves	11	40	5	11	4	3	0	3	0	100%	36%	27%	0%
Hosp. Univ. Santiago	11	35	0	11	0	0	0	1	1	100%	0%	9%	9%
Hosp. Univ. Canarias	11	40	2	10	2	1	0	1	0	91%	18%	9%	0%
Hosp. San Jorge	10	41	2	10	2	0	0	0	0	100%	20%	0%	0%
Hosp. Reina Sofia	11	25	1	10	1	2	0	2	0	91%	9%	18%	0%
Hosp. Príncipe de Asturias	13	32	0	9	0	0	0	0	0	69%	0%	0%	0%
Hosp. Miguel Servet	11	35	5	11	3	0	0	0	0	100%	27%	0%	0%
Hosp. La Princesa	12	18	1	10	1	1	0	1	0	83%	8%	8%	0%
Hosp. Gral. De Valencia	15	41	0	13	0	0	0	0	0	87%	0%	0%	0%
Hosp. Gral. De Alicante	11	41	3	11	2	1	0	1	0	100%	18%	9%	0%
Hosp. Univ. De A Coruña	12	43	1	12	1	0	0	0	0	100%	8%	0%	0%
Hosp. Germans Trias i Pujol	12	29	2	12	1	4	0	4	0	100%	8%	33%	0%
Hosp. Dr. Negrín	12	18	1	9	1	1	3	1	3	75%	8%	8%	25%
Hosp. De Elda	12	52	5	11	4	0	0	0	0	92%	33%	0%	0%
Hosp. Carlos Haya	9	38	1	9	1	2	1	2	1	100%	11%	22%	11%
Hosp. Clinic	11	34	1	11	1	0	4	0	4	100%	9%	0%	36%
Hosp. Sant Creu i San Pau	12	20	1	9	1	3	0	3	0	75%	8%	25%	0%

Tabla 1. Número de % de incidencias y desviaciones

Resultados globales 2018	Nº pacientes revisados	Incidencias Leves	Incidencias graves	Pacientes incidencias leves	Pacientes incidencias graves	Desviación leve	Desviación grave	Pac. Desviación leve	Pac. Desviación grave
Media	11,45	36,05	1,7	10,55	1,4	1	0,55	1,05	0,6
Mediana	11	35	1	10,5	1	0,5	0	1	0

Resultados globales 2017	Nº pacientes revisados	Incidencias Leves	Incidencias graves	Pacientes incidencias leves	Pacientes incidencias graves	Desviación leve	Desviación grave	Pac. Desviación leve	Pac. Desviación grave
Media	12,1	43,3	1,65	11,2	1,2	2,1	0,9	2,05	0,9
Mediana	11	41,5	1	11	1	1	0	1	0

Resultados monitorización 2017 y 2018.

Aspectos relacionados con la monitorización

Archivo del investigador

A todos los centros al inicio del estudio se les envió un archivo con la documentación fundamental del estudio (Archivo de Investigador) al inicio del estudio. Este archivo debería contener la siguiente documentación:

- Aprobación del CEIC de Referencia Hosp. Clinic.
- Aprobación del CEIC de cada centro.
- Documento AEMPS clasificando el estudio.
- Documento AEMPS autorizando el estudio.
- Protocolo última versión.
- HIP y CI última versión.
- Manual de investigador última versión.
- Algoritmo de selección e inclusión de pacientes.
- Contrato y/o documento de conformidad del centro.
- Compromiso del Investigador Principal y equipo investigador.
- Delegación de responsabilidades.
- Hoja de control de visitas monitorización.
- Informes de visitas monitorización insitu.
- Consentimientos firmados por pacientes.
- Manual de Monitorización insitu última versión.

En las visitas de monitorización insitu de este año se han vuelto a revisar los archivos de los centros para confirmar que la documentación esta recogida. Se actualizaron algunos documentos como manual de monitorización, incluyendo la nueva versión. Se confirmaron los equipos investigadores, ya que se han producido algunos cambios a lo largo de este año. Se

firmaron nuevos compromisos del investigador y se actualizaron los documentos de Delegación de Responsabilidad.

Se ha informado a todos los investigadores de su responsabilidad a la hora de mantener el archivo del estudio y comunicar al promotor cualquier modificación en el equipo investigador.

Consentimiento Informado

Respecto a los consentimientos informados, en general se están recogiendo correctamente, aunque se comentan con los centros algunos puntos de mejora:

- Los consentimientos informados deben cumplimentarlos los pacientes completamente, el investigador solo debe firmar. En algunos centros esta desviación menor ha sido detectada y se ha informado a los investigadores.
- Los consentimientos informados que se quedan en el centro deben ir también firmados por los investigadores; no es suficiente con que estén firmados por los pacientes.

Farmacovigilancia: Notificación acontecimientos adversos graves

En la tabla 3. se recoge el número de acontecimientos adversos graves que se han comunicado en cada centro desde noviembre de 2017 hasta noviembre de 2018.

En la tabla se separan el total de acontecimientos adversos graves, en dos tipos, las reacciones adversas graves (algoritmo de Naranjo mayor de 0) y que se han notificado al sistema español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano, y los acontecimientos adversos graves, que son efectos que aparecen durante el tratamiento biológico, pero en los que el algoritmo de Naranjo es menor o igual a cero.

La mediana del total de acontecimientos adversos graves comunicados a través de BIOBADASER en 2018 fue de 10,5 acontecimientos. La mediana de reacciones adversas graves fue de 7 y la de acontecimientos adversos graves no comunicables fue de 4,5.

Centros	Acontecimiento Adverso Grave	Reacción Adversa Grave	Total Acontecimientos graves comunicados noviembre 2017 - noviembre 2018
Hosp. Carlos Haya	0	0	0
Hosp. Clinic i Provincial	3	7	10
Hosp. Dr. Negrín	7	13	20
Hosp. General Valencia	6	6	12
Hosp. German Trias i Pujol	40	27	67
Hosp. Gral. De Alicante	1	5	6
Hosp. Gral. de Elda	6	16	22
Hosp. La Princesa	1	8	9
Hosp. Miguel Servet	10	11	21
Hosp. Príncipe de Asturias	16	14	30
Hosp. Reina Sofía	3	6	9
Hosp. San Creu i San Pau	3	1	4
Hosp. San Jorge	82	33	115
Hosp. Santiago	26	7	33
Hosp. Univ. A Coruña	0	3	3
Hosp. Univ. de Canarias	4	7	11
Hosp. Univ. De Salamanca	28	22	50
Hosp. Virgen de las Nieves	0	4	4
Hosp. Virgen del Rocío	0	0	0
Hosp. Virgen Macarena	5	5	10

Tabla 2. Notificación acontecimientos adversos graves 2018

Otros

Noticias

En septiembre se aprobó una enmienda al protocolo del estudio que permite a los investigadores de BIOBADASER incluir cualquier paciente en tratamiento con terapia biológica, sin excepciones. Se ha informado a todos los investigadores principales sobre estos cambios.

Este año se han llevado a cabo reuniones de inicio con los investigadores de los ocho centros que se han incorporado al estudio. Estas reuniones se llevaron a cabo durante la celebración del Congreso SER 2018 en A Coruña. Además, el día 1 de diciembre se celebró una reunión de investigadores para informar a los colaboradores de la situación del estudio, así como de las últimas novedades y cambios en el protocolo.

A lo largo del año se han llevado a cabo boletines de seguimiento mensuales para informar sobre el estudio a los investigadores.

Descripción del registro con todos los tratamientos biológicos

Los resultados del presente informe anual se refieren a los datos descargados el día 11 de octubre de 2018. En el momento de la descarga el número de centros participantes era de 28. En septiembre se incorporaron los últimos centros participantes: Complejo Hospitalario de Jaén, Hospital General de Granollers, Hospital del Mar, Hospital de Burgos, Hospital Son Llatzer, Hospital de Basurto, Hospital Puerta de Hierro y Hospital Virgen de la Arrixaca. Todos los centros han contribuido con algún paciente al análisis de BIOBADASER que se presenta a continuación.

Desde el último informe anual se han registrado casi un millar de nuevos participantes en el proyecto. En la **tabla 3** se muestra la descripción de los participantes en el estudio. En total participan 4454 pacientes en el estudio, siendo el perfil del participante una mujer (60,5%) de unos 50 años de edad al inicio del tratamiento. La duración mediana de la enfermedad supera los 8 años.

Tabla 3.- Características de los pacientes incluidos en BIOBADASER 3.0.

Todos los biológicos			
Número de pacientes (%)		4454	
Mujer (%)		2693 (60,5)	
Edad media actual (DE)		54,5 (14,8)	
Edad media al inicio del tratamiento (DE)		50,6 (14,5)	
Duración mediana (P ₅₀) de la enfermedad al inicio del tratamiento [P ₂₅ -P ₇₅]		8,3 [3,4 - 15,2]	
Diagnósticos	n (%)		n (%)
Artritis Reumatoide	1704 (38,3)	Síndrome Sapho	16 (0,4)
Artritis o Spa Psoriasica	891 (20,0)	Polimiositis/ Dermatomiositis	14 (0,3)
Espondilitis Anquilosante	867 (19,5)	Enfermedad de Still	13 (0,3)
Espondiloartropatia Indiferenciada	231 (5,2)	Artritis Reactiva	10 (0,2)
Artritis Idiopática Juvenil	127 (2,9)	Esclerodermia	8 (0,2)
Osteoporosis	93 (2,1)	Espondiloartropatia Juvenil Indiferenciada	7 (0,2)
Lupus Eritematoso Sistémico	78 (1,8)	Síndromes autoinflamatorios	7 (0,2)
Artritis Enteropática	72 (1,6)	EA Juvenil	6 (0,1)
Poliartritis Cronica Seronegativa	56 (1,3)	Enfermedad indiferenciada del tejido conectivo	6 (0,1)
Espondilitis Anquilosante axial no radiográfica	55 (1,2)	Sarcoidosis	4 (0,1)
Uveitis sin Enfermedad Reumática	47 (1,1)	Polimialgia reumática	4 (0,1)

Oligoartritis Crónica Seronegativa	37 (0,8)	Psoriasis	3 (0,1)
Vasculitis	33 (0,7)	Artropatía por pirofosfato	3 (0,1)
Enfer, Behcet	21 (0,5)	Policondritis Recidivante	2 (0,0)
Overlap	21 (0,5)	Síndrome antifosfolípido primario	1 (0,0)
Sjögren 1º	16 (0,4)	Síndrome IgG4	1 (0,0)
Total	4454 pacientes		

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

El diagnóstico más frecuente es el de artritis reumatoide (38,3%), seguido de artritis psoriásica (20,0%) y espondilitis anquilosante (19,5%). En el último año el porcentaje de pacientes diagnosticados de artritis psoriásica y espondilitis anquilosante que participan en el registro se ha visto disminuido a favor de la artritis reumatoide y de otros diagnósticos.

En la **tabla 4** aparece la descripción de los ciclos de tratamientos utilizados. La información aparece según línea de tratamiento (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 haya tenido al menos un tratamiento biológico previo y éste ha sido suspendido). Cabe mencionar el caso de Mabthera, que, por su forma de administración y pauta posológica, se contemplan segundos ciclos, pese a que el tratamiento no haya sido suspendido (cada ciclo con el tratamiento se considera un nuevo tratamiento con Mabthera).

Tabla 4.- Descriptivo de los tratamientos.

Fármaco	Biológico de primera opción	Biológico de 2ª opción o posterior	Todos
	n (%)	n (%)	n (%)
Mabthera	135 (4,0)	1356 (24,7)	1491 (16,9)
Humira	732 (21,8)	686 (12,5)	1418 (16,0)
Enbrel	611 (18,2)	601 (11,0)	1212 (13,7)
Simponi	276 (8,2)	466 (8,5)	742 (8,4)
Roactemra	171 (5,1)	567 (10,3)	738 (8,3)
Remicade	463 (13,8)	250 (4,6)	713 (8,1)
Orencia	89 (2,7)	406 (7,4)	495 (5,6)
Cimzia	173 (5,1)	261 (4,8)	434 (4,9)
Cosentyx	88 (2,6)	259 (4,7)	347 (3,92)
Inflectra	94 (2,8)	160 (2,9)	254 (2,9)
Benepali	168 (5,0)	59 (1,1)	227 (2,6)

Stellara	32 (1,0)	111 (2,0)	143 (1,6)
Prolia	94 (2,8)	4 (0,1)	98 (1,1)
Xeljanz	7 (0,2)	71 (1,3)	78 (0,9)
Truxima	25 (0,7)	51 (0,9)	76 (0,9)
Olumiant	20 (0,6)	55 (1,0)	75 (0,9)
Remsina	41 (1,2)	27 (0,5)	68 (0,8)
Erelzi	40 (1,2)	28 (0,5)	68 (0,8)
Otezla	34 (1,0)	33 (0,6)	67 (0,8)
Bemlysta	50 (1,5)	13 (0,2)	63 (0,7)
Kineret	18 (0,5)	12 (0,2)	30 (0,3)
Illaris	0 (0,0)	5 (0,1)	5 (0,1)
Kevzara	3 (0,1)	1 (0,0)	4 (0,1)
Ciclos de Tratamientos	3364	5482	8846
Motivos de suspensión	n (%)	n (%)	n (%)
Ineficacia o Pérdida de eficacia	725 (43,2)	1194 (34,1)	1919 (37,0)
Acontecimiento Adversos	420 (25,0)	494 (14,1)	914 (17,6)
Embarazo o Deseo Gestacional	50 (3,0)	47 (1,3)	97 (1,9)
Pérdida de Paciente	26 (1,6)	25 (0,7)	51 (1,0)
Remisión	59 (3,5)	58 (1,7)	117 (2,3)
Cambio por razones no médicas	4 (0,2)	12 (0,3)	16 (0,3)
Otros	261 (15,6)	1265 (36,1)	1526 (29,5)
Desconocido	132 (7,9)	410 (11,7)	542 (10,5)
Total suspensiones	1677 (100,0)	3505 (100,0)	5182 (100,0)

*Esta tabla incluye información de ciclos de tratamientos. La información no se refiere a pacientes.

Los fármacos más utilizados como primera opción son Humira (21,8%) y Enbrel (18,2%). La frecuencia de uso en primera línea de estos fármacos ha crecido según los datos registrados en BIOBADASER. Como segunda opción y posteriores el más empleado pasa a ser Mabthera (24,7%), seguido de Humira (12,5%) y Enbrel (11,0%). La frecuencia de utilización de Mabthera se explica por la manera en que se recoge en BIOBADASER (se recogen ciclos de Mabthera, al terminar cada ciclo se introduce una fecha de fin y se vuelve a abrir un nuevo Mabthera en el siguiente ciclo). Estos porcentajes se han mantenido estables con respecto al año pasado, registrándose un pequeño descenso en la utilización de Humira y Enbrel como segunda línea de tratamiento en BIOBADASER. En este último año se ha registrado un incremento relevante en el registro de biosimilares e inhibidores de JAK kinasas en el estudio.

La categoría "otros" como motivo de discontinuación se refiere, fundamentalmente, a ciclos de Mabthera. Debido a la pauta de este biológico, se recogen ciclos de tratamiento y el motivo de

suspensión que se registra en estos casos es “otros”. En el año 2017 se añadió la categoría “cambio por razones no médicas” que hace referencia a cambios de tratamiento que no responden a criterios médicos y que habitualmente son obligados por las propias gerencias de los centros hospitalarios. La principal razón que motiva las discontinuaciones es la ineficacia o pérdida de eficacia (37,0%), seguida de los acontecimientos adversos (17,6% de los cambios totales).

La frecuencia y el porcentaje de los diferentes acontecimientos adversos registrados por grandes grupos de órganos y sistemas (medDRA), queda reflejado en la **tabla 5**. Los más frecuentes son las infecciones e infestaciones, que suponen el 36,06 (en 2017: 23,9%) de todos los acontecimientos adversos registrados, seguido de los trastornos de la piel y del tejido subcutáneo con un 12,3% (se ha producido un descenso en el porcentaje de este grupo con respecto al informe del año pasado). La tercera posición la ocupan las lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos quirúrgicos.

Se ha hecho una revisión de los términos SOC (agrupación de Meddra por órgano o sistema) que se utilizaba para este informe y esta depuración de la información puede explicar parte de las diferencias encontradas con respecto al informe del año 2017.

Tabla 5.- Frecuencia de todos los acontecimientos adversos por grupos.

Acontecimientos adversos (AA)	n	% del total de AA
Infecciones e infestaciones	2976	36,06
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	616	7,46
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos quirúrgicos	545	6,6
Trastornos gastrointestinales	417	5,05
Trastornos del sistema nervioso	361	4,37
Procedimientos médicos y quirúrgicos	337	4,08
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	331	4,01
Exploraciones complementarias	300	3,64
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	258	3,13
Trastornos cardiacos	244	2,96
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)	233	2,82
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	220	2,67
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	218	2,64
Trastornos del sistema inmunológico	181	2,19
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	174	2,11
Trastornos renales y urinarios	168	2,04
Trastornos vasculares	163	1,98
Trastornos hepatobiliares	96	1,16

Trastornos oculares	91	1,1
Trastornos psiquiátricos	88	1,07
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	82	0,99
Trastornos del oído y del laberinto	60	0,73
Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales	57	0,69
Trastornos congénitos, familiares y genéticos	21	0,25
Trastornos endocrinos	9	0,11
Circunstancias sociales	6	0,07
Problemas relativos a productos	1	0,01
Total	8253	100

Al valorar la gravedad de los acontecimientos adversos registrados, un 86.43% (7133) han sido considerados como acontecimientos “no graves”, un 13.20% (1089) se han notificado como “graves” y el 0.38% (31) han sido “mortales”. Este año se han comunicado 20 nuevas muertes en el registro. Este año se han comunicado veinte nuevas muertes en el registro.

La frecuencia de los acontecimientos adversos graves registrados (incluyen acontecimientos adversos cuyo desenlace ha sido la muerte del paciente), se recoge en la **tabla 6**. Se han comunicado un total de 1.120 acontecimientos graves desde el inicio de la fase III del estudio. En el último año se han comunicado 275 nuevos acontecimientos adversos graves.

Los más frecuentes siguen siendo las infecciones e infestaciones, seguido de los procedimientos médicos y quirúrgicos y de las lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos quirúrgicos. En el último informe anual, la tercera posición la ocupaban los trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos.

Tabla 6.- Frecuencia de los acontecimientos adversos graves.

Acontecimientos adversos (AA)	n	% del total de AA
Infecciones e infestaciones	363	32,41
Procedimientos médicos y quirúrgicos	130	11,61
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos quirúrgicos	96	8,57
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)	89	7,95
Trastornos cardíacos	76	6,79
Trastornos del sistema nervioso	72	6,43
Trastornos gastrointestinales	40	3,57
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	35	3,13
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	32	2,86
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	24	2,14

Trastornos del sistema inmunológico	24	2,14
Trastornos hepatobiliares	20	1,79
Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales	19	1,7
Trastornos renales y urinarios	16	1,43
Trastornos vasculares	16	1,43
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	15	1,34
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	13	1,16
Trastornos psiquiátricos	11	0,98
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	10	0,89
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	8	0,71
Trastornos oculares	5	0,45
Exploraciones complementarias	4	0,36
Circunstancias sociales	1	0,09
Trastornos del oído y del laberinto	1	0,09
Total	1120	100

El número de acontecimientos adversos mortales ha sido veinte a lo largo del último año. El número total de acontecimientos adversos cuyo desenlace ha sido el fallecimiento del paciente es de 31. Estos acontecimientos se corresponden a los siguientes grupos de órganos y sistemas: neoplasias (10 casos), trastornos del sistema nervioso (6), infecciones e infestaciones (4), trastornos del metabolismo y de la nutrición (3), trastornos cardíacos (2), lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos quirúrgicos (1), trastornos de la sangre y del sistema linfático (1), trastornos del sistema inmunológico (1), trastornos generales y alteraciones en el lugar de administraciones (1), trastornos respiratorios (1) y trastornos vasculares (1).

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

En la **tabla 7** se presenta la densidad de incidencia de todos los acontecimientos adversos, organizados por grupos de órganos y sistemas. La densidad de incidencia total es de 501,9 acontecimientos adversos por cada 1.000 pacientes-año (los datos del año 2017: 438,3 (422,7-454,5) eventos adversos por cada 1.000 pacientes-año), siendo la tasa de incidencia de acontecimientos adversos graves 75,1 (69,6-81,0) (año 2017: 73,4 (67,2-80,2)) y de 1,7 (1-,28) (año 2017: 0,8 (0,3-1,8)), la tasa de acontecimientos adversos mortales por cada 1.000 pacientes-año. Estos datos reflejan un incremento sustancial en la incidencia de acontecimientos adversos generales y mortales. La tasa de incidencia de acontecimientos adversos graves se mantiene estable con respecto a los datos del año pasado. A lo largo del año se han hecho recordatorios para reforzar la comunicación de los acontecimientos adversos de cualquier gravedad, pero especialmente aquellos graves y mortales. Se han hecho análisis intermedios

para detectar centros con un número de acontecimientos adversos comunicados por paciente que estuviera alejado de la media.

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

Incidenias (IC _{95%}) x1.000 pacientes-año	Biológico de 1ª opción	Biológico de 2ª opción o posterior	Total
Total acontecimientos adversos	360,0 (348,7-371,8)	501,9 (487,4-516,8)	425,7 (416,7-435,0)
Graves	42,9 (39,1-47,0)	75,1 (69,6-81,0)	57,8 (54,5-61,3)
Mortales	1,5 (0,9-2,5)	1,7 (1,0-2,8)	1,6 (1,1-2,3)
Por clase sistémica orgánica			
Infecciones e infestaciones	125,3 (118,7-132,3)	186,2 (177,5-195,4)	153,5 (148,1-159,1)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	28,5 (25,5-32,0)	35,5 (31,8-39,7)	31,8 (29,4-34,4)
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéut	24,4 (21,6-27,6)	32,4 (28,9-36,4)	28,1 (25,9-30,6)
Trastornos gastrointestinales	16,3 (14,1-19,0)	27,5 (24,3-31,2)	21,5 (19,5-23,7)
Trastornos del sistema nervioso	15,6 (13,3-18,2)	22,2 (19,3-25,5)	18,6 (16,8-20,6)
Procedimientos médicos y quirúrgicos	12,2 (10,3-14,5)	23,4 (20,4-26,8)	17,4 (15,6-19,3)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	14,9 (12,7-17,4)	19,6 (16,9-22,7)	17,1 (15,3-19,0)
Exploraciones complementarias	17,1 (14,8-19,8)	13,6 (11,4-16,2)	15,5 (13,8-17,3)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	10,8 (8,9-13,0)	16,3 (13,8-19,1)	13,3 (11,8-15,0)
Trastornos cardiacos	10,8 (8,9-13,0)	14,7 (12,4-17,4)	12,6 (11,1-14,3)
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)	13,1 (11,0-15,5)	10,8 (8,9-13,2)	12,0 (10,6-13,7)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	7,8 (6,3-9,7)	15,5 (13,1-18,3)	11,3 (9,9-13,0)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	8,9 (7,3-11,0)	13,9 (11,7-16,6)	11,2 (9,8-12,8)
Trastornos del sistema inmunológico	7,5 (6,0-9,4)	11,5 (9,5-13,9)	9,3 (8,1-10,8)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	7,5 (6,0-9,4)	10,7 (8,8-13,1)	9,0 (7,7-10,4)
Trastornos renales y urinarios	9,2 (7,6-11,3)	8,0 (6,4-10,1)	8,7 (7,5-10,1)
Trastornos vasculares	8,1 (6,5-10,0)	8,8 (7,1-11,0)	8,4 (7,2-9,8)
Trastornos hepatobiliares	4,0 (3,0-5,5)	6,0 (4,6-7,9)	5,0 (4,1-6,0)
Trastornos oculares	4,0 (3,0-5,5)	5,5 (4,1-7,2)	4,7 (3,8-5,8)
Trastornos psiquiátricos	3,5 (2,5-4,8)	5,8 (4,4-7,6)	4,5 (3,7-5,6)

Trastornos del aparato reproductor y de la mama	3,8 (2,8-5,2)	4,7 (3,5-6,3)	4,2 (3,4-5,3)
Trastornos del oído y del laberinto	2,2 (1,5-3,3)	4,1 (3,0-5,7)	3,1 (2,4-4,0)
Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales	2,8 (1,9-4,0)	3,1 (2,2-4,5)	2,9 (2,3-3,8)
Trastornos congénitos, familiares y genéticos	1,3 (0,8-2,3)	0,8 (0,4-1,6)	1,1 (0,7-1,7)
Trastornos endocrinos	0,3 (0,1-0,9)	0,7 (0,3-1,5)	0,5 (0,2-0,9)
Circunstancias sociales	0,1 (0,0-0,7)	0,6 (0,2-1,3)	0,3 (0,1-0,7)

La incidencia de aquellos acontecimientos adversos que los investigadores han considerado como graves, aparecen reflejados en la **tabla 8**. Las infecciones e infestaciones graves presentan una tasa de incidencia de 24,6 (21,6-28,1). La incidencia de infecciones se ha incrementado con respecto al año pasado en que hubo 16,5 (13,7-19,9) eventos adversos graves por cada 1.000 pacientes-año. Los procedimientos médicos y quirúrgicos ocurren en 9,5 (7,7-11,7) casos por cada 1.000 pacientes-año, frente a los datos del año pasado: 9,9 (7,8-12,6) de cada 1.000 pacientes-año. La tasa de incidencia de las neoplasias es de 3,9 (2,8-5,4) por cada 1.000 pacientes-año.

Tabla 8.- Densidad de incidencia de los acontecimientos adversos graves.

Incidenias (IC _{95%}) x1.000 pacientes-año	Biológico de 1ª opción	Biológico de 2ª opción o posterior	Total
Infecciones e infestaciones	24,6 (21,6-28,1)	13,6 (11,6-16,1)	18,7 (16,9-20,8)
Procedimientos médicos y quirúrgicos	9,5 (7,7-11,7)	4,3 (3,2-5,8)	6,7 (5,6-8,0)
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	6,5 (5,0-8,4)	3,7 (2,7-5,0)	5,0 (4,1-6,0)
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)	3,9 (2,8-5,4)	5,2 (4,0-6,8)	4,6 (3,7-5,7)
Trastornos cardiacos	5,1 (3,8-6,8)	2,9 (2,0-4,1)	3,9 (3,1-4,9)
Trastornos del sistema nervioso	4,3 (3,2-5,9)	3,2 (2,3-4,5)	3,7 (2,9-4,7)
Trastornos gastrointestinales	3,0 (2,1-4,4)	1,2 (0,7-2,2)	2,1 (1,5-2,8)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	2,6 (1,7-3,9)	1,2 (0,7-2,0)	1,8 (1,3-2,5)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	2,3 (1,5-3,6)	1,1 (0,6-1,9)	1,7 (1,2-2,3)
Trastornos del sistema inmunológico	1,8 (1,1-2,9)	0,8 (0,4-1,5)	1,2 (0,8-1,8)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	2,0 (1,3-3,2)	0,6 (0,3-1,3)	1,2 (0,8-1,8)
Trastornos hepatobiliares	1,8 (1,1-2,9)	0,4 (0,1-1,0)	1,0 (0,7-1,6)
Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales	1,3 (0,8-2,4)	0,7 (0,3-1,4)	1,0 (0,6-1,5)
Trastornos renales y urinarios	0,8 (0,4-1,6)	0,9 (0,4-1,7)	0,8 (0,5-1,3)
Trastornos vasculares	1,1 (0,6-2,1)	0,6 (0,3-1,3)	0,8 (0,5-1,3)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	0,9 (0,4-1,8)	0,7 (0,3-1,4)	0,8 (0,5-1,3)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	1,1 (0,6-2,1)	0,3 (0,1-0,9)	0,7 (0,4-1,2)
Trastornos psiquiátricos	0,3 (0,1-1,0)	0,8 (0,4-1,5)	0,6 (0,3-1,0)
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	0,7 (0,3-1,5)	0,4 (0,1-1,0)	0,5 (0,3-1,0)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	0,6 (0,2-1,3)	0,3 (0,1-0,9)	0,4 (0,2-0,8)
Trastornos oculares	0,3 (0,1-1,0)	0,2 (0,0-0,8)	0,3 (0,1-0,6)
Exploraciones complementarias	0,4 (0,2-1,2)	0,0 (-)	0,2 (0,1-0,5)
Trastornos del oído y del laberinto	0,0 (-)	0,1 (0,0-0,7)	0,1 (0,0-0,4)
Circunstancias sociales	0,1 (0,0-0,8)	0,0 (-)	0,1 (0,0-0,8)

La siguiente tabla incluye información sobre datos de actividad en el momento de inicio de la toma del tratamiento, así como en los seguimientos posteriores, observándose de manera constante una disminución en los índices de actividad. Esta información se ofrece por línea de tratamiento y en total. En la Fase III de BIOBADASER se recogen también los componentes del índice DAS28. En la tabla se pueden encontrar los valores del número de articulaciones dolorosas, número de articulaciones tumefactas, escala visual analógica y velocidad de sedimentación.

Tabla 9.- Descriptivo de índices de actividad.

Índice	Biológico de 1ª opción			Biológico de 2ª opción o posterior			Total		
	Inicio	1 año	2 o más	Inicio	1 año	2 o más	Inicio	1 año	2 o más
DAS28-VSG (AR)	4,6 (1,3)	3,0 (1,3)	2,8 (1,0)	4,4 (1,5)	3,1 (1,3)	2,9 (1,19)	4,5 (1,5)	3,1 (1,3)	2,8 (1,1)
DAS28-PCR (AR)	3,4 (1,1)	1,9 (0,9)	1,7 (0,7)	3,2 (1,2)	2,1 (0,9)	1,9 (0,8)	3,2 (1,2)	2,1 (0,9)	1,8 (0,7)
DAS28-VSG (Aps)	4,1 (1,3)	2,5 (1,2)	2,4 (1,0)	4,2 (1,4)	2,9 (1,3)	2,6 (1,1)	4,2 (1,4)	2,7 (1,2)	2,5 (1,0)
DAS28-PCR (Aps)	3,0 (1,0)	1,7 (0,7)	1,6 (0,6)	3,0 (1,1)	1,9 (0,9)	1,8 (0,8)	3,0 (1,1)	1,8 (0,8)	1,7 (0,7)
Número de articulaciones dolorosas	5,9 (5,8)	1,5 (3,2)	0,8 (2,0)	5,5 (5,9)	2,1 (3,7)	1,5 (3,19)	5,7 (5,9)	1,9 (3,5)	1,1 (2,6)
Número de articulaciones tumefactas	4,1 (4,5)	0,8 (1,9)	0,5 (1,5)	3,9 (4,7)	1,1 (2,4)	0,7 (1,9)	4,0 (4,7)	1,0 (2,2)	0,6 (1,7)
Escala visual analógica del paciente	5,8 (2,2)	3,5 (2,3)	3,2 (2,0)	5,5 (2,4)	4,0 (2,4)	3,7 (2,1)	5,6 (2,3)	3,8 (2,4)	3,5 (2,0)
Velocidad de sedimentación (VSG)	28,1 (23,4)	18,3 (16,4)	21,0 (18,1)	28,0 (24,0)	21,0 (19,7)	20,2 (19,6)	28,1 (23,8)	20,0 (18,5)	20,6 (18,9)
BASDAI	5,6 (2,0)	3,1 (2,0)	2,8 (1,9)	5,7 (2,3)	4,0 (2,4)	3,6 (2,6)	5,6 (2,2)	3,6 (2,2)	5,6 (2,2)
ASDAS-PCR	3,1 (1,2)	1,8 (1,2)	1,8 (1,0)	3,3 (1,5)	2,1 (1,1)	2,1 (1,0)	3,2 (1,4)	3,1 (2,1)	3,2 (1,4)
SLEDAI	7,6 (3,1)	3,4 (2,6)	3,6 (2,4)	5,8 (3,8)	4,3 (2,2)	3,3 (1,8)	6,9 (3,5)	3,7 (2,5)	3,5 (2,2)

ANEXO

Tabla I.- Frecuencia detallada de los acontecimientos adversos por SOC comunicados a BIOBADASER Fase III.

SOC	N (%)
Infecciones e infestaciones	2976 (36,1)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	616 (7,5)
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	545 (6,6)
Trastornos gastrointestinales	417 (5,1)
Trastornos del sistema nervioso	361 (4,4)
Procedimientos médicos y quirúrgicos	337 (4,1)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	331 (4,0)
Exploraciones complementarias	300 (3,6)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	258 (3,1)
Trastornos cardiacos	244 (3,0)
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)	233 (2,8)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	220 (2,7)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	218 (2,6)
Trastornos del sistema inmunológico	181 (2,2)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	174 (2,1)
Trastornos renales y urinarios	168 (2,0)
Trastornos vasculares	163 (2,0)
Trastornos hepatobiliares	96 (1,2)
Trastornos oculares	91 (1,1)
Trastornos psiquiátricos	88 (1,1)
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	82 (1,0)
Trastornos del oído y del laberinto	60 (0,7)
Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales	57 (0,7)
Trastornos congénitos, familiares y genéticos	21 (0,3)
Trastornos endocrinos	9 (0,1)
Circunstancias sociales	6 (0,1)
Problemas relativos a productos	1 (0,0)
Total	8253

Infecciones e infestaciones	2976 (36,1)
Infección del tracto respiratorio superior	346 (11,6)
Infección del tracto urinario	252 (8,5)
Bronquitis	132 (4,4)
Herpes zoster	118 (4,0)
Infección del tracto respiratorio	102 (3,4)
Infección del tracto respiratorio inferior	100 (3,4)
Gastroenteritis	84 (2,8)
Cistitis	80 (2,7)
Infección dental	71 (2,4)
Neumonía	71 (2,4)
Faringitis	70 (2,4)
Faringoamigdalitis	53 (1,8)
Herpes simple	51 (1,7)
Conjuntivitis	46 (1,5)
Absceso dental	37 (1,2)
Celulitis	35 (1,2)
Infección bacteriana del tracto respiratorio superior	30 (1,0)
Bronquitis aguda	26 (0,9)
Infección cutánea	26 (0,9)
Infección de vías urinarias por escherichia	26 (0,9)
Bacteriuria	24 (0,8)
Herpes oral	24 (0,8)
Sinusitis	24 (0,8)
Infección bacteriana urinaria	23 (0,8)
Amigdalitis aguda	22 (0,7)
Candidiasis oral	22 (0,7)
Infección vírica del tracto respiratorio alto	22 (0,7)
Neumonía bacteriana	22 (0,7)
Infección de oído	21 (0,7)
Infección del tracto genitourinario	21 (0,7)
Sinusitis aguda	21 (0,7)
Otitis externa	19 (0,6)
Faringitis bacteriana	18 (0,6)
Onicomycosis	17 (0,6)
Foliculitis	16 (0,5)
Forúnculo	16 (0,5)
Otitis media	16 (0,5)
Infección de herida	15 (0,5)
Pielonefritis aguda	15 (0,5)
Cistitis por Escherichia	14 (0,5)

Infección de tejidos blandos	14 (0,5)
Absceso	13 (0,4)
Candidiasis vulvovaginal	13 (0,4)
Influenza	13 (0,4)
Candidiasis genital	12 (0,4)
Infección bacteriana de piel	12 (0,4)
Orzuelo	12 (0,4)
Amigdalitis estreptocócica	11 (0,4)
Infección por varicela-zóster	11 (0,4)
Infección viral del tracto respiratorio	11 (0,4)
Absceso subcutáneo	10 (0,3)
Gastroenteritis viral	10 (0,3)
Artritis séptica estafilocócica	9 (0,3)
Bronquitis bacteriana	9 (0,3)
Apendicitis	8 (0,3)
Gingivitis	8 (0,3)
Infección estafilocócica de una herida	8 (0,3)
Infección por virus herpes	8 (0,3)
Neumonía neumocócica	8 (0,3)
Otitis media aguda	8 (0,3)
Vulvovaginitis	8 (0,3)
Candidiasis esofágica	7 (0,2)
Diverticulitis	7 (0,2)
Exantema súbito	7 (0,2)
Fiebre recurrente	7 (0,2)
Infección	7 (0,2)
Infección bacteriana del tracto respiratorio	7 (0,2)
Infección cutánea por hongos	7 (0,2)
Infección oral	7 (0,2)
Infección por Helicobacter	7 (0,2)
Tuberculosis pulmonar	7 (0,2)
Varicela	7 (0,2)
Bronquitis viral	6 (0,2)
Candidiasis vaginal	6 (0,2)
Infección bacteriana del tracto respiratorio inferior	6 (0,2)
Neumonía lobar	6 (0,2)
Neumonía por legionella	6 (0,2)
Pielonefritis	6 (0,2)
Rinitis	6 (0,2)
Absceso estafilocócico	5 (0,2)
Cistitis bacteriana	5 (0,2)
Gastroenteritis por salmonella	5 (0,2)
Gripe H2N2	5 (0,2)
Infección estafilocócica	5 (0,2)
Infección por Cándida	5 (0,2)

Infección vaginal	5 (0,2)
Infección vírica	5 (0,2)
Quiste pilonidal	5 (0,2)
Traqueobronquitis	5 (0,2)
Úlcera cutánea infectada	5 (0,2)
Absceso perianal	4 (0,1)
Amigdalitis vírica	4 (0,1)
Artritis infecciosa	4 (0,1)
Bacteriemia estafilocócica	4 (0,1)
Bacteriuria asintomática	4 (0,1)
Bronquiectasia con exacerbación infecciosa	4 (0,1)
Bursitis infecciosa estafilocócica	4 (0,1)
Candidiasis orofaríngea	4 (0,1)
Conjuntivitis infecciosa	4 (0,1)
Conjuntivitis viral	4 (0,1)
Erupción pustular	4 (0,1)
Infección de uñas	4 (0,1)
Infección del lecho ungueal	4 (0,1)
Infección enterocócica	4 (0,1)
Infección enterocócica del tracto urinario	4 (0,1)
Infección febril	4 (0,1)
Infección gastrointestinal	4 (0,1)
Infección por proteus	4 (0,1)
Infección pulmonar	4 (0,1)
Infección pulmonar por pseudomonas	4 (0,1)
Osteomielitis	4 (0,1)
Salmonelosis	4 (0,1)
Sinusitis bacteriana	4 (0,1)
Sinusitis crónica	4 (0,1)
Absceso anal	3 (0,1)
Bronquiolitis	3 (0,1)
Bronquitis crónica obstructiva con exacerbación aguda	3 (0,1)
Brucelosis	3 (0,1)
Celulitis post-intervención	3 (0,1)
Cervicitis por virus humano papiloma	3 (0,1)
Cistitis por Klebsiella	3 (0,1)
Conjuntivitis bacteriana	3 (0,1)
Diarrea bacteriana	3 (0,1)
Diarrea infecciosa	3 (0,1)
Erisipela	3 (0,1)
Gastritis por Helicobater	3 (0,1)
Herpes genital	3 (0,1)
Herpes nasal	3 (0,1)
Herpes oftálmico	3 (0,1)
Infección periodontal	3 (0,1)

Infección por el virus del papiloma	3 (0,1)
Infección por klebsiella	3 (0,1)
Mastitis	3 (0,1)
Micosis vaginal	3 (0,1)
Nasofaringitis	3 (0,1)
Orquitis	3 (0,1)
Osteomielitis bacteriana	3 (0,1)
Otitis externa bacteriana	3 (0,1)
Periodontitis	3 (0,1)
Pielonefritis bacteriana	3 (0,1)
Sepsis por escherichia	3 (0,1)
Tiña versicolor	3 (0,1)
Traqueítis	3 (0,1)
Tuberculosis	3 (0,1)
Tuberculosis diseminada	3 (0,1)
Vaginitis	3 (0,1)
Vulvitis	3 (0,1)
Úlcera corneal infecciosa	3 (0,1)
Absceso corneal	2 (0,1)
Absceso inguinal	2 (0,1)
Absceso vaginal	2 (0,1)
Acariosis	2 (0,1)
Amiloidosis secundaria	2 (0,1)
Aspergilosis broncopulmonar	2 (0,1)
Bronconeumonía	2 (0,1)
Bursitis infecciosa	2 (0,1)
Candidiasis	2 (0,1)
Candidiasis faríngea	2 (0,1)
Celulitis estafilocócica	2 (0,1)
Colitis infecciosa	2 (0,1)
Enterocolitis infecciosa	2 (0,1)
Epididimitis	2 (0,1)
Estomatitis herpética	2 (0,1)
Exacerbación infecciosa de enfermedad obstructiva crónica de las vías aéreas	2 (0,1)
Furúnculos recurrentes en la piel	2 (0,1)
Gastroenteritis bacteriana	2 (0,1)
Gastroenteritis por campylobacter	2 (0,1)
Gripe H1N1	2 (0,1)
Hepatitis B	2 (0,1)
Herpes zoster oftálmico	2 (0,1)
Impétigo	2 (0,1)
Infección articular en el lugar de aplicación	2 (0,1)
Infección bacteriana	2 (0,1)
Infección bronquial	2 (0,1)
Infección de las glándulas sebáceas	2 (0,1)

Infección estreptocócica	2 (0,1)
Infección por Mycobacterium marinum	2 (0,1)
Infección por hongos	2 (0,1)
Infección viral cutánea	2 (0,1)
Infección viral oral	2 (0,1)
Laringofaringitis	2 (0,1)
Meningitis aséptica	2 (0,1)
Meningoencefalitis herpética	2 (0,1)
Papiloma de piel	2 (0,1)
Pneumonia por Enterobacter	2 (0,1)
Prostatitis bacteriana	2 (0,1)
Quiste sebáceo infectado	2 (0,1)
Tenosinovitis infecciosa	2 (0,1)
Tonsilitis bacteriana	2 (0,1)
Tuberculosis de ganglios linfáticos	2 (0,1)
Uretritis	2 (0,1)
Urosepsis	2 (0,1)
Vaginitis bacteriana	2 (0,1)
Vaginosis bacteriana	2 (0,1)
Úlcera corneal vírica	2 (0,1)
Absceso apendicular	1 (0,0)
Absceso articular	1 (0,0)
Absceso bacteriano	1 (0,0)
Absceso de glándula salival	1 (0,0)
Absceso de glándula sudorípara	1 (0,0)
Absceso de la glándula de Bartholin	1 (0,0)
Absceso de la pared abdominal	1 (0,0)
Absceso de una herida	1 (0,0)
Absceso en extremidad	1 (0,0)
Absceso en músculo	1 (0,0)
Absceso en psoas	1 (0,0)
Absceso en tejido blando	1 (0,0)
Absceso faríngeo	1 (0,0)
Absceso genital	1 (0,0)
Absceso periamigdalares	1 (0,0)
Absceso perirrectal	1 (0,0)
Absceso perirrenal	1 (0,0)
Absceso postquirúrgico	1 (0,0)
Absceso uterino	1 (0,0)
Absceso vulvar	1 (0,0)
Absceso óseo	1 (0,0)
Actinomicosis	1 (0,0)
Amigdalitis crónica	1 (0,0)
Apendicitis perforada	1 (0,0)
Artritis por salmonella	1 (0,0)

Aspergilosis	1 (0,0)
Bacteremia por Escherichia	1 (0,0)
Bartholinitis	1 (0,0)
Bronquitis por neumococo	1 (0,0)
Candidiasis cutánea	1 (0,0)
Candidiasis mucocutánea	1 (0,0)
Celulitis en la zona de inyección	1 (0,0)
Cervicitis	1 (0,0)
Colitis bacteriana	1 (0,0)
Colitis por Clostridium difficile	1 (0,0)
Condiloma acuminado	1 (0,0)
Dacriocistitis bacteriana	1 (0,0)
Dermatitis infectada	1 (0,0)
Dermatofitosis	1 (0,0)
Dermatofitosis de uña	1 (0,0)
Derrame pleural infeccioso	1 (0,0)
Diarrea viral	1 (0,0)
Empiema	1 (0,0)
Endocarditis bacteriana	1 (0,0)
Endocarditis por fiebre Q	1 (0,0)
Endometritis	1 (0,0)
Enteritis infecciosa	1 (0,0)
Erupción por hongos	1 (0,0)
Erupción vírica	1 (0,0)
Esofagitis bacteriana	1 (0,0)
Espujo purulento	1 (0,0)
Faringitis vírica	1 (0,0)
Fiebre sudoral	1 (0,0)
Gangrena diabética	1 (0,0)
Gastroduodenitis infecciosa	1 (0,0)
Gastroenteritis por clostridium	1 (0,0)
Hepatitis E	1 (0,0)
Hepatitis por herpes simplex	1 (0,0)
Herpes zóster cutáneo diseminado	1 (0,0)
Herpes zóster diseminado	1 (0,0)
Herpes zóster genital	1 (0,0)
Infección anal	1 (0,0)
Infección articular en el lugar de inserción de un dispositivo médico	1 (0,0)
Infección corneal	1 (0,0)
Infección cutánea estafilocócica	1 (0,0)
Infección de glándula sudorípara	1 (0,0)
Infección de una herida por pseudomonas	1 (0,0)
Infección del párpado	1 (0,0)
Infección del tracto aerodigestivo superior	1 (0,0)
Infección en un huésped inmunodeprimido	1 (0,0)

Infección epididimaria	1 (0,0)
Infección fascial	1 (0,0)
Infección fúngica del tracto respiratorio inferior	1 (0,0)
Infección gastrointestinal bacteriana	1 (0,0)
Infección genital por hongos	1 (0,0)
Infección localizada	1 (0,0)
Infección neumocócica	1 (0,0)
Infección ocular	1 (0,0)
Infección ocular estafilocócica	1 (0,0)
Infección oculta	1 (0,0)
Infección periorbitaria	1 (0,0)
Infección por Citrobacter	1 (0,0)
Infección por Enterobacter	1 (0,0)
Infección por Malassezia	1 (0,0)
Infección por Propionibacterium	1 (0,0)
Infección por VIH	1 (0,0)
Infección por adenovirus	1 (0,0)
Infección por clostridium	1 (0,0)
Infección por corynebacterium	1 (0,0)
Infección por metaneumovirus	1 (0,0)
Infección por pseudomonas	1 (0,0)
Infección por rinovirus	1 (0,0)
Infección por virus de Epstein-Barr	1 (0,0)
Infección por virus echo	1 (0,0)
Infección respiratoria alta por adenovirus	1 (0,0)
Infección sistémica	1 (0,0)
Infección urogenital bacteriana	1 (0,0)
Infección viral del tracto respiratorio inferior	1 (0,0)
Infección ótica bacteriana	1 (0,0)
Infección ótica estafilocócica	1 (0,0)
Intertrigo por cándida	1 (0,0)
Laberintitis	1 (0,0)
Laringitis	1 (0,0)
Laringitis tuberculosa	1 (0,0)
Leishmaniosis cutánea	1 (0,0)
Meningitis neumocócica	1 (0,0)
Meningitis por cándida	1 (0,0)
Meningitis vírica	1 (0,0)
Miositis infecciosa	1 (0,0)
Nematodiasis	1 (0,0)
Neumonía estafilocócica	1 (0,0)
Neumonía estreptocócica	1 (0,0)
Neumonía por Candida	1 (0,0)
Neumonía por virus sincitial respiratorio	1 (0,0)
Neuralgia postherpética	1 (0,0)

Orofaringitis fúngica	1 (0,0)
Osteomielitis aguda	1 (0,0)
Otitis media bacteriana	1 (0,0)
Paroniquia	1 (0,0)
Parotiditis	1 (0,0)
Parotiditis bacteriana	1 (0,0)
Peritonitis bacteriana	1 (0,0)
Piodermia	1 (0,0)
Pitorax	1 (0,0)
Prostatitis por Escherichia coli	1 (0,0)
Quemadura infectada	1 (0,0)
Rinolaringitis	1 (0,0)
Salpingitis	1 (0,0)
Sepsis	1 (0,0)
Sepsis abdominal	1 (0,0)
Sepsis enterocócica	1 (0,0)
Sepsis meningocócica	1 (0,0)
Sepsis neumocócica	1 (0,0)
Sepsis pulmonar	1 (0,0)
Shock séptico	1 (0,0)
Sinovitis purulenta	1 (0,0)
Superinfección viral	1 (0,0)
Sífilis	1 (0,0)
Síndrome de inmunodeficiencia adquirida	1 (0,0)
Teniasis	1 (0,0)
Tiña	1 (0,0)
Tiña corporal	1 (0,0)
Tuberculosis de ganglios linfáticos intratorácicos	1 (0,0)
Vaginitis por Gardnerella	1 (0,0)
Viremia	1 (0,0)
infección genital	1 (0,0)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	174 (2,1)
Astenia	33 (19,0)
Enfermedad de tipo gripal	28 (16,1)
Malestar general	9 (5,2)
Ulceración de mucosa	9 (5,2)
Sequedad de mucosa	8 (4,6)
Dolor torácico no cardíaco	7 (4,0)
Úlcera	7 (4,0)
Reacción local	6 (3,4)
Reacción no específica	6 (3,4)
Trastorno mal definido	6 (3,4)
Nódulo	5 (2,9)

Sensación anormal	5 (2,9)
Síntoma general	5 (2,9)
Sensación de opresión	4 (2,3)
Empeoramiento de enfermedad concomitante	3 (1,7)
Intolerancia a los medicamentos	3 (1,7)
Deterioro general del estado físico	2 (1,1)
Dolor	2 (1,1)
Empeoramiento de la enfermedad	2 (1,1)
Inflamación en la zona de venopunción	2 (1,1)
Molestia	2 (1,1)
Pirexia	2 (1,1)
Reacción adversa a fármacos	2 (1,1)
Serositis	2 (1,1)
Ardor en la zona de infusión	1 (0,6)
Calcinosis	1 (0,6)
Enrojecimiento de la articulación de la zona de inyección	1 (0,6)
Fatiga	1 (0,6)
Hiperpirexia	1 (0,6)
Inflamación	1 (0,6)
Muerte	1 (0,6)
Picor en el lugar de inyección	1 (0,6)
Reacción paradójica a un fármaco	1 (0,6)
Sensación de flujo sanguíneo	1 (0,6)
Sensación de inquietud	1 (0,6)
Síndrome de disfunción multiorgánica	1 (0,6)
Tejido adiposo aumentado	1 (0,6)
Xerosis	1 (0,6)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	616 (7,5)
Urticaria	87 (14,1)
Psoriasis	52 (8,4)
Prurito	30 (4,9)
Eritema	29 (4,7)
Dermatitis	21 (3,4)
Reacción cutánea	19 (3,1)
Alopecia	18 (2,9)
Eczema	18 (2,9)
Erupción	18 (2,9)
Erupción eritematosa	12 (1,9)
Liquen plano	10 (1,6)
Lupus eritematoso cutáneo	10 (1,6)
Rubefacción	10 (1,6)
Erupción macular	9 (1,5)
Prurito generalizado	9 (1,5)

Vasculitis cutánea	9 (1,5)
Úlcera de la piel	9 (1,5)
Blefaritis	8 (1,3)
Erupción psoriasiforme	8 (1,3)
Alopecia areata	7 (1,1)
Urticaria generalizada	7 (1,1)
Lesión de la piel	6 (1,0)
Dermatitis seborreica	5 (0,8)
Erupción generalizada	5 (0,8)
Hiperqueratosis	5 (0,8)
Nódulo reumatoide	5 (0,8)
Síntoma cutáneo	5 (0,8)
Erupción maculopapular	4 (0,6)
Psoriasis de rebote	4 (0,6)
Psoriasis pustular	4 (0,6)
Síndrome tipo lupus	4 (0,6)
Urticaria solar	4 (0,6)
Uña encarnada	4 (0,6)
Úlcera diabética	4 (0,6)
Acné	3 (0,5)
Dermatitis alérgica	3 (0,5)
Dermatitis psoriasiforme	3 (0,5)
Edema de cara	3 (0,5)
Eritema generalizado	3 (0,5)
Eritema nudoso	3 (0,5)
Erupción vesicular	3 (0,5)
Granuloma anular	3 (0,5)
Hidradenitis	3 (0,5)
Prurito genital	3 (0,5)
Psoriasis de las uñas	3 (0,5)
Psoriasis gutata	3 (0,5)
Queratosis actínica	3 (0,5)
Ulceración mucocutánea	3 (0,5)
Urticaria localizada	3 (0,5)
Alopecia total	2 (0,3)
Dermatitis atópica	2 (0,3)
Dermatitis autoinmune	2 (0,3)
Dermatosis	2 (0,3)
Dermatosis neutrofílica reumatoide	2 (0,3)
Eritema multiforme	2 (0,3)
Erupción folicular	2 (0,3)
Erupción medicamentosa	2 (0,3)
Erupción papuloescamosa	2 (0,3)
Erupción prurítica	2 (0,3)
Granuloma	2 (0,3)

Liquen escleroso	2 (0,3)
Liquenificación	2 (0,3)
Lupus eritematoso cutáneo agudo	2 (0,3)
Nódulo en la piel	2 (0,3)
Paniculitis	2 (0,3)
Petequias	2 (0,3)
Pitiriasis	2 (0,3)
Prurigo	2 (0,3)
Prurito alérgico	2 (0,3)
Púrpura de Schönlein-Henoch	2 (0,3)
Púrpura palpable	2 (0,3)
Reacción de fotosensibilidad	2 (0,3)
Reacción localizada de la piel	2 (0,3)
Rosácea	2 (0,3)
Trastorno de la piel	2 (0,3)
Trastorno de las uñas	2 (0,3)
Vasculitis leucocitoclástica	2 (0,3)
Vitíligo	2 (0,3)
Acné quístico	1 (0,2)
Alopecia difusa	1 (0,2)
Alteración vascular cutánea	1 (0,2)
Cambio de pigmentación postinflamatorio	1 (0,2)
Cicatriz hipertrófica	1 (0,2)
Dermatitis de estasis	1 (0,2)
Dermatosis neutrófila aguda febril	1 (0,2)
Despigmentación de la piel	1 (0,2)
Distrofia de la piel	1 (0,2)
Distrofia de las uñas	1 (0,2)
Eczema exudativo	1 (0,2)
Eczema numular	1 (0,2)
Edema angioneurótico	1 (0,2)
Edema cutáneo	1 (0,2)
Edema palpebral	1 (0,2)
Eritema elevatum diutinum	1 (0,2)
Eritema palmar	1 (0,2)
Eritrocianosis	1 (0,2)
Erupción cutánea toxica	1 (0,2)
Erupción escamosa	1 (0,2)
Escleroderma	1 (0,2)
Granuloma de piel	1 (0,2)
Hemorragia cutánea	1 (0,2)
Hiperactividad de las glándulas sebáceas	1 (0,2)
Hiperpigmentación de la piel	1 (0,2)
Hipopigmentación de la piel	1 (0,2)
Intertrigo	1 (0,2)

Leucoplasia	1 (0,2)
Paniculitis septal	1 (0,2)
Papilomatosis confluyente y reticular	1 (0,2)
Paraqueratosis	1 (0,2)
Penfigoide	1 (0,2)
Pioestomatitis vegetante	1 (0,2)
Pitiriasis alba	1 (0,2)
Pitiriasis rosada	1 (0,2)
Prurito vulvovaginal	1 (0,2)
Psoriasis eritrodérmica	1 (0,2)
Purpura	1 (0,2)
Pápula	1 (0,2)
Púrpura vascular	1 (0,2)
Queilitis	1 (0,2)
Reacción cutánea maculovesicular	1 (0,2)
Rosácea granulomatosa	1 (0,2)
Sudor frío	1 (0,2)
Textura de la piel anormal	1 (0,2)
Trastorno de la pigmentación	1 (0,2)
Trastorno de las glándulas sebáceas	1 (0,2)
Trastorno del pelo	1 (0,2)
Urticaria acuagénica	1 (0,2)
Urticaria crónica	1 (0,2)
Urticaria espontánea crónica	1 (0,2)
Vasculitis nodular	1 (0,2)
Vasculitis por hipersensibilidad	1 (0,2)
Xantoma	1 (0,2)

Exploraciones complementarias	300 (3,6)
Transaminasas elevadas	80 (26,7)
Colesterol elevado en sangre	35 (11,7)
Recuento disminuido de neutrófilos	17 (5,7)
Triglicéridos elevados en sangre	12 (4,0)
Creatinina elevada en sangre	7 (2,3)
Enzimas hepáticos aumentados	7 (2,3)
Recuento disminuido de plaquetas	7 (2,3)
Creatinfosfoquinasa elevada en sangre	5 (1,7)
Nitritos en orina	5 (1,7)
Presencia de inmunoglobulina monoclonal	5 (1,7)
Vitamina D disminuida	5 (1,7)
Enzimas hepáticas anormales	4 (1,3)
Ferritina disminuida en suero	4 (1,3)
Proteínas en orina	4 (1,3)
Temperatura corporal elevada	4 (1,3)

Glucosa elevada en sangre	3 (1,0)
Glutamiltransferasa gamma elevada	3 (1,0)
Hierro disminuido en sangre	3 (1,0)
Peso disminuido	3 (1,0)
Presión arterial aumentada	3 (1,0)
Anticuerpos anti DNA positivos	2 (0,7)
Anticuerpos antinucleares positivos	2 (0,7)
Artroscopia	2 (0,7)
Bilirrubina elevada en sangre	2 (0,7)
Densidad ósea disminuida	2 (0,7)
Fosfatasa alcalina sangre aumentada	2 (0,7)
Fósforo disminuido en sangre	2 (0,7)
Lípidos elevados	2 (0,7)
Microglobulina beta 2 elevada	2 (0,7)
Presión arterial ambulatoria elevada	2 (0,7)
Prueba de Escherichia positiva	2 (0,7)
Recuento elevado de leucocitos	2 (0,7)
Recuento elevado de neutrófilos	2 (0,7)
Vitamina B12 disminuida	2 (0,7)
Volumen globular medio aumentado	2 (0,7)
Aclaramiento de creatinina elevado	1 (0,3)
Aclaramiento renal de creatinina disminuido	1 (0,3)
Amilasa elevada	1 (0,3)
Amilasa elevada en sangre	1 (0,3)
Anticuerpos anti-tiroideos positivos	1 (0,3)
Anticuerpos antifosfolípido positivo	1 (0,3)
Anticuerpos antinucleares	1 (0,3)
Aspiración de quiste	1 (0,3)
Cateterismo cardiaco	1 (0,3)
Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica	1 (0,3)
Colesterol normal en sangre	1 (0,3)
Colonoscopia	1 (0,3)
Concentración de cadenas ligeras aumentada	1 (0,3)
Creatina elevada en sangre	1 (0,3)
Cuenta granulocitaria aumentada	1 (0,3)
Cultivo de orina positivo	1 (0,3)
Ecografía hepática anormal	1 (0,3)
Enzimas musculares aumentados	1 (0,3)
Exploración física	1 (0,3)
Glucocorticoides anormales	1 (0,3)
Grosor de capas íntima y media carotídeas aumentado	1 (0,3)
Haptoglobina elevada	1 (0,3)
Hemoglobina elevada	1 (0,3)
Homocisteína elevada en sangre	1 (0,3)
Inmunoglobulina A elevada en sangre	1 (0,3)

Inmunoglobulina G disminuida en sangre	1 (0,3)
Inmunoglobulina G elevada en sangre	1 (0,3)
Inmunoglobulina M elevada en sangre	1 (0,3)
Nódulo linfático palpable	1 (0,3)
Porcentaje de eosinófilos elevado	1 (0,3)
Potasio elevado en sangre	1 (0,3)
Presencia de aglutinación de hematíes	1 (0,3)
Presión intraocular aumentada	1 (0,3)
Prolactina elevada en sangre	1 (0,3)
Prueba de Helicobacter positiva	1 (0,3)
Prueba de función renal anormal	1 (0,3)
Prueba de función tiroidea anormal	1 (0,3)
Prueba de sangre oculta de origen gástrico positiva	1 (0,3)
Prueba hematológica anormal	1 (0,3)
Prueba hematológica normal	1 (0,3)
Prueba para virus del papiloma humano	1 (0,3)
Prueba positiva de hongos en orina	1 (0,3)
Prueba positiva de la tuberculina	1 (0,3)
Pulso poplíteo anormal	1 (0,3)
Radiografía de pelvis y cadera anormal	1 (0,3)
Recuento anormal de plaquetas	1 (0,3)
Recuento disminuido de linfocitos	1 (0,3)
Recuento granulocitario disminuido	1 (0,3)
Resonancia magnética nuclear	1 (0,3)
Sangre oculta en heces	1 (0,3)
Saturación de transferrina disminuida	1 (0,3)
TAC cerebral anormal	1 (0,3)
Ureteroscopia	1 (0,3)
Ácido úrico elevado en sangre	1 (0,3)

Trastornos gastrointestinales	417 (5,1)
Diarrea	88 (21,1)
Ulceración de la boca	24 (5,8)
Dolor abdominal	22 (5,3)
Náuseas	17 (4,1)
Vómitos	17 (4,1)
Úlcera aftosa	12 (2,9)
Gastritis	10 (2,4)
Odinofagia	10 (2,4)
Dolor dental	9 (2,2)
Hemorragia digestiva baja	8 (1,9)
Fisura anal	7 (1,7)
Dispepsia	6 (1,4)
Hernia de hiato	6 (1,4)

Hernia inguinal	6 (1,4)
Caries dental	5 (1,2)
Divertículo intestinal	5 (1,2)
Heces blandas	5 (1,2)
Hemorragia rectal	5 (1,2)
Hemorroides	5 (1,2)
Malestar epigástrico	5 (1,2)
Colitis microscópica	4 (1,0)
Defecación irregular	4 (1,0)
Enfermedad por reflujo gastroesofágico	4 (1,0)
Hemorragia anal	4 (1,0)
Pancreatitis aguda	4 (1,0)
Alteración oral	3 (0,7)
Colitis	3 (0,7)
Estomatitis aftosa	3 (0,7)
Hernia umbilical	3 (0,7)
Inflamación periodontal	3 (0,7)
Obstrucción intestinal	3 (0,7)
Pancreatitis	3 (0,7)
Pólipo benigno de colon	3 (0,7)
Úlcera gástrica	3 (0,7)
Ampollas en la mucosa oral	2 (0,5)
Cálculo de glándula salival	2 (0,5)
Diarrea hemorrágica	2 (0,5)
Dolor gastrointestinal	2 (0,5)
Enfermedad intestinal inflamatoria	2 (0,5)
Esofagitis	2 (0,5)
Estomatitis	2 (0,5)
Estreñimiento	2 (0,5)
Heces anormales	2 (0,5)
Hematemesis	2 (0,5)
Hematoquecia	2 (0,5)
Hemorragia gingival	2 (0,5)
Isquemia intestinal	2 (0,5)
Mucositis gastrointestinal	2 (0,5)
Reflujo gástrico	2 (0,5)
Síndrome del intestino irritable	2 (0,5)
Trastorno de diente	2 (0,5)
Abdomen agudo	1 (0,2)
Acalasia esofágica	1 (0,2)
Alteración de la mucosa gastrointestinal	1 (0,2)
Alteración de la pared abdominal	1 (0,2)
Alteración oral mucosa	1 (0,2)
Apendicitis no infecciosa	1 (0,2)
Aumento de tamaño de la glándula submaxilar	1 (0,2)

Cambio de color de las heces	1 (0,2)
Cambio de color de los dientes	1 (0,2)
Dientes frágiles	1 (0,2)
Disfagia	1 (0,2)
Divertículo	1 (0,2)
Dolor bucal	1 (0,2)
Dolor en la zona superior del abdomen	1 (0,2)
Duodenitis	1 (0,2)
Duodenitis erosiva	1 (0,2)
Eventración de hernia	1 (0,2)
Fístula anal	1 (0,2)
Gastritis atrófica	1 (0,2)
Gastritis erosiva	1 (0,2)
Gastritis hipertrófica	1 (0,2)
Gastroduodenitis	1 (0,2)
Gastroenteritis no infecciosa	1 (0,2)
Granuloma apical	1 (0,2)
Heces acuosas	1 (0,2)
Hematoma abdominal	1 (0,2)
Hemorragia de boca	1 (0,2)
Hemorragia de la pared abdominal	1 (0,2)
Hemorragia del intestino grueso	1 (0,2)
Hemorragia gastrointestinal	1 (0,2)
Hemorragia gastrointestinal alta	1 (0,2)
Hemorragia intestinal	1 (0,2)
Hemorroides trombosadas	1 (0,2)
Hernia inguinal obstructiva	1 (0,2)
Irregularidad de la mucosa bucal	1 (0,2)
Irritación de garganta	1 (0,2)
Lengua geográfica	1 (0,2)
Lesión de la mucosa gástrica	1 (0,2)
Molestia esofágica	1 (0,2)
Molestia gingival	1 (0,2)
Molestias en el estómago	1 (0,2)
Obstrucción del conducto salival	1 (0,2)
Pancreatitis alcohólica	1 (0,2)
Pancreatitis recurrente	1 (0,2)
Pancreopatía alcohólica	1 (0,2)
Perforación duodenal	1 (0,2)
Perforación yeyunal	1 (0,2)
Prurito en las encías	1 (0,2)
Prurito oral	1 (0,2)
Pápula oral	1 (0,2)
Pérdida de pieza dental	1 (0,2)
Pólipo colorrectal	1 (0,2)

Pólipo de colon	1 (0,2)
Regurgitación	1 (0,2)
Sequedad de labios	1 (0,2)
Trastorno de la motilidad gastrointestinal	1 (0,2)
Trastorno de las glándulas salivales	1 (0,2)
Trastorno esofágico	1 (0,2)
Trastornos gastrointestinales funcionales	1 (0,2)
Úlcera gastrointestinal	1 (0,2)
Úlceración gingival	1 (0,2)
Íleo	1 (0,2)
Íleo paralítico	1 (0,2)
Úlcera gastroduodenal	1 (0,2)

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	220 (2,7)
Artritis	24 (10,9)
Dolor musculoesquelético	21 (9,5)
Dolor de espalda	17 (7,7)
Bursitis	16 (7,3)
Hernia discal intervertebral	16 (7,3)
Artralgia	13 (5,9)
Cervicalgia	7 (3,2)
Dolor en una extremidad	7 (3,2)
Fibromialgia	7 (3,2)
Poliartritis	7 (3,2)
Dolor torácico musculoesquelético	5 (2,3)
Monartritis	4 (1,8)
Necrosis aséptica ósea	4 (1,8)
Osteonecrosis	4 (1,8)
Contractura muscular	3 (1,4)
Degeneración de disco intervertebral	3 (1,4)
Desplazamiento de disco intervertebral	3 (1,4)
Dolor de la pared torácica	3 (1,4)
Osteonecrosis mandibular	3 (1,4)
Policondritis recidivante	3 (1,4)
Sinovitis	3 (1,4)
Deformidad de los pies	2 (0,9)
Dolor tendinoso	2 (0,9)
Espondilolisis	2 (0,9)
Hinchazón articular	2 (0,9)
Mialgia	2 (0,9)
Osteoartropatía	2 (0,9)
Sacroileítis	2 (0,9)
Tenocalcinosis	2 (0,9)
Trastorno de la columna vertebral	2 (0,9)

Trastorno tendinoso	2 (0,9)
Artritis periférica	1 (0,5)
Artrosis localizada	1 (0,5)
Bloqueo articular	1 (0,5)
Condritis	1 (0,5)
Condrocalcinosis	1 (0,5)
Contractura articular	1 (0,5)
Deformidad de la cadera	1 (0,5)
Deformidad espinal	1 (0,5)
Degeneración meniscal	1 (0,5)
Dolor inguinal	1 (0,5)
Dolor púbico	1 (0,5)
Dolor óseo	1 (0,5)
Espondiloartropatía	1 (0,5)
Estrechamiento del espacio intervertebral	1 (0,5)
Exostosis	1 (0,5)
Fasciitis plantar	1 (0,5)
Fístula	1 (0,5)
Inestabilidad articular	1 (0,5)
Masa inguinal	1 (0,5)
Miopatía	1 (0,5)
Osteocondritis	1 (0,5)
Pérdida de hueso	1 (0,5)
Trastorno de disco intervertebral	1 (0,5)
Trastorno de ligamentos	1 (0,5)
Trastorno de tejidos blandos	1 (0,5)
Trastorno mandibular	1 (0,5)
Trastorno sinovial	1 (0,5)
	220 (100,0)

Trastornos del sistema nervioso	361 (4,4)
Cefalea	87 (24,1)
Parestesia	24 (6,6)
Ciática	11 (3,0)
Ictus isquémico	11 (3,0)
Migraña	11 (3,0)
Arterioesclerosis carotídea	9 (2,5)
Accidente isquémico transitorio	8 (2,2)
Desmielinización	7 (1,9)
Neuropatía periférica	7 (1,9)
Síndrome de apnea del sueño	7 (1,9)
Parálisis facial	5 (1,4)
Síndrome del túnel carpiano	5 (1,4)
Afonía	4 (1,1)

Hormiguelo	4 (1,1)
Infarto cerebral	4 (1,1)
Insomnio	4 (1,1)
Neuropatía sensorimotora periférica	4 (1,1)
Accidente cerebrovascular	3 (0,8)
Alteración de la memoria	3 (0,8)
Diplopía	3 (0,8)
Déficit neurológico isquémico reversible	3 (0,8)
Enfermedad de Parkinson	3 (0,8)
Epilepsia	3 (0,8)
Estenosis de la columna vertebral	3 (0,8)
Incontinencia urinaria	3 (0,8)
Mielopatía cervical	3 (0,8)
Migraña con aura	3 (0,8)
Neuropatía periférica sensitiva	3 (0,8)
Neuropatía óptica isquémica	3 (0,8)
Pérdida de conciencia	3 (0,8)
Radiculopatía lumbar	3 (0,8)
Radiculopatía lumbosacra	3 (0,8)
Temblor esencial	3 (0,8)
Amnesia global transitoria	2 (0,6)
Disartria	2 (0,6)
Disestesia	2 (0,6)
Disfonía	2 (0,6)
Estenosis de la arteria carótida	2 (0,6)
Estenosis espinolumbar	2 (0,6)
Hemorragia cerebral	2 (0,6)
Infarto cerebral isquémico	2 (0,6)
Neuralgia del trigémino	2 (0,6)
Parestesias en mucosas	2 (0,6)
Parálisis facial	2 (0,6)
Síndrome cervicobraquial	2 (0,6)
Trastorno extrapiramidal	2 (0,6)
Visión borrosa	2 (0,6)
Afonía psicógena	1 (0,3)
Agudeza visual disminuida	1 (0,3)
Alteración cerebrovascular	1 (0,3)
Alteración de la marcha	1 (0,3)
Alteración del nervio trigémino	1 (0,3)
Amnesia	1 (0,3)
Arterioesclerosis cerebral	1 (0,3)
Ataxia	1 (0,3)
Ateroesclerosis cerebral	1 (0,3)
Cefalea diaria persistente de novo	1 (0,3)
Cefalea en racimos	1 (0,3)

Claudicación espinal	1 (0,3)
Compresión de la médula cervical	1 (0,3)
Convulsión en la infancia	1 (0,3)
Convulsión febril	1 (0,3)
Convulsión tónica	1 (0,3)
Daño cerebral	1 (0,3)
Defecto del campo visual	1 (0,3)
Demencia	1 (0,3)
Demencia de tipo Alzheimer con estado de ánimo deprimido	1 (0,3)
Demencia senil	1 (0,3)
Desorientación	1 (0,3)
Deterioro cognitivo vascular	1 (0,3)
Dolor neuromuscular	1 (0,3)
Dolor neuropático	1 (0,3)
Dolor radicular	1 (0,3)
Encefalopatía	1 (0,3)
Esclerosis lateral amiotrófica	1 (0,3)
Esclerosis múltiple remitente-recurrente	1 (0,3)
Espasmo facial	1 (0,3)
Estenosis cervicoespinal	1 (0,3)
Fotofobia	1 (0,3)
Hematoma intracraneal	1 (0,3)
Hemiparesia	1 (0,3)
Hemorragia intracraneal	1 (0,3)
Hipocinesia	1 (0,3)
Hipoestesia	1 (0,3)
Ictus embólico	1 (0,3)
Ictus hemorrágico	1 (0,3)
Ictus lacunar	1 (0,3)
Incontinencia anal	1 (0,3)
Infarto cerebral trombótico	1 (0,3)
Infarto lacunar	1 (0,3)
Insuficiencia circulatoria cerebral	1 (0,3)
Isquemia cerebral	1 (0,3)
Migraña oftalmopléjica	1 (0,3)
Movimientos clónicos tónicos	1 (0,3)
Movimientos torpes	1 (0,3)
Necrosis laminar cortical	1 (0,3)
Neuralgia	1 (0,3)
Neurapraxia cubital	1 (0,3)
Neuritis cervical	1 (0,3)
Neuropatía axonal	1 (0,3)
Neuropatía del nervio ciático	1 (0,3)
Oclusión de la arteria carótida	1 (0,3)
Paresia de nervio periférico	1 (0,3)

Parestesia oral	1 (0,3)
Parestesias periorales	1 (0,3)
Polineuropatía	1 (0,3)
Polineuropatía aguda	1 (0,3)
Presión intracraneal aumentada	1 (0,3)
Pérdida de fuerza muscular	1 (0,3)
Pérdida de sensibilidad	1 (0,3)
Radiculopatía	1 (0,3)
Radiculopatía cervical	1 (0,3)
Sensación de ardor	1 (0,3)
Síndrome de la articulación temporomandibular	1 (0,3)
Síndrome radicular	1 (0,3)
Síntoma neurológico	1 (0,3)
Temblor	1 (0,3)
Temblor postural	1 (0,3)
Trastorno de la vía visual	1 (0,3)
Trombosis de arteria cerebral	1 (0,3)

Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos

Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	545 (6,6)
Reacción asociada a una infusión	83 (15,2)
Tendinitis	19 (3,5)
Eritema en la zona de inyección	17 (3,1)
Rotura tendinosa	17 (3,1)
Fractura de húmero	16 (2,9)
Fractura de costilla	15 (2,8)
Urticaria en la zona de inyección	13 (2,4)
Fractura de la vértebra lumbar	11 (2,0)
Fractura de radio	10 (1,8)
Reacción en la zona de inyección	10 (1,8)
Fractura de la vértebra dorsal	9 (1,7)
Fractura de tobillo	9 (1,7)
Fractura del pie	9 (1,7)
Fractura de la mano	8 (1,5)
Fractura de antebrazo	7 (1,3)
Fractura de la columna vertebral	7 (1,3)
Accidente de tráfico en carretera	6 (1,1)
Fractura de pelvis	6 (1,1)
Hipertensión en procedimiento terapéutico	6 (1,1)
Lesión de menisco rotuliano	6 (1,1)
Ampolla	5 (0,9)
Desprendimiento de retina	5 (0,9)
Erupción en la área de inyección	5 (0,9)
Esguince de ligamentos	5 (0,9)

Flebitis	5 (0,9)
Fractura de tibia	5 (0,9)
Fractura del cuello del fémur	5 (0,9)
Luxación articular	5 (0,9)
Eritema en la zona de aplicación	4 (0,7)
Fractura de cadera	4 (0,7)
Fractura de muñeca	4 (0,7)
Fractura osteoporótica	4 (0,7)
Herida cutánea	4 (0,7)
Reacción relacionada con la administración	4 (0,7)
Toxicidad cutánea	4 (0,7)
Desprendimiento del cuerpo vítreo	3 (0,6)
Fractura	3 (0,6)
Fractura de clavícula	3 (0,6)
Fractura de extremidad	3 (0,6)
Fractura de peroné	3 (0,6)
Fractura de rótula	3 (0,6)
Fractura patológica	3 (0,6)
Fractura traumática	3 (0,6)
Herida complicada	3 (0,6)
Hipertermia	3 (0,6)
Infarto de miocardio postprocedimiento	3 (0,6)
Lesión de menisco	3 (0,6)
Lesión traumática de tendón	3 (0,6)
Meralgia parestésica	3 (0,6)
Nódulo en el lugar de inyección	3 (0,6)
Reacción en el zona de aplicación	3 (0,6)
Traumatismo craneoencefálico	3 (0,6)
Urticaria en la zona de aplicación	3 (0,6)
Úlcera traumática	3 (0,6)
Artropatía traumática	2 (0,4)
Caída	2 (0,4)
Contusión ósea	2 (0,4)
Cuerpo extraño en ojo	2 (0,4)
Dolor en la zona de inyección	2 (0,4)
Epicondilitis	2 (0,4)
Eritema en la zona de infusión	2 (0,4)
Erupción de la zona de aplicación	2 (0,4)
Esguince articular	2 (0,4)
Fractura de cúbito	2 (0,4)
Fractura de fémur	2 (0,4)
Fractura de miembro inferior	2 (0,4)
Fractura del Pubis	2 (0,4)
Fractura por sobrecarga	2 (0,4)
Hemorragia subaracnoidea	2 (0,4)

Herida	2 (0,4)
Lesión del disco intervertebral	2 (0,4)
Mordedura de animal	2 (0,4)
Perniosis	2 (0,4)
Picadura de artrópodo	2 (0,4)
Pustulosis exantemática generalizada aguda	2 (0,4)
Rash en el lugar de incisión	2 (0,4)
Reacción en el lugar de infusión	2 (0,4)
Reacción en el lugar de inserción de un dispositivo médico	2 (0,4)
Reacción en la zona de administración	2 (0,4)
Reacción relacionada con inyección	2 (0,4)
Rotura muscular	2 (0,4)
Toxicidad gastrointestinal	2 (0,4)
Urticaria en el lugar de infusión	2 (0,4)
Urticaria en la zona de administración	2 (0,4)
Aborto inducido fallido	1 (0,2)
Aplastamiento del tórax	1 (0,2)
Artritis traumática	1 (0,2)
Asbestosis	1 (0,2)
Complicación secundaria a intervención vascular	1 (0,2)
Complicación con el tubo de alimentación	1 (0,2)
Complicación de cirugía de catarata	1 (0,2)
Complicación posoperatoria de la herida	1 (0,2)
Complicación post-intervención	1 (0,2)
Conmoción	1 (0,2)
Contusión	1 (0,2)
Dehiscencia de anastomosis intestinal	1 (0,2)
Dehiscencia de herida	1 (0,2)
Dermatitis de contacto	1 (0,2)
Dermatitis de la zona de inyección	1 (0,2)
Diarrea postprocedimiento	1 (0,2)
Dislocación articular postoperatoria	1 (0,2)
Dislocación de prótesis de articulación	1 (0,2)
Disnea asociada a transfusión	1 (0,2)
Dolor en el lugar de punción	1 (0,2)
Eczema en el lugar de inyección	1 (0,2)
Edema de la zona de inyección	1 (0,2)
Eritema en el lugar de administración	1 (0,2)
Exposición a un fármaco durante el embarazo	1 (0,2)
Fisura ósea	1 (0,2)
Flebitis en el lugar de infusión	1 (0,2)
Fractura de la vertebra cervical	1 (0,2)
Fractura de los huesos de la cara	1 (0,2)
Fractura de miembro superior	1 (0,2)
Fractura de ramas púbicas	1 (0,2)

Fractura esternal	1 (0,2)
Fractura por compresión de la columna vertebral	1 (0,2)
Gastroparesia postquirúrgica	1 (0,2)
Hematoma bursal	1 (0,2)
Hematoma subcutáneo	1 (0,2)
Hematoma suprarrenal	1 (0,2)
Hemorragia cerebral traumática	1 (0,2)
Hemorragia intracraneal traumática	1 (0,2)
Hepatitis tóxica	1 (0,2)
Herida corneal	1 (0,2)
Herida esofágica	1 (0,2)
Hiperestesia en la zona de inyección	1 (0,2)
Hipersensibilidad de la zona de inyección	1 (0,2)
Induración del lugar de infusión	1 (0,2)
Inflamación de la zona de inyección	1 (0,2)
Inflamación en el sitio de aplicación	1 (0,2)
Intoxicación etílica	1 (0,2)
Isquion fracturado	1 (0,2)
Laceración	1 (0,2)
Lesión cartilaginosa traumática	1 (0,2)
Lesión de cólon	1 (0,2)
Lesión traumática de la piel	1 (0,2)
Lesión traumática de miembro	1 (0,2)
Lesión traumática muscular	1 (0,2)
Lesión ungueal	1 (0,2)
Nefropatía tóxica	1 (0,2)
Neumopatía intersticial idiopática	1 (0,2)
Neumotórax por procedimiento médico	1 (0,2)
Perforación corneal	1 (0,2)
Perforación de la membrana timpánica	1 (0,2)
Perforación uterina	1 (0,2)
Politraumatismo	1 (0,2)
Quemaduras de tercer grado	1 (0,2)
Reacción alérgica a una vacuna	1 (0,2)
Reacción en el lugar de instilación	1 (0,2)
Reacción en la zona de aplicación del procedimiento	1 (0,2)
Reacción en la zona de punción	1 (0,2)
Reacción febril post-transfusional no hemolítica	1 (0,2)
Sacro fracturado	1 (0,2)
Sangrado por el sitio del estoma intestinal	1 (0,2)
Secreción sanguinolenta de vías aéreas	1 (0,2)
Seudoartrosis	1 (0,2)
Síndrome de postcolecistectomía	1 (0,2)
Síndrome postvacunación	1 (0,2)
Urticaria en la zona de instilación	1 (0,2)

Vómitos postprocedimiento	1 (0,2)
Procedimientos médicos y quirúrgicos	337 (4,1)
Cirugía de cataratas	24 (7,1)
Artroplastia de rodilla	18 (5,3)
Cirugía del pie	18 (5,3)
Colecistectomía	16 (4,7)
Artroplastia de cadera	14 (4,2)
Cirugía de dedo del pie	9 (2,7)
Cirugía de juanetes	9 (2,7)
Cirugía de cadera	8 (2,4)
Reparación de hernia inguinal	8 (2,4)
Artrodesis	6 (1,8)
Cirugía de las extremidades	6 (1,8)
Descompresión del túnel carpiano	6 (1,8)
Implante de prótesis	5 (1,5)
Cirugía de disco intervertebral	4 (1,2)
Cirugía de la muñeca	4 (1,2)
Cirugía de la pared abdominal	4 (1,2)
Cirugía de rodilla	4 (1,2)
Cirugía ocular	4 (1,2)
Polipectomía del intestino grueso	4 (1,2)
Amputación	3 (0,9)
Cirugía reparadora de la mano	3 (0,9)
Extirpación de verrugas vulvares	3 (0,9)
Extracción dental	3 (0,9)
Histerectomía total	3 (0,9)
Inyección articular	3 (0,9)
Operación de hemorroides	3 (0,9)
Procedimiento intervencionista	3 (0,9)
Amputación de dedo del pie	2 (0,6)
Cardioversión	2 (0,6)
Cirugía articular	2 (0,6)
Cirugía cardíaca	2 (0,6)
Cirugía de senos	2 (0,6)
Cirugía de tobillo	2 (0,6)
Cirugía dental	2 (0,6)
Cirugía reparadora de dedo de la mano	2 (0,6)
Cirugía ósea	2 (0,6)
Descompresión del conducto espinal	2 (0,6)
Drenaje de absceso	2 (0,6)
Excisión de fístula anal	2 (0,6)
Extirpación de dermatofibroma	2 (0,6)
Extirpación de tumor benigno	2 (0,6)

Extracción de materia inerte de la piel o tejido subcutáneo	2 (0,6)
Fasciotomía	2 (0,6)
Histerectomía radical	2 (0,6)
Legrado endocervical	2 (0,6)
Procedimiento ortopédico	2 (0,6)
Reparación de seno pilonidal	2 (0,6)
Revascularización transmiocárdica	2 (0,6)
Sustitución de la válvula aórtica	2 (0,6)
Tratamiento de la mucositis	2 (0,6)
Anestesia por infiltración	1 (0,3)
Apendicectomía	1 (0,3)
Arterectomía con sustitución de injerto	1 (0,3)
Artroplastia del tobillo	1 (0,3)
Bloqueo de nervio	1 (0,3)
Cesárea	1 (0,3)
Cierre de ileostomía	1 (0,3)
Cirugía	1 (0,3)
Cirugía abdominal	1 (0,3)
Cirugía artroscópica	1 (0,3)
Cirugía cerebrovascular	1 (0,3)
Cirugía de hernia abdominal	1 (0,3)
Cirugía de la columna vertebral	1 (0,3)
Cirugía de los tendones	1 (0,3)
Cirugía de menisco	1 (0,3)
Cirugía de pulmón	1 (0,3)
Cirugía de vena varicosa	1 (0,3)
Cirugía del tracto urinario	1 (0,3)
Cirugía en la vejiga	1 (0,3)
Colectomía	1 (0,3)
Colocación de catéter	1 (0,3)
Colostomía	1 (0,3)
Corporectomía vertebral	1 (0,3)
Corrección de deformidad de la columna vertebral	1 (0,3)
Decorticación pleural	1 (0,3)
Derivación ileo-yeyunal	1 (0,3)
Descompresión de nervio periférico	1 (0,3)
Excisión de glándula sudorípara	1 (0,3)
Extirpación de la bolsa	1 (0,3)
Extirpación de lesión ovárica	1 (0,3)
Extirpación de lesión ósea	1 (0,3)
Extirpación de nódulo reumatoide	1 (0,3)
Extirpación de quiste	1 (0,3)
Extirpación de quiste de Baker	1 (0,3)
Extirpación de quiste de la piel	1 (0,3)
Extirpación de quiste nasal	1 (0,3)

Extirpación de quiste ovárico	1 (0,3)
Extirpación de quiste sebáceo	1 (0,3)
Extracción de cuerpo extraño del esófago	1 (0,3)
Extracción de cálculo ureteral	1 (0,3)
Extracción de cálculo vesical	1 (0,3)
Extracción de fijación interna	1 (0,3)
Extracción de muelas del juicio	1 (0,3)
Exéresis	1 (0,3)
Facocistectomía	1 (0,3)
Fijación interna de fractura	1 (0,3)
Ganglionectomía autonómica	1 (0,3)
Gastroenterostomía	1 (0,3)
Histerosalpingectomía	1 (0,3)
Histerosalpingo-ooforectomía	1 (0,3)
Hospitalización	1 (0,3)
Implante de marcapasos cardiaco	1 (0,3)
Implante dental	1 (0,3)
Inserción de prótesis ósea	1 (0,3)
Laminectomía vertebral	1 (0,3)
Liposucción	1 (0,3)
Mastectomía simple	1 (0,3)
Microcirugía de la mano	1 (0,3)
Nefrectomía	1 (0,3)
Nefroureterectomía	1 (0,3)
Ooforectomía bilateral	1 (0,3)
Osteotomía	1 (0,3)
Polipectomía intestinal	1 (0,3)
Polipectomía laríngea	1 (0,3)
Polipectomía nasal	1 (0,3)
Profilaxis contra para infecciones oportunistas	1 (0,3)
Profilaxis de litiasis renal	1 (0,3)
Prostatectomía	1 (0,3)
Prostatectomía transuretral	1 (0,3)
Radioterapia de próstata	1 (0,3)
Recolocación de lentes intraoculares	1 (0,3)
Reparación del ligamento	1 (0,3)
Reparación de eventración	1 (0,3)
Reparación de fístula intestinal	1 (0,3)
Reparación de hernia	1 (0,3)
Reparación de prolapso	1 (0,3)
Reparación de tendón	1 (0,3)
Reparación dental	1 (0,3)
Resección de intestino delgado	1 (0,3)
Retinopexia	1 (0,3)
Retirada de una fijación epifisaria	1 (0,3)

Rinectomía	1 (0,3)
Sigmoidectomía	1 (0,3)
Sinovectomía	1 (0,3)
Sinoviortesia	1 (0,3)
Sonda vesical permanente	1 (0,3)
Suspensión del cuello vesical	1 (0,3)
Sustitución de la pila del marcapasos cardiaco	1 (0,3)
Taponamiento nasal	1 (0,3)
Terapia para trastorno gastrointestinal	1 (0,3)
Tiroidectomía	1 (0,3)
Toracotomía	1 (0,3)
Tratamiento de una fractura	1 (0,3)
Tratamiento dental	1 (0,3)
Vertebroplastia	1 (0,3)
Vitrectomía	1 (0,3)

Trastornos oculares	91 (1,1)
Glaucoma	11 (12,1)
Ojo seco	10 (11,0)
Queratitis	10 (11,0)
Catarata	7 (7,7)
Ojo rojo	6 (6,6)
Iridociclitis	4 (4,4)
Degeneración macular	3 (3,3)
Síndrome sicca	3 (3,3)
Úlcera de córnea	3 (3,3)
Erosión corneal	2 (2,2)
Hemorragia conjuntival	2 (2,2)
Hiperemia de la conjuntiva	2 (2,2)
Trastorno del epitelio corneano	2 (2,2)
Alteración corneal	1 (1,1)
Alteración visual	1 (1,1)
Chalazión	1 (1,1)
Coroiditis	1 (1,1)
Deterioro visual	1 (1,1)
Dolor ocular	1 (1,1)
Eczema por contacto del párpado	1 (1,1)
Edema conjuntival	1 (1,1)
Edema macular	1 (1,1)
Exudados retinianos	1 (1,1)
Hinchazón del conducto lacrimal	1 (1,1)
Hipertensión ocular	1 (1,1)
Inflamación ocular	1 (1,1)
Maculopatía	1 (1,1)

Queratitis puntiforme	1 (1,1)
Queratoconjuntivitis seca	1 (1,1)
Queratopatía	1 (1,1)
Quiste macular	1 (1,1)
Retinopatía	1 (1,1)
Trastorno del cristalino	1 (1,1)
Trastorno del cuerpo vítreo	1 (1,1)
Trastorno vascular ocular	1 (1,1)
Trastornos estructurales de las glándulas lagrimales	1 (1,1)
Trombosis vascular de la retina	1 (1,1)
Vitritis	1 (1,1)
Úlcera conjuntival	1 (1,1)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	218 (2,6)
Catarro	68 (31,2)
Tos	30 (13,8)
Epistaxis	12 (5,5)
Derrame pleural	11 (5,0)
Bronquiectasia	8 (3,7)
Dificultad respiratoria	7 (3,2)
Fibrosis pulmonar	6 (2,8)
Tos productiva	5 (2,3)
Hiperreactividad bronquial	4 (1,8)
Inflamación de la vía respiratoria alta	4 (1,8)
Neumonitis	4 (1,8)
Alteración bronquial	3 (1,4)
Congestión nasal	3 (1,4)
Embolia pulmonar	3 (1,4)
Enfisema	3 (1,4)
Alteración pulmonar	2 (0,9)
Congestión del tracto respiratorio inferior	2 (0,9)
Dolor pleurítico	2 (0,9)
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	2 (0,9)
Hemorragia alveolar pulmonar	2 (0,9)
Hidrotórax	2 (0,9)
Pleuresía	2 (0,9)
Anormalidad de la resistencia vascular pulmonar	1 (0,5)
Bronquitis crónica	1 (0,5)
Bronquitis no infecciosa	1 (0,5)
Crisis asmática	1 (0,5)
Dolor faringolaríngeo	1 (0,5)
Edema epiglótico	1 (0,5)
Enfermedad broncopulmonar	1 (0,5)
Enfermedad obstructiva crónica de las vías respiratorias	1 (0,5)

Enfermedad pulmonar restrictiva	1 (0,5)
Expectoración aumentada	1 (0,5)
Fatiga respiratoria	1 (0,5)
Granuloma pulmonar	1 (0,5)
Hemorragia pulmonar	1 (0,5)
Hiperactividad bronquial	1 (0,5)
Hipertensión pulmonar	1 (0,5)
Hipoventilación	1 (0,5)
Inflamación del tracto respiratorio	1 (0,5)
Inflamación faríngea	1 (0,5)
Irritación bronquial	1 (0,5)
Lesión de garganta	1 (0,5)
Molestia laríngea	1 (0,5)
Neumonía organizativa	1 (0,5)
Neumonía por aspiración	1 (0,5)
Neumotórax	1 (0,5)
Rinorrea	1 (0,5)
Secreción aumentada de vías aéreas superiores	1 (0,5)
Síndrome de tos de las vías respiratorias superiores	1 (0,5)
Trastorno de las cuerdas vocales	1 (0,5)
Trastorno del intercambio gaseoso	1 (0,5)
Trastorno faríngeo	1 (0,5)
Trastorno obstructivo de las vías respiratorias	1 (0,5)
Trastorno pleural	1 (0,5)
Trombosis de la arteria pulmonar	1 (0,5)

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	258 (3,1)
Catarro sinusal	70 (27,1)
Leucopenia	36 (14,0)
Neutropenia	31 (12,0)
Anemia ferropénica	22 (8,5)
Anemia	19 (7,4)
Trombocitopenia	16 (6,2)
Linfocitosis	7 (2,7)
Linfopenia	6 (2,3)
Anemia microcítica	5 (1,9)
Eosinofilia	4 (1,6)
Leucocitosis	4 (1,6)
Linfadenopatía	4 (1,6)
Neutropenia febril	4 (1,6)
Macrocitosis	3 (1,2)
Pancitopenia	3 (1,2)
Bicitopenia	2 (0,8)
Linfoedema	2 (0,8)

Neutrofilia	2 (0,8)
Trombocitemia	2 (0,8)
Anemia de enfermedad crónica	1 (0,4)
Anemia hipocrómica	1 (0,4)
Anemia macrocítica	1 (0,4)
Disfunción reticuloendotelial	1 (0,4)
Granulocitopenia	1 (0,4)
Hemoglobinuria	1 (0,4)
Hepatoesplenomegalia	1 (0,4)
Hiperbilirrubinemia	1 (0,4)
Hipergammaglobulinemia	1 (0,4)
Hipoglobulinemia	1 (0,4)
Linfadenitis	1 (0,4)
Linfadenopatía medistínica	1 (0,4)
Linfadenopatía paratraqueal	1 (0,4)
Monocitosis	1 (0,4)
Síndrome hipereosinófilo	1 (0,4)
Trombocitosis	1 (0,4)

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)	233 (2,8)
Carcinoma basocelular	34 (14,6)
Quiste renal	7 (3,0)
Pólipo uterino	6 (2,6)
Carcinoma de células escamosas de la piel	5 (2,1)
Cáncer de mama	5 (2,1)
Leiomioma uterino	5 (2,1)
Lipoma	5 (2,1)
Quiste	5 (2,1)
Cáncer de próstata	4 (1,7)
Nevus melanocítico	4 (1,7)
Poliposis adenomatosa cólica	4 (1,7)
Adenoma de colon	3 (1,3)
Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello	3 (1,3)
Cáncer de colon	3 (1,3)
Melanoma maligno in situ	3 (1,3)
Micosis fungoide	3 (1,3)
Papiloma	3 (1,3)
Queratosis seborreica	3 (1,3)
Quiste de Bartolino	3 (1,3)
Quiste ovárico	3 (1,3)
Adenocarcinoma de pulmón	2 (0,9)
Carcinoma ductal de mama invasivo	2 (0,9)
Carcinoma mucoepidermoide	2 (0,9)
Cáncer de mama femenino	2 (0,9)

Enfermedad de Bowen	2 (0,9)
Enfermedad fibroquística de mama	2 (0,9)
Fibroma	2 (0,9)
Leucemia mielógena crónica	2 (0,9)
Linfoma	2 (0,9)
Neoplasia de colon	2 (0,9)
Neoplasia de piel	2 (0,9)
Neoplasia rectal	2 (0,9)
Pólipo en el intestino grueso	2 (0,9)
Quiste de tiroides	2 (0,9)
Quiste pancreático	2 (0,9)
Adenocarcinoma	1 (0,4)
Adenocarcinoma de colon	1 (0,4)
Adenocarcinoma de páncreas	1 (0,4)
Adenocarcinoma gástrico	1 (0,4)
Adenoma de glándulas suprarrenales	1 (0,4)
Adenoma tiroideo	1 (0,4)
Angioma intraóseo	1 (0,4)
Carcinoma de células escamosas de la vulva	1 (0,4)
Carcinoma de células renales, estadio II	1 (0,4)
Carcinoma de cérvix	1 (0,4)
Carcinoma de cérvix, estadio II	1 (0,4)
Carcinoma de mama invasivo	1 (0,4)
Carcinoma de pulmón de células escamosas, estadio I	1 (0,4)
Carcinoma ovárico endometriode	1 (0,4)
Carcinoma pancreático metastásico	1 (0,4)
Colesteatoma	1 (0,4)
Cáncer de colon estadio 0	1 (0,4)
Cáncer de mama, estadio I	1 (0,4)
Cáncer de mama, estadio II	1 (0,4)
Cáncer de piel	1 (0,4)
Cáncer de próstata, estadio I	1 (0,4)
Cáncer de pulmón de células pequeñas	1 (0,4)
Cáncer de tiroides	1 (0,4)
Cáncer de vejiga, estadio III	1 (0,4)
Cáncer endometrial	1 (0,4)
Cáncer gástrico	1 (0,4)
Cáncer papilar de tiroides	1 (0,4)
Dermatofibrosarcoma	1 (0,4)
Dolor canceroso	1 (0,4)
Enfermedad de Hodgkin tipo esclerosis nodular, estadio II	1 (0,4)
Enfermedad de Paget del pezón	1 (0,4)
Fascitis palmar	1 (0,4)
Fibroadenoma	1 (0,4)
Fibroadenoma de mama	1 (0,4)

Fibroma de mama	1 (0,4)
Gamopatía	1 (0,4)
Glioma	1 (0,4)
Granuloma piógeno	1 (0,4)
Hemangioma	1 (0,4)
Hemangioma hepático	1 (0,4)
Hipergammaglobulinemia monoclonal benigna	1 (0,4)
Leiomioma	1 (0,4)
Lesión cutánea fungosa	1 (0,4)
Leucemia aguda	1 (0,4)
Leucemia linfocítica crónica	1 (0,4)
Leucemia linfocítica crónica (en remisión)	1 (0,4)
Leucemia mieloide	1 (0,4)
Linfoma de células B	1 (0,4)
Linfoma de células B, estadio IV	1 (0,4)
Linfoma de células del manto	1 (0,4)
Linfoma difuso de células B grandes	1 (0,4)
Linfoma ganglionar de la zona marginal de células B, estadio IV	1 (0,4)
Linfoma no hodgkiniano, estadio IV	1 (0,4)
Melanoma maligno	1 (0,4)
Meningioma benigno	1 (0,4)
Neoplasia de mama	1 (0,4)
Neoplasia del tejido conjuntivo	1 (0,4)
Neoplasia maligna	1 (0,4)
Neoplasia maligna de pulmón	1 (0,4)
Neoplasia maligna de tórax	1 (0,4)
Neoplasia mieloproliferativa	1 (0,4)
Neoplasia orofaríngea	1 (0,4)
Neoplasia palpebral maligna	1 (0,4)
Neoplasia pulmonar	1 (0,4)
Neuroma	1 (0,4)
Neuroma de Morton	1 (0,4)
Nevus de Becker	1 (0,4)
Papiloma intraductal de mama	1 (0,4)
Pioderma gangrenoso	1 (0,4)
Progresión de neoplasia	1 (0,4)
Prolactinoma	1 (0,4)
Pólipo cervical	1 (0,4)
Pólipo en la vesícula biliar	1 (0,4)
Pólipo en las cuerdas vocales	1 (0,4)
Pólipos nasales	1 (0,4)
Quiste conjuntival	1 (0,4)
Quiste de glándula salival	1 (0,4)
Quiste dérmico	1 (0,4)
Quiste en una glándula suprarrenal	1 (0,4)

Quiste gingival	1 (0,4)
Quiste hepático	1 (0,4)
Quiste mamario	1 (0,4)
Quiste sinovial	1 (0,4)
Quiste óseo	1 (0,4)
Quiste óseo aneurismático	1 (0,4)
Síndrome de Trousseau	1 (0,4)
Síndrome del nevus displásico	1 (0,4)
Síndrome mielodisplásico	1 (0,4)
Teratoma ovárico de células germinales benigno	1 (0,4)
Tumor hipofisario benigno	1 (0,4)
Tumor ovárico benigno	1 (0,4)
Tumor ovárico dudoso	1 (0,4)
Trastornos vasculares	163 (2,0)
Hipertensión	72 (44,2)
Hipertensión esencial	41 (25,2)
Crisis hipertensiva	10 (6,1)
Trombosis venosa en extremidades	6 (3,7)
Aneurisma aórtico	4 (2,5)
Trombosis venosa profunda	4 (2,5)
Tromboflebitis	3 (1,8)
Tromboflebitis superficial	3 (1,8)
Hipertensión sistólica	2 (1,2)
Hipotensión	2 (1,2)
Trombosis arterial	2 (1,2)
Aneurisma de la arteria femoral	1 (0,6)
Angiosclerosis	1 (0,6)
Ateroesclerosis obliterante	1 (0,6)
Embolia periférica	1 (0,6)
Enfermedad arterial oclusiva	1 (0,6)
Estenosis arterial periférica	1 (0,6)
Fenómeno de Raynaud	1 (0,6)
Hematoma	1 (0,6)
Hipertensión endocrina	1 (0,6)
Isquemia periférica	1 (0,6)
Oclusión arterial periférica	1 (0,6)
Trastorno vascular periférico	1 (0,6)
Trombosis arterial en extremidad	1 (0,6)
Vena varicosa trombosada	1 (0,6)
	163 (100,0)

Trastornos cardiacos	244 (3,0)
Disnea	25 (10,2)
Mareo	24 (9,8)
Dolor torácico	20 (8,2)
Fibrilación auricular	20 (8,2)
Infarto agudo de miocardio	15 (6,1)
Angina de pecho	14 (5,7)
Síncope	11 (4,5)
Taquicardia	9 (3,7)
Palpitaciones	8 (3,3)
Disnea de esfuerzo	6 (2,5)
Angina inestable	5 (2,0)
Hemoptisis	5 (2,0)
Malestar torácico	5 (2,0)
Insuficiencia cardiaca aguda	4 (1,6)
Taquicardia supraventricular	4 (1,6)
Infarto de miocardio	3 (1,2)
Insuficiencia cardiaca	3 (1,2)
Isquemia de miocardio	3 (1,2)
Molestia cardiaca	3 (1,2)
Taquiarritmia	3 (1,2)
Trastorno cardiaco	3 (1,2)
Disnea de reposo	2 (0,8)
Edema localizado	2 (0,8)
Extrasístoles	2 (0,8)
Extrasístoles ventriculares	2 (0,8)
Insuficiencia cardiaca congestiva	2 (0,8)
Insuficiencia cardiaca crónica	2 (0,8)
Insuficiencia de la válvula mitral	2 (0,8)
Miocardiopatía aguda	2 (0,8)
Pericarditis	2 (0,8)
Presíncope	2 (0,8)
Pérdida de condición cardiovascular	2 (0,8)
Alteración ventricular	1 (0,4)
Aneurisma cardiaco	1 (0,4)
Arritmia	1 (0,4)
Arritmia supraventricular	1 (0,4)
Arteritis coronaria	1 (0,4)
Aterosclerosis de la arteria coronaria	1 (0,4)
Bloqueo de rama izquierda	1 (0,4)
Bradycardia	1 (0,4)
Bradycardia sinusal	1 (0,4)
Cardiomegalia hipertensiva	1 (0,4)
Cardiomiopatía hipertrófica	1 (0,4)
Cardiomiopatía isquémica	1 (0,4)

Disección de la arteria coronaria	1 (0,4)
Disnea laríngea	1 (0,4)
Edema periférico	1 (0,4)
Edema pulmonar agudo	1 (0,4)
Enfermedad cardiaca hipertensiva	1 (0,4)
Enfermedad de la válvula pulmonar	1 (0,4)
Enfermedad de las arterias coronarias	1 (0,4)
Equivalente anginoso	1 (0,4)
Estenosis de la válvula aórtica	1 (0,4)
Insuficiencia de la válvula aórtica	1 (0,4)
Insuficiencia ventricular	1 (0,4)
Insuficiencia ventricular izquierda	1 (0,4)
Insuficiencia ventricular izquierda aguda	1 (0,4)
Intolerancia ortostática	1 (0,4)
Taquicardia sinusal	1 (0,4)
Torsade de pointes	1 (0,4)
Trastorno de conducción	1 (0,4)
Trastornos renales y urinarios	168 (2,0)
Cólico renal	41 (24,4)
Nefrolitiasis	19 (11,3)
Hematuria	16 (9,5)
Proteinuria	16 (9,5)
Leucocituria	14 (8,3)
Hipertensión arterial vasculorrenal	7 (4,2)
Insuficiencia renal crónica	7 (4,2)
Cálculo ureteral	6 (3,6)
Cálculo urinario	4 (2,4)
Molestia en el tracto urinario	4 (2,4)
Insuficiencia renal aguda	3 (1,8)
Nefropatía	3 (1,8)
Retención urinaria	3 (1,8)
Cálculo uretral	2 (1,2)
Disuria	2 (1,2)
Glomerulonefritis proliferativa	2 (1,2)
Obstrucción ureteral	2 (1,2)
Ureterolitiasis	2 (1,2)
Albuminuria	1 (0,6)
Alteración renal	1 (0,6)
Enfermedad renal crónica	1 (0,6)
Esfuerzo miccional intenso	1 (0,6)
Fallo prerenal agudo	1 (0,6)
Fallo renal	1 (0,6)
Glucosuria	1 (0,6)

Hemorragia en tracto urinario	1 (0,6)
Inflamación del tracto urinario	1 (0,6)
Molestias en la vejiga	1 (0,6)
Nefritis	1 (0,6)
Obstrucción del tracto urinario	1 (0,6)
Polaquiuria	1 (0,6)
Prolapso vesical	1 (0,6)
Riñón pequeño	1 (0,6)

Trastornos del metabolismo y de la nutrición	331 (4,0)
Hipercolesterolemia	95 (28,7)
Osteoporosis	34 (10,3)
Esteatosis hepática	16 (4,8)
Hipertrigliceridemia	15 (4,5)
Hipotiroidismo	15 (4,5)
Osteopenia	15 (4,5)
Diabetes mellitus no dependiente de insulina	11 (3,3)
Diabetes mellitus	10 (3,0)
Bocio	9 (2,7)
Hiperuricemia	9 (2,7)
Edema	7 (2,1)
Diabetes mellitus tipo 2	6 (1,8)
Hiperglucemia	6 (1,8)
Dislipidemia	5 (1,5)
Insuficiencia respiratoria crónica	5 (1,5)
Déficit de vitamina D	4 (1,2)
Hipertiroidismo	4 (1,2)
Artritis gotosa	3 (0,9)
Intolerancia a los alimentos	3 (0,9)
Xeroftalmia	3 (0,9)
Bocio nodular tóxico	2 (0,6)
Cetoacidosis diabética	2 (0,6)
Complicación diabética	2 (0,6)
Condrococalcinosis por pirofosfato	2 (0,6)
Enfermedad celiaca	2 (0,6)
Hiperlipidemia mixta adquirida	2 (0,6)
Hipofosfatemia	2 (0,6)
Hipoglucemia	2 (0,6)
Hipovitaminosis	2 (0,6)
Insuficiencia respiratoria	2 (0,6)
Insuficiencia respiratoria aguda	2 (0,6)
Intolerancia a la lactosa	2 (0,6)
Nefropatía diabética	2 (0,6)
Pérdida de peso escasa	2 (0,6)

Retinopatía diabética	2 (0,6)
Síndrome metabólico	2 (0,6)
Alteración metabólica	1 (0,3)
Anabolismo proteico aumentado	1 (0,3)
Apetito disminuido	1 (0,3)
Catarata diabética	1 (0,3)
Diabetes insípida	1 (0,3)
Diabetes mellitus tipo II que requiere insulina	1 (0,3)
Déficit de hierro	1 (0,3)
Déficit de vitamina B12	1 (0,3)
Glaucoma diabético	1 (0,3)
Hemosiderosis pulmonar	1 (0,3)
Hipercreatininemia	1 (0,3)
Hipernatremia	1 (0,3)
Hipocalcemia	1 (0,3)
Hiponatremia	1 (0,3)
Hipotiroidismo primario	1 (0,3)
Hipotiroidismo secundario	1 (0,3)
Intolerancia a la leche de vaca	1 (0,3)
Microalbuminuria	1 (0,3)
Necesidad aumentada de insulina	1 (0,3)
Neuropatía diabética	1 (0,3)
Peso más bajo del normal	1 (0,3)
Podagra	1 (0,3)
Sed	1 (0,3)
Síndrome de Cushing	1 (0,3)
Trastornos psiquiátricos	88 (1,1)
Depresión	22 (25,0)
Ansiedad	17 (19,3)
Estado de ánimo deprimido	8 (9,1)
Síntomas depresivos	5 (5,7)
Depresión mayor	3 (3,4)
Trastorno de adaptación con ansiedad y estado de ánimo deprimido	3 (3,4)
Trastorno psicótico	3 (3,4)
Trastorno de ansiedad	2 (2,3)
Alcoholismo	1 (1,1)
Alteración psicósomática	1 (1,1)
Alucinación visual	1 (1,1)
Apatía	1 (1,1)
Cambios en el nivel de conciencia	1 (1,1)
Catatonía	1 (1,1)
Comportamiento psicótico	1 (1,1)
Depresión suicida	1 (1,1)

Enuresis	1 (1,1)
Hipocondría	1 (1,1)
Hipomanía	1 (1,1)
Intento de suicidio	1 (1,1)
Lloro	1 (1,1)
Manía	1 (1,1)
Parasomnia	1 (1,1)
Psicosis aguda	1 (1,1)
Trastorno afectivo	1 (1,1)
Trastorno de adaptación con alteración mixta de las emociones y la conducta	1 (1,1)
Trastorno de adaptación con ansiedad	1 (1,1)
Trastorno de conversión	1 (1,1)
Trastorno esquizoafectivo	1 (1,1)
Trastorno mental	1 (1,1)
Trastorno obsesivo-compulsivo de la personalidad	1 (1,1)
Trastorno paranoide de la personalidad	1 (1,1)
Trastorno bipolar	1 (1,1)
Trastornos hepatobiliares	96 (1,2)
Hipertransaminasemia	33 (34,4)
Función hepática anormal	17 (17,7)
Colelitiasis	16 (16,7)
Colecistitis aguda	12 (12,5)
Cólico biliar	4 (4,2)
Colangitis	2 (2,1)
Insuficiencia hepática	2 (2,1)
Piedra en el conducto biliar	2 (2,1)
Colangitis aguda	1 (1,0)
Colecistitis	1 (1,0)
Colecistocolangitis	1 (1,0)
Colelitiasis obstructiva	1 (1,0)
Estenosis de un conducto biliar	1 (1,0)
Fibrosis hepática	1 (1,0)
Lesión hepática	1 (1,0)
Obstrucción de conducto biliar	1 (1,0)
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	82 (1,0)
Metrorragia	13 (15,9)
Osteoporosis postmenopáusica	6 (7,3)
Bartolinitis no infecciosa	4 (4,9)
Prostatismo	4 (4,9)
Amenorrea	3 (3,7)
Disfunción eréctil	3 (3,7)

Fístula mamaria	3 (3,7)
Hemorragia por disfunción uterina	3 (3,7)
Hiperplasia benigna de próstata	3 (3,7)
Displasia de cérvix	2 (2,4)
Endometriosis	2 (2,4)
Hemorragia genital	2 (2,4)
Infertilidad	2 (2,4)
Menometrorragia	2 (2,4)
Trastorno de cérvix	2 (2,4)
Balanitis	1 (1,2)
Balanitis erosiva	1 (1,2)
Disfunción sexual	1 (1,2)
Disfunción sexual masculina	1 (1,2)
Dismenorrea	1 (1,2)
Dolor pélvico	1 (1,2)
Edema genital	1 (1,2)
Ginecomastia	1 (1,2)
Hematosalpinx	1 (1,2)
Hemorragia vaginal	1 (1,2)
Hidrosalpinx	1 (1,2)
Hinchazón de la mama	1 (1,2)
Hiperplasia endometrial	1 (1,2)
Hipertrofia mamaria	1 (1,2)
Inflamación de cérvix	1 (1,2)
Insuficiencia ovárica	1 (1,2)
Libido disminuida	1 (1,2)
Menopausia prematura	1 (1,2)
Molestia en mama	1 (1,2)
Molestias vulvovaginales	1 (1,2)
Polimenorrea	1 (1,2)
Prolapso uterino	1 (1,2)
Prostatitis	1 (1,2)
Trastorno endometrial	1 (1,2)
Trastorno mamario	1 (1,2)
Trastorno menstrual	1 (1,2)
Trastorno vaginal	1 (1,2)
Varicocele	1 (1,2)
Trastornos del oído y del laberinto	60 (0,7)
Vértigo	32 (53,3)
Hipoacusia	9 (15,0)
Acúfenos	6 (10,0)
Hipoacusia neurosensorial	3 (5,0)
Dolor de oídos	2 (3,3)

Molestia en el oído	2 (3,3)
Presbiacusia	1 (1,7)
Prurito en el oído	1 (1,7)
Síndrome vestibular agudo	1 (1,7)
Trastorno auditivo	1 (1,7)
Trastorno del oído externo	1 (1,7)
Vértigo posicional	1 (1,7)
Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales	57 (0,7)
Embarazo	17 (29,8)
Absceso mamario	5 (8,8)
Embarazo de alto riesgo	4 (7,0)
Embarazo normal	4 (7,0)
Aborto espontáneo	3 (5,3)
Primer trimestre de embarazo	3 (5,3)
Aborto	2 (3,5)
Embarazo gemelar	2 (3,5)
Recién nacido normal	2 (3,5)
Trabajo del parto normal	2 (3,5)
Aborto completo	1 (1,8)
Cesárea previa	1 (1,8)
Complicaciones de la exposición materna a fármacos	1 (1,8)
Depresión postparto	1 (1,8)
Embarazo en mujer de edad joven	1 (1,8)
Embarazo no deseado	1 (1,8)
Embarazo no intencionado	1 (1,8)
Hipotonía uterina	1 (1,8)
Parto	1 (1,8)
Parto distócico	1 (1,8)
Primigrávida añosa	1 (1,8)
Retracción del pezón	1 (1,8)
Síndrome antifosfolípido	1 (1,8)
Trastornos endocrinos	9 (0,1)
Hiperparatiroidismo	3 (33,3)
Dolor de tiroides	1 (11,1)
Hiperparatiroidismo primario	1 (11,1)
Hiperprolactinemia	1 (11,1)
Masa tiroidea	1 (11,1)
Tiroiditis aguda	1 (11,1)
Trastorno de la secreción interna pancreática	1 (11,1)

Trastornos del sistema inmunológico	181 (2,2)
Uveítis	77 (42,5)
Enfermedad de Crohn	13 (7,2)
Asma	7 (3,9)
Enfermedad pulmonar intersticial	6 (3,3)
Episcleritis	6 (3,3)
Artritis reumatoide	5 (2,8)
Rinitis alérgica	5 (2,8)
Neuritis óptica	4 (2,2)
Colitis ulcerosa	3 (1,7)
Glomerulonefritis	3 (1,7)
Hepatitis autoinmunitaria	3 (1,7)
Hipersensibilidad a fármaco	3 (1,7)
Reacción anafilactoide	3 (1,7)
Síndrome de Sjögren	3 (1,7)
Alergia a plantas	2 (1,1)
Artritis autoinmune	2 (1,1)
Conjuntivitis alérgica	2 (1,1)
Edema alérgico	2 (1,1)
Escleritis	2 (1,1)
Hipogammaglobulinemia	2 (1,1)
Pulmón reumatoide	2 (1,1)
Queratitis ulcerosa	2 (1,1)
Tiroiditis autoinmune	2 (1,1)
Alergia a picaduras	1 (0,6)
Alergia a productos químicos	1 (0,6)
Alergia estacional	1 (0,6)
Amiloidosis	1 (0,6)
Arteritis de la temporal	1 (0,6)
Broncoespamo	1 (0,6)
Colangitis esclerosante	1 (0,6)
Enfermedad respiratoria alérgica	1 (0,6)
Faringitis alérgica	1 (0,6)
Fibrosis pulmonar idiopática	1 (0,6)
Fibrosis retroperitoneal	1 (0,6)
Hipotiroidismo autoinmune	1 (0,6)
Inmunosupresión	1 (0,6)
Nefritis en el lupus	1 (0,6)
Queratoconjuntivitis atópica	1 (0,6)
Reacción anafiláctica	1 (0,6)
Sinusitis alérgica	1 (0,6)
Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica	1 (0,6)
Síntomas respiratorios alérgicos	1 (0,6)
Trastorno autoinmune	1 (0,6)

Trastorno reumático	1 (0,6)
Uveítis autoinmune	1 (0,6)
Trastornos congénitos, familiares y genéticos	21 (0,3)
Hiperlipidemia mixta	11 (52,4)
Defecto congénito del tabique auricular	1 (4,8)
Distrofia muscular	1 (4,8)
Enfermedad de Von Willebrand	1 (4,8)
Factor V de Leiden	1 (4,8)
Hemocromatosis hereditaria	1 (4,8)
Hidrocele	1 (4,8)
Nevus epidérmico	1 (4,8)
Quiste broncogénico	1 (4,8)
Siringomielia	1 (4,8)
Síndrome de Gilbert	1 (4,8)
Circunstancias sociales	6 (0,1)
Discapacidad	1 (16,7)
Embarazo abortado	1 (16,7)
Encarcelamiento	1 (16,7)
Paciente nada colaborador	1 (16,7)
Perforación de orejas	1 (16,7)
Problema social	1 (16,7)
	6 (100,0)

Tabla II.- Frecuencia detallada de los acontecimientos adversos graves

Infecciones e infestaciones	359 (33,0)
Neumonía	38 (10,6)
Infección del tracto respiratorio inferior	25 (7,0)
Neumonía bacteriana	18 (5,0)
Infección del tracto urinario	11 (3,1)
Celulitis	10 (2,8)
Infección del tracto respiratorio	10 (2,8)
Artritis séptica estafilocócica	8 (2,2)
Neumonía neumocócica	8 (2,2)
Pielonefritis aguda	8 (2,2)
Apendicitis	7 (1,9)
Infección del tracto respiratorio superior	7 (1,9)
Gastroenteritis	6 (1,7)
Neumonía lobar	6 (1,7)
Neumonía por legionella	6 (1,7)
Tuberculosis pulmonar	6 (1,7)
Bronquitis	5 (1,4)
Diverticulitis	5 (1,4)
Fiebre recurrente	5 (1,4)
Bacteriemia estafilocócica	4 (1,1)
Infección estafilocócica de una herida	4 (1,1)
Absceso estafilocócico	3 (0,8)
Artritis infecciosa	3 (0,8)
Bronquiectasia con exacerbación infecciosa	3 (0,8)
Celulitis post-intervención	3 (0,8)
Gastroenteritis por salmonella	3 (0,8)
Herpes zoster	3 (0,8)
Infección cutánea	3 (0,8)
Infección de vías urinarias por escherichia	3 (0,8)
Infección enterocócica	3 (0,8)
Osteomielitis bacteriana	3 (0,8)
Sepsis por escherichia	3 (0,8)
Tuberculosis diseminada	3 (0,8)
Bursitis infecciosa estafilocócica	2 (0,6)
Candidiasis esofágica	2 (0,6)
Infección bacteriana de piel	2 (0,6)
Infección bacteriana del tracto respiratorio	2 (0,6)
Infección bacteriana del tracto respiratorio inferior	2 (0,6)
Infección por Mycobacterium marinum	2 (0,6)
Infección pulmonar	2 (0,6)
Infección pulmonar pseudomónica	2 (0,6)

Influenza	2 (0,6)
Meningitis aséptica	2 (0,6)
Meningoencefalitis herpética	2 (0,6)
Osteomielitis	2 (0,6)
Pielonefritis bacteriana	2 (0,6)
Tenosinovitis infecciosa	2 (0,6)
Tuberculosis	2 (0,6)
Tuberculosis de ganglios linfáticos	2 (0,6)
Absceso apendicular	1 (0,3)
Absceso de glándula salival	1 (0,3)
Absceso de la pared abdominal	1 (0,3)
Absceso en extremidad	1 (0,3)
Absceso en músculo	1 (0,3)
Absceso en psoas	1 (0,3)
Absceso en tejido blando	1 (0,3)
Absceso faríngeo	1 (0,3)
Absceso genital	1 (0,3)
Absceso periamigdalar	1 (0,3)
Absceso postquirúrgico	1 (0,3)
Absceso uterino	1 (0,3)
Absceso vaginal	1 (0,3)
Actinomicosis	1 (0,3)
Amigdalitis estreptocócica	1 (0,3)
Amiloidosis secundaria	1 (0,3)
Apendicitis perforada	1 (0,3)
Artritis por salmonella	1 (0,3)
Aspergilosis broncopulmonar	1 (0,3)
Bacteremia por Escherichia	1 (0,3)
Bartholinitis	1 (0,3)
Bronconeumonía	1 (0,3)
Bronquitis aguda	1 (0,3)
Bronquitis bacteriana	1 (0,3)
Bursitis infecciosa	1 (0,3)
Cistitis por Klebsiella	1 (0,3)
Colitis bacteriana	1 (0,3)
Colitis infecciosa	1 (0,3)
Colitis por Clostridium difficile	1 (0,3)
Diarrea bacteriana	1 (0,3)
Diarrea infecciosa	1 (0,3)
Empiema	1 (0,3)
Endocarditis bacteriana	1 (0,3)
Endocarditis por fiebre Q	1 (0,3)
Endometritis	1 (0,3)
Epididimitis	1 (0,3)
Erisipela	1 (0,3)

Exacerbación infecciosa de enfermedad obstructiva crónica de las vías aéreas	1 (0,3)
Forúnculo	1 (0,3)
Gangrena diabética	1 (0,3)
Gastroduodenitis infecciosa	1 (0,3)
Gastroenteritis por clostridium	1 (0,3)
Gastroenteritis viral	1 (0,3)
Herpes simplex	1 (0,3)
Herpes zoster oftálmico	1 (0,3)
Infección	1 (0,3)
Infección articular en el lugar de aplicación	1 (0,3)
Infección articular en el lugar de inserción de un dispositivo médico	1 (0,3)
Infección bacteriana urinaria	1 (0,3)
Infección cutánea estafilocócica	1 (0,3)
Infección de herida	1 (0,3)
Infección de tejidos blandos	1 (0,3)
Infección dental	1 (0,3)
Infección en un huésped inmunodeprimido	1 (0,3)
Infección estafilocócica	1 (0,3)
Infección estreptocócica	1 (0,3)
Infección localizada	1 (0,3)
Infección neumocócica	1 (0,3)
Infección periorbitaria	1 (0,3)
Infección por Propionibacterium	1 (0,3)
Infección por VIH	1 (0,3)
Infección por el virus del papiloma	1 (0,3)
Infección por metaneumovirus	1 (0,3)
Infección por varicela-zóster	1 (0,3)
Infección por virus de Epstein-Barr	1 (0,3)
Infección sistémica	1 (0,3)
Laringitis tuberculosa	1 (0,3)
Mastitis	1 (0,3)
Meningitis neumocócica	1 (0,3)
Meningitis por cándida	1 (0,3)
Meningitis vírica	1 (0,3)
Miositis infecciosa	1 (0,3)
Neumonía estafilocócica	1 (0,3)
Neumonía estreptocócica	1 (0,3)
Neumonía por virus sincitial respiratorio	1 (0,3)
Orquitis	1 (0,3)
Osteomielitis aguda	1 (0,3)
Peritonitis bacteriana	1 (0,3)
Pitorax	1 (0,3)
Prostatitis por Escherichia coli	1 (0,3)
Salmonelosis	1 (0,3)
Salpingitis	1 (0,3)

Sepsis	1 (0,3)
Sepsis abdominal	1 (0,3)
Sepsis enterocócica	1 (0,3)
Sepsis meningocócica	1 (0,3)
Sepsis neumocócica	1 (0,3)
Sepsis pulmonar	1 (0,3)
Shock séptico	1 (0,3)
Sinovitis purulenta	1 (0,3)
Sífilis	1 (0,3)
Tuberculosis de ganglios linfáticos intratorácicos	1 (0,3)
Urosepsis	1 (0,3)
Varicela	1 (0,3)

Procedimientos médicos y quirúrgicos	130 (11,9)
---	-------------------

Artroplastia de rodilla	13 (10,0)
Colecistectomía	8 (6,2)
Artroplastia de cadera	6 (4,6)
Cirugía de cadera	6 (4,6)
Cirugía del pie	6 (4,6)
Cirugía de dedo del pie	4 (3,1)
Cirugía de la pared abdominal	4 (3,1)
Implante de prótesis	4 (3,1)
Reparación de hernia inguinal	4 (3,1)
Amputación	3 (2,3)
Cirugía de juanetes	3 (2,3)
Cirugía de rodilla	3 (2,3)
Amputación de dedo del pie	2 (1,5)
Artrodesis	2 (1,5)
Cirugía cardiaca	2 (1,5)
Cirugía de las extremidades	2 (1,5)
Cirugía ósea	2 (1,5)
Descompresión del túnel carpiano	2 (1,5)
Extracción de materia inerte de la piel o tejido subcutáneo	2 (1,5)
Histerectomía total	2 (1,5)
Revascularización transmiocárdica	2 (1,5)
Sustitución de la válvula aórtica	2 (1,5)
Apendicectomía	1 (0,8)
Arterectomía con sustitución de injerto	1 (0,8)
Artroplastia del tobillo	1 (0,8)
Cardioversión	1 (0,8)
Cierre de ileostomía	1 (0,8)
Cirugía abdominal	1 (0,8)
Cirugía artroscópica	1 (0,8)
Cirugía cerebrovascular	1 (0,8)

Cirugía de cataratas	1 (0,8)
Cirugía de disco intervertebral	1 (0,8)
Cirugía de la muñeca	1 (0,8)
Cirugía de pulmón	1 (0,8)
Cirugía de senos	1 (0,8)
Cirugía de tobillo	1 (0,8)
Cirugía de vena varicosa	1 (0,8)
Cirugía del tracto urinario	1 (0,8)
Cirugía en la vejiga	1 (0,8)
Cirugía ocular	1 (0,8)
Cirugía reparadora de la mano	1 (0,8)
Colectomía	1 (0,8)
Colostomía	1 (0,8)
Corporectomía vertebral	1 (0,8)
Decorticación pleural	1 (0,8)
Descompresión de nervio periférico	1 (0,8)
Descompresión del conducto espinal	1 (0,8)
Excisión de fístula anal	1 (0,8)
Extirpación de la bolsa	1 (0,8)
Extirpación de lesión ovárica	1 (0,8)
Extracción de cuerpo extraño del esófago	1 (0,8)
Extracción de cálculo ureteral	1 (0,8)
Extracción de fijación interna	1 (0,8)
Fijación interna de fractura	1 (0,8)
Histerosalpingectomía	1 (0,8)
Histerosalpingo-ooforectomía	1 (0,8)
Implante de marcapasos cardiaco	1 (0,8)
Liposucción	1 (0,8)
Mastectomía simple	1 (0,8)
Microcirugía de la mano	1 (0,8)
Nefroureterectomía	1 (0,8)
Prostatectomía	1 (0,8)
Reparación de hernia	1 (0,8)
Resección de intestino delgado	1 (0,8)
Retinopexia	1 (0,8)
Sinovectomía	1 (0,8)
Suspensión del cuello vesical	1 (0,8)
Terapia para trastorno gastrointestinal	1 (0,8)
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	95 (8,7)
Reacción asociada a una infusión	9 (9,5)
Fractura de húmero	4 (4,2)
Fractura de tobillo	4 (4,2)
Fractura de la columna vertebral	3 (3,2)

Fractura de la vértebra dorsal	3 (3,2)
Fractura de la vértebra lumbar	3 (3,2)
Fractura del cuello del fémur	3 (3,2)
Infarto de miocardio postprocedimiento	3 (3,2)
Lesión de menisco rotuliano	3 (3,2)
Luxación articular	3 (3,2)
Rotura tendinosa	3 (3,2)
Artropatía traumática	2 (2,1)
Desprendimiento de retina	2 (2,1)
Fractura de cadera	2 (2,1)
Fractura de miembro inferior	2 (2,1)
Fractura de radio	2 (2,1)
Hemorragia subaracnoidea	2 (2,1)
Aborto inducido fallido	1 (1,1)
Accidente de tráfico en carretera	1 (1,1)
Aplastamiento del tórax	1 (1,1)
Asbestosis	1 (1,1)
Complicación secundaria a intervención vascular	1 (1,1)
Complicación con el tubo de alimentación	1 (1,1)
Conmoción	1 (1,1)
Dehiscencia de anastomosis intestinal	1 (1,1)
Dislocación articular postoperatoria	1 (1,1)
Dislocación de prótesis de articulación	1 (1,1)
Fractura	1 (1,1)
Fractura de costilla	1 (1,1)
Fractura de cúbito	1 (1,1)
Fractura de extremidad	1 (1,1)
Fractura de fémur	1 (1,1)
Fractura de la vertebra cervical	1 (1,1)
Fractura de muñeca	1 (1,1)
Fractura de pelvis	1 (1,1)
Fractura de rótula	1 (1,1)
Fractura de tibia	1 (1,1)
Fractura del Pubis	1 (1,1)
Fractura osteoporótica	1 (1,1)
Fractura patológica	1 (1,1)
Fractura por compresión de la columna vertebral	1 (1,1)
Fractura traumática	1 (1,1)
Gastroparesia postquirúrgica	1 (1,1)
Hematoma suprarrenal	1 (1,1)
Hemorragia cerebral traumática	1 (1,1)
Hemorragia intracraneal traumática	1 (1,1)
Herida esofágica	1 (1,1)
Hipertensión en procedimiento terapéutico	1 (1,1)
Hipertermia	1 (1,1)

Lesión de menisco	1 (1,1)
Lesión traumática muscular	1 (1,1)
Perforación corneal	1 (1,1)
Perforación uterina	1 (1,1)
Politraumatismo	1 (1,1)
Reacción en el lugar de infusión	1 (1,1)
Reacción en el lugar de inserción de un dispositivo médico	1 (1,1)
Sangrado por el sitio del estoma intestinal	1 (1,1)
Traumatismo craneoencefálico	1 (1,1)
Urticaria en el lugar de infusión	1 (1,1)

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)	79 (7,3)
--	-----------------

Cáncer de mama	5 (6,3)
Carcinoma basocelular	3 (3,8)
Carcinoma de células escamosas de la piel	3 (3,8)
Cáncer de colon	3 (3,8)
Cáncer de próstata	3 (3,8)
Adenocarcinoma de pulmón	2 (2,5)
Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello	2 (2,5)
Carcinoma ductal de mama invasivo	2 (2,5)
Cáncer de mama femenino	2 (2,5)
Leucemia mielógena crónica	2 (2,5)
Melanoma maligno in situ	2 (2,5)
Neoplasia de colon	2 (2,5)
Adenocarcinoma	1 (1,3)
Adenocarcinoma de colon	1 (1,3)
Adenocarcinoma gástrico	1 (1,3)
Carcinoma de células escamosas de la vulva	1 (1,3)
Carcinoma de células renales, estadio II	1 (1,3)
Carcinoma de cérvix	1 (1,3)
Carcinoma de cérvix, estadio II	1 (1,3)
Carcinoma de mama invasivo	1 (1,3)
Carcinoma de pulmón de células escamosas, estadio I	1 (1,3)
Carcinoma ovárico endometriode	1 (1,3)
Carcinoma pancreático metastásico	1 (1,3)
Cáncer de colon estadio 0	1 (1,3)
Cáncer de mama, estadio I	1 (1,3)
Cáncer de mama, estadio II	1 (1,3)
Cáncer de piel	1 (1,3)
Cáncer de próstata, estadio I	1 (1,3)
Cáncer de pulmón de células pequeñas	1 (1,3)
Cáncer de tiroides	1 (1,3)
Cáncer de vejiga, estadio III	1 (1,3)
Cáncer endometrial	1 (1,3)

Cáncer gástrico	1 (1,3)
Dermatofibrosarcoma	1 (1,3)
Dolor canceroso	1 (1,3)
Enfermedad de Hodgkin tipo esclerosis nodular, estadio II	1 (1,3)
Enfermedad de Paget del pezón	1 (1,3)
Fibroma	1 (1,3)
Leiomioma uterino	1 (1,3)
Leucemia linfocítica crónica	1 (1,3)
Linfoma	1 (1,3)
Linfoma de células B	1 (1,3)
Linfoma de células B, estadio IV	1 (1,3)
Linfoma de células del manto	1 (1,3)
Linfoma difuso de células B grandes	1 (1,3)
Linfoma ganglionar de la zona marginal de células B, estadio IV	1 (1,3)
Linfoma no hodgkiniano, estadio IV	1 (1,3)
Melanoma maligno	1 (1,3)
Neoplasia de mama	1 (1,3)
Neoplasia de piel	1 (1,3)
Neoplasia maligna	1 (1,3)
Neoplasia mieloproliferativa	1 (1,3)
Neoplasia pulmonar	1 (1,3)
Neoplasia rectal	1 (1,3)
Progresión de neoplasia	1 (1,3)
Pólipo uterino	1 (1,3)
Quiste ovárico	1 (1,3)
Síndrome mielodisplásico	1 (1,3)
Teratoma ovárico de células germinales benigno	1 (1,3)
Tumor ovárico benigno	1 (1,3)
Trastornos cardiacos	74 (6,8)
Infarto agudo de miocardio	14 (18,9)
Fibrilación auricular	7 (9,5)
Angina de pecho	5 (6,8)
Angina inestable	4 (5,4)
Insuficiencia cardiaca aguda	4 (5,4)
Infarto de miocardio	3 (4,1)
Disnea	2 (2,7)
Insuficiencia cardiaca	2 (2,7)
Isquemia de miocardio	2 (2,7)
Miocardopatía aguda	2 (2,7)
Palpitaciones	2 (2,7)
Síncope	2 (2,7)
Taquiarritmia	2 (2,7)
Alteración ventricular	1 (1,4)
Aneurisma cardiaco	1 (1,4)

Arritmia supraventricular	1 (1,4)
Arteritis coronaria	1 (1,4)
Aterosclerosis de la arteria coronaria	1 (1,4)
Bradycardia sinusal	1 (1,4)
Cardiomegalia hipertensiva	1 (1,4)
Cardiomiopatía isquémica	1 (1,4)
Diseción de la arteria coronaria	1 (1,4)
Edema pulmonar agudo	1 (1,4)
Enfermedad de las arterias coronarias	1 (1,4)
Estenosis de la válvula aórtica	1 (1,4)
Hemoptisis	1 (1,4)
Insuficiencia cardiaca congestiva	1 (1,4)
Insuficiencia cardiaca crónica	1 (1,4)
Insuficiencia ventricular	1 (1,4)
Insuficiencia ventricular izquierda aguda	1 (1,4)
Malestar torácico	1 (1,4)
Molestia cardiaca	1 (1,4)
Pérdida de condición cardiovascular	1 (1,4)
Taquicardia supraventricular	1 (1,4)
Torsade de pointes	1 (1,4)
Trastorno cardiaco	1 (1,4)

Trastornos del sistema nervioso **66 (6,1)**

Ictus isquémico	9 (13,6)
Ciática	6 (9,1)
Accidente isquémico transitorio	4 (6,1)
Accidente cerebrovascular	3 (4,5)
Infarto cerebral	3 (4,5)
Cefalea	2 (3,0)
Desmielinización	2 (3,0)
Epilepsia	2 (3,0)
Estenosis de la arteria carótida	2 (3,0)
Estenosis espinal	2 (3,0)
Hemorragia cerebral	2 (3,0)
Mielopatía cervical	2 (3,0)
Amnesia global transitoria	1 (1,5)
Arterioesclerosis cerebral	1 (1,5)
Compresión de la médula cervical	1 (1,5)
Convulsión tónica	1 (1,5)
Daño cerebral	1 (1,5)
Demencia	1 (1,5)
Demencia de tipo Alzheimer con estado de ánimo deprimido	1 (1,5)
Déficit neurológico isquémico reversible	1 (1,5)
Encefalopatía	1 (1,5)

Esclerosis múltiple remitente-recurrente	1 (1,5)
Estenosis de la columna vertebral	1 (1,5)
Ictus embólico	1 (1,5)
Ictus hemorrágico	1 (1,5)
Ictus lacunar	1 (1,5)
Incontinencia urinaria	1 (1,5)
Infarto cerebral isquémico	1 (1,5)
Infarto cerebral trombótico	1 (1,5)
Infarto lacunar	1 (1,5)
Neuritis cervical	1 (1,5)
Oclusión de la arteria carótida	1 (1,5)
Parestesia	1 (1,5)
Parálisis facial	1 (1,5)
Pérdida de conciencia	1 (1,5)
Radiculopatía	1 (1,5)
Síndrome cervicobraquial	1 (1,5)
Síndrome del túnel carpiano	1 (1,5)
Visión borrosa	1 (1,5)
Trastornos gastrointestinales	40 (3,7)
Diarrea	5 (12,5)
Hemorragia digestiva baja	4 (10,0)
Pancreatitis aguda	3 (7,5)
Divertículo intestinal	2 (5,0)
Dolor abdominal	2 (5,0)
Isquemia intestinal	2 (5,0)
Obstrucción intestinal	2 (5,0)
Dientes frágiles	1 (2,5)
Enfermedad intestinal inflamatoria	1 (2,5)
Heces anormales	1 (2,5)
Hematemesis	1 (2,5)
Hematoma abdominal	1 (2,5)
Hemorragia del intestino grueso	1 (2,5)
Hemorragia gastrointestinal	1 (2,5)
Hemorragia gastrointestinal alta	1 (2,5)
Hemorragia intestinal	1 (2,5)
Hemorragia rectal	1 (2,5)
Hernia inguinal	1 (2,5)
Hernia inguinal obstructiva	1 (2,5)
Hernia umbilical	1 (2,5)
Pancreatitis	1 (2,5)
Pancreatitis alcohólica	1 (2,5)
Pancreatitis recurrente	1 (2,5)
Pancreopatía alcohólica	1 (2,5)

Perforación duodenal	1 (2,5)
Perforación yeyunal	1 (2,5)
Úlcera gástrica	1 (2,5)

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo 35 (3,2)

Hernia discal intervertebral	4 (11,4)
Necrosis aséptica ósea	3 (8,6)
Bursitis	2 (5,7)
Espondilolistesis	2 (5,7)
Osteoartropatía	2 (5,7)
Osteonecrosis mandibular	2 (5,7)
Poliartritis	2 (5,7)
Artritis	1 (2,9)
Artritis periférica	1 (2,9)
Cervicalgia	1 (2,9)
Condritis	1 (2,9)
Deformidad de la cadera	1 (2,9)
Deformidad espinal	1 (2,9)
Degeneración de disco intervertebral	1 (2,9)
Desplazamiento de disco intervertebral	1 (2,9)
Dolor de espalda	1 (2,9)
Dolor en una extremidad	1 (2,9)
Dolor musculoesquelético	1 (2,9)
Dolor óseo	1 (2,9)
Espondiloartropatía	1 (2,9)
Osteonecrosis	1 (2,9)
Policondritis recidivante	1 (2,9)
Sacroileítis	1 (2,9)
Sinovitis	1 (2,9)
Trastorno de la columna vertebral	1 (2,9)

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos 31 (2,9)

Derrame pleural	3 (9,7)
Embolia pulmonar	3 (9,7)
Neumonitis	3 (9,7)
Congestión del tracto respiratorio inferior	2 (6,5)
Fibrosis pulmonar	2 (6,5)
Hemorragia alveolar pulmonar	2 (6,5)
Hidrotórax	2 (6,5)
Alteración pulmonar	1 (3,2)
Anormalidad de la resistencia vascular pulmonar	1 (3,2)
Bronquiectasia	1 (3,2)
Bronquitis crónica	1 (3,2)

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	1 (3,2)
Enfisema	1 (3,2)
Fatiga respiratoria	1 (3,2)
Hemorragia pulmonar	1 (3,2)
Irritación bronquial	1 (3,2)
Neumonía por aspiración	1 (3,2)
Neumotórax	1 (3,2)
Tos	1 (3,2)
Trastorno obstructivo de las vías respiratorias	1 (3,2)
Trombosis de la arteria pulmonar	1 (3,2)

Trastornos de la sangre y del sistema linfático **23 (2,1)**

Neutropenia febril	3 (13,0)
Trombocitopenia	3 (13,0)
Anemia ferropénica	2 (8,7)
Leucopenia	2 (8,7)
Neutropenia	2 (8,7)
Pancitopenia	2 (8,7)
Anemia	1 (4,3)
Anemia de enfermedad crónica	1 (4,3)
Anemia hipocrómica	1 (4,3)
Anemia microcítica	1 (4,3)
Disfunción reticuloendotelial	1 (4,3)
Granulocitopenia	1 (4,3)
Hepatoesplenomegalia	1 (4,3)
Linfadenopatía	1 (4,3)
Linfocitosis	1 (4,3)

Trastornos del sistema inmunológico **23 (2,1)**

Enfermedad de Crohn	5 (21,7)
Uveítis	3 (13,0)
Pulmón reumatoide	2 (8,7)
Amiloidosis	1 (4,3)
Arteritis de la temporal	1 (4,3)
Artritis reumatoide	1 (4,3)
Conjuntivitis alérgica	1 (4,3)
Enfermedad pulmonar intersticial	1 (4,3)
Enfermedad respiratoria alérgica	1 (4,3)
Fibrosis retroperitoneal	1 (4,3)
Hepatitis autoinmunitaria	1 (4,3)
Inmunosupresión	1 (4,3)
Nefritis en el lupus	1 (4,3)
Neuritis óptica	1 (4,3)

Queratitis ulcerosa	1 (4,3)
Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica	1 (4,3)

Trastornos hepatobiliares 20 (1,8)

Colecistitis aguda	7 (35,0)
Colangitis	2 (10,0)
Colelitiasis	2 (10,0)
Insuficiencia hepática	2 (10,0)
Colangitis aguda	1 (5,0)
Colecistocolangitis	1 (5,0)
Estenosis de un conducto biliar	1 (5,0)
Fibrosis hepática	1 (5,0)
Hipertransaminasemia	1 (5,0)
Obstrucción de conducto biliar	1 (5,0)
Piedra en el conducto biliar	1 (5,0)

Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales 19 (1,7)

Embarazo de alto riesgo	3 (15,8)
Aborto espontáneo	2 (10,5)
Embarazo	2 (10,5)
Trabajo del parto normal	2 (10,5)
Aborto completo	1 (5,3)
Absceso mamario	1 (5,3)
Cesárea previa	1 (5,3)
Embarazo en mujer de edad joven	1 (5,3)
Embarazo no intencionado	1 (5,3)
Hipotonía uterina	1 (5,3)
Parto distócico	1 (5,3)
Recién nacido normal	1 (5,3)
Retracción del pezón	1 (5,3)
Síndrome antifosfolípido	1 (5,3)

Trastornos renales y urinarios 16 (1,5)

Nefrolitiasis	5 (31,3)
Cólico renal	3 (18,8)
Nefropatía	2 (12,5)
Cálculo uretral	1 (6,3)
Glomerulonefritis proliferativa	1 (6,3)
Hematuria	1 (6,3)
Insuficiencia renal aguda	1 (6,3)
Obstrucción del tracto urinario	1 (6,3)
Obstrucción ureteral	1 (6,3)

Trastornos vasculares	15 (1,4)
Trombosis venosa en extremidades	3 (20,0)
Hipertensión	2 (13,3)
Aneurisma aórtico	1 (6,7)
Ateroesclerosis obliterante	1 (6,7)
Embolia periférica	1 (6,7)
Enfermedad arterial oclusiva	1 (6,7)
Estenosis arterial periférica	1 (6,7)
Hematoma	1 (6,7)
Hipertensión endocrina	1 (6,7)
Hipotensión	1 (6,7)
Oclusión arterial periférica	1 (6,7)
Trombosis arterial en extremidad	1 (6,7)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	13 (1,2)
Erupción generalizada	3 (23,1)
Úlcera diabética	2 (15,4)
Alteración vascular cutánea	1 (7,7)
Eczema exudativo	1 (7,7)
Edema angioneurótico	1 (7,7)
Edema de cara	1 (7,7)
Erupción papuloescamosa	1 (7,7)
Psoriasis	1 (7,7)
Psoriasis de rebote	1 (7,7)
Psoriasis pustular	1 (7,7)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	12 (1,1)
Insuficiencia respiratoria crónica	3 (25,0)
Cetoacidosis diabética	2 (16,7)
Complicación diabética	2 (16,7)
Bocio nodular tóxico	1 (8,3)
Hipoglucemia	1 (8,3)
Hiponatremia	1 (8,3)
Insuficiencia respiratoria aguda	1 (8,3)
Osteoporosis	1 (8,3)
Trastornos psiquiátricos	11 (1,0)
Depresión mayor	2 (18,2)
Catatonia	1 (9,1)
Comportamiento psicótico	1 (9,1)
Depresión	1 (9,1)

Intento de suicidio	1 (9,1)
Psicosis aguda	1 (9,1)
Trastorno esquizoafectivo	1 (9,1)
Trastorno mental	1 (9,1)
Trastorno psicótico	1 (9,1)
Trastorno bipolar	1 (9,1)

Trastornos del aparato reproductor y de la mama 10 (0,9)

Fístula mamaria	3 (30,0)
Metrorragia	3 (30,0)
Dolor pélvico	1 (10,0)
Hematosalpinx	1 (10,0)
Inflamación de cérvix	1 (10,0)
Polimenorrea	1 (10,0)

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración 7 (0,6)

Astenia	1 (14,3)
Deterioro general del estado físico	1 (14,3)
Malestar general	1 (14,3)
Pirexia	1 (14,3)
Reacción no específica	1 (14,3)
Síndrome de disfunción multiorgánica	1 (14,3)
Trastorno mal definido	1 (14,3)

Trastornos oculares 5 (0,5)

Catarata	1 (20,0)
Exudados retinianos	1 (20,0)
Trastorno del cristalino	1 (20,0)
Trombosis vascular de la retina	1 (20,0)
Úlcera de córnea	1 (20,0)

Exploraciones complementarias 4 (0,4)

Temperatura corporal elevada	2 (50,0)
Pulso poplíteo anormal	1 (25,0)
Recuento disminuido de neutrófilos	1 (25,0)

Circunstancias sociales 1 (0,1)

Problema social	1 ()
-----------------	-------

Trastornos del oído y del laberinto 1 (0,1)

Hipoacusia

1 (100)

Tabla III.- Frecuencia detallada de los acontecimientos adversos mortales

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)	10 (32,3)
Adenocarcinoma de páncreas	1 (10,0)
Glioma	1 (10,0)
Leucemia aguda	1 (10,0)
Leucemia mieloide	1 (10,0)
Linfoma	1 (10,0)
Neoplasia maligna de pulmón	1 (10,0)
Neoplasia maligna de tórax	1 (10,0)
Neoplasia rectal	1 (10,0)
Pólipo uterino	1 (10,0)
Síndrome de Trousseau	1 (10,0)
Trastornos del sistema nervioso	6 (19,4)
Esclerosis lateral amiotrófica	1 (16,7)
Hematoma intracraneal	1 (16,7)
Hemorragia intracraneal	1 (16,7)
Ictus isquémico	1 (16,7)
Infarto cerebral	1 (16,7)
Presión intracraneal aumentada	1 (16,7)
Infecciones e infestaciones	4 (12,9)
Neumonía	2 (50,0)
Exacerbación infecciosa de enfermedad obstructiva crónica de las vías aéreas	1 (25,0)
Neumonía por Candida	1 (25,0)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	3 (9,7)
Insuficiencia respiratoria	1 (33,3)
Insuficiencia respiratoria aguda	1 (33,3)
Insuficiencia respiratoria crónica	1 (33,3)
Trastornos cardiacos	2 (6,5)
Disnea de reposo	1 (50,0)
Insuficiencia cardiaca congestiva	1 (50,0)
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	1 (3,2)
Neumotórax por procedimiento médico	1 (100,0)

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	1 (3,2)
Anemia macrocítica	1 (100,0)
Trastornos del sistema inmunológico	1 (3,2)
Enfermedad pulmonar intersticial	1 (100,0)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	1 (3,2)
Muerte	1 (100,0)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	1 (3,2)
Neumonitis	1 (100,0)
Trastornos vasculares	1 (3,2)
Trombosis arterial	1 (100,0)

Publicaciones en 2018 de BIOBADASER

REFERENCIAS:

Hernandez MV, Sanchez-Piedra C, Garcia-Magallon B, Cuende E, Manero J, Campos-Fernandez C, Martin-Domenech R, Del Pino-Montes J, Manrique S, Castro-Villegas MC, Ruiz-Montesinos D, Sanchez-Alonso F, Diaz-Gonzalez F, Cea-Calvo L, Gómez-Reino JJ; BIOBADASER Study Group. Factors associated with long-term retention of treatment with golimumab in a real-world setting: an analysis of the Spanish BIOBADASER registry. *Rheumatol Int.* 2018 Oct 24.

Bethencourt Baute JJ, Sanchez-Piedra C, Ruiz-Montesinos D, Medrano San Ildefonso M, Rodriguez-Lozano C, Perez-Pampin E, Ortiz A, Manrique S, Roselló R, Hernandez V, Campos C, Sellas A, Sifuentes-Giraldo WA, García-González J, Sanchez-Alonso F, Díaz-González F, Gómez-Reino JJ, Bustabad Reyes S; BIOBADASER study group. Persistence and adverse events of biological treatment in adult patients with juvenile idiopathic arthritis: results from BIOBADASER. *Arthritis Res Ther.* 2018 Oct 10;20(1):227.

Congresos 2018:

Bethencourt Baute J, Sanchez-Piedra C, Sanchez-Alonso F, et al THU0581 Use of biological therapies in adult patients diagnosed with juvenile idiopathic arthritis: results from biobadaser, the spanish registry of adverse events with biologic therapies. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2018;77:491-492.

Ørnbjerg L, Østergaard M, Onen F, et al SAT0291 Creation of a european database of patients with axial spondyloarthritis treated in clinical practice– initial, preliminary findings from the eurospa research network collaboration. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2018;77:1009.

Ørnbjerg L, Østergaard M, Onen F, et al THU0317 Creating a european database of psoriatic arthritis patients treated in routine care – first, preliminary results from the eurospa research network collaboration. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2018;77:376-377.

Proyectos colaborativos internacionales en los que participa BIOBADASER:

- PanEuropean database analysis of Abatacept Effectiveness (Panaba project).
- Tocilizumab Collaboration of European Registries in RA (TOCERRA).
- Retention and effectiveness of TNF inhibitor treatment in psoriatic arthritis and axial spondyloarthritis: results from the EuroSpA collaboration.
- Burden and impact of co-morbidity and frailty in patients with RMDs in Europe: a multi-national analysis of big healthcare data. FOREUM.

Madrid, diciembre 2018

Informe realizado por Fernando Sánchez Alonso, Jesús T. Sánchez Costa y Carlos A. Sánchez Piedra de la Unidad de Investigación de la Sociedad Española de Reumatología.

