



**REGISTRO URUGUAYO – PARAGUAYO DE
ACONTECIMIENTOS ADVERSOS DE TERAPIAS
BIOLÓGICAS Y BIOSIMILARES EN
ENFERMEDADES REUMÁTICAS**

(Fase III)

Informe 2019



Contenido

Estado y situación del registro BIOBADAGUAY fase III.....	3
Centros participantes.....	4
Listado de investigadores participantes en Biobadaguay fase III	5
Monitorización On-line	5
Proceso de la monitorización online.....	6
Resultados de la Monitorización	7
Descripción del registro	7
Tabla 1. Características de los pacientes incluidos en BIOBADAGUAY.....	8
Tabla 2. Descriptivo de bioterapias	9
Tabla 3. Descriptivo de las causas de discontinuación de las bioterapias.....	10
Tabla 4. Descriptivo de índices de actividad DAS28 de pacientes con artritis reumatoide	10
Tabla 5. Frecuencia de acontecimientos adversos según SOC y según bioterapia....	11
Tabla 6. Frecuencia de eventos adversos graves	12
Tabla 7. Incidencia de eventos adversos.....	13

Estado y situación del registro BIOBADAGUAY fase III

BIOBADAGUAY es el registro uruguayo-paraguayo de acontecimientos adversos con terapias biológicas en pacientes con enfermedades reumáticas. Está promovido por la Sociedad Uruguaya de Reumatología (SUR) y la Sociedad Paraguaya de Reumatología (SPR).

En el 2008 Uruguay inició el registro de acontecimientos adversos con terapias biológicas BIOBADAURUGUAY. Posteriormente en mayo de 2012 Paraguay inicia el registro BIOBADAPARAGUAY. Estos registros se desarrollaron en el marco de la colaboración creada entre la Sociedad Española de Reumatología (SER) y la liga Panamericana de Asociaciones de Reumatología (PANLAR), dentro del proyecto BIOBADAMERICA.

En el año 2016 se inicia una nueva fase del proyecto, con el fin de adaptarse a la llegada de los agentes biosimilares. En este contexto, la SUR y la SPR se unieron a esta nueva fase en una plataforma conjunta de la que surgió BIOBADAGUAY. De este modo se podrá obtener un número mayor de registros, realizar un trabajo común y establecer diferencias entre las cohortes de ambos países. Cada país participaría de manera independiente, pero con un coordinador común a ambos países, lo cual facilitaría la resolución de problemas logísticos. Los datos serán registrados en la plataforma virtual diseñada para el proyecto, se accederá en la dirección web: <https://biobadaguay.ser.es/>.

El año 2019 ha sido el tercer año de la fase III de BIOBADAGUAY y se ha caracterizado por un nuevo incremento de centros, se han realizados talleres de capacitación para el manejo de la plataforma y se han implementado nuevos mecanismos de comunicación con los centros y sus investigadores en relación al estado del registro a lo largo del año.

En Uruguay se han incorporado dos nuevos centros (Hospital Maciel y CASMU) y otros dos centros están ya abiertos, los cuales el próximo año se espera que inicien el registro (Asociación Española; Hospital Militar). En Paraguay hay cuatro nuevos centros (Hospital Nacional De Itauguá, Hospital General de Luque, Centro de Encarnación, Centro de Villarrica Centro Privado), y otro esta pendiente de iniciar el registro Ministerio de Salud Pública pediatría).

En mayo de 2019 se realizó el primer Taller BIOBADAGUAY en Paraguay, en años previos se habían realizado talleres en Uruguay. En este se capacitó en el uso de la plataforma a los nuevos centros y a los nuevos investigadores de centros previos. De igual modo se realizaron vía on-line capacitaciones con los nuevos centros de Uruguay que lo solicitaron.

Para facilitar la comunicación con los investigadores se realizaron grupos WhatsApp para cada país y se estableció contacto con los investigadores de posibles dudas e incidencias desde la plataforma del registro, vía mail y WhatsApp. 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 envió a cada uno los informes correspondientes para resolver fallos y recordar los seguimientos de los pacientes.

El año 2019 recibimos el patrocinio de ABBVIE en el proyecto. El acuerdo entre las dos partes concluyó que ABBVIE apoya el proyecto, pero no interviene de modo alguno en el funcionamiento, desarrollo, estudios y resultados del proyecto. Solo figura con su logo en la plataforma del registro y en todas las comunicaciones y publicaciones que se realicen relativas al proyecto.

Comité Científico de BIOBADAGUAY

- Coordinadora y monitora de proyecto en ambos países: Dra. Paloma de Abreu.
- El Comité Científico en Paraguay: Dra. Gabriela Ávila, Dra Sonia Cabrera, Dra. Natalia Cabrera, Dr. Zoilo Morel.
- El Comité científico en Uruguay: Dra Raquel Teilleiro, Dra, Alicia Ramagli, La Dra. Margarita Calegari, Dra. Inés Corbacho y el Dr. Daniel Palleiro.
- Estadística: Dra. Natalia Cabrera y Dra. Leticia Segovia

Centros participantes

En el año 2019 han participado 18 centros, 9 en Uruguay y 9 en Paraguay.

El Listado de centros participantes activos con fecha del 31 de diciembre de 2019 es el siguiente:

Centros en Uruguay.

1. Instituto Nacional de Reumatología (INRU).
2. CASMU (Centro de Asistencia del Sindicato Médico del Uruguay).
3. Centro Colonia.
4. Centro de Controles de Uruguay.
5. Hospital Infantil Pereira Rosell.
6. Hospital Maciel.
7. Centro De Paysandú.
8. Centro de San José.
9. Centro de Soriano.

Centros en Paraguay

1. Hospital Central del Instituto de Previsión Social, Servicio de Reumatología.
2. Hospital Regional de Encarnación.
3. Hospital de Clínicas de la Universidad Nacional de Asunción, Departamento de Reumatología.
4. Hospital de Clínicas de la Universidad Nacional de Asunción, Cátedra de Pediatría.
5. Hospital Nacional Itauguá.
6. Hospital General de Luque.
7. Instituto de Previsión Social de Villarrica.
8. Centro de Controles de Paraguay.
9. Centro de atención privada

Listado de investigadores participantes en Biobadaguay fase III

Los investigadores de los centros activos desde 2016 al 2019 se citan a continuación por países y sus respectivos centros.

Uruguay:

- Dr. Miguel Albanese (CASMU, Centro de asistencia del Sindicato Médico del Uruguay).
- Dr. Darwin Octavio Cordovilla, Dr. Daniel Palleiro, Dr. Miguel Albanese, Dra. Alicia Ramagli, Dra. Margarita Calegari, Dra. Raquel Teijeiro (Instituto Nacional de reumatología, INRU).
- Dr. Darwin Octavio Cordovilla, Dr. Daniel Palleiro, Dra. Alicia Ramagli (Centro de Controles Uruguay).
- Dra. Mariela Haguindeguy (Centro de Colonia).
- Dra. Sandra Consani (Hospital Maciel).
- Dra. Pamela Velázquez (Centro de Paysandú).
- Dra. María Bertola (Centro San José).
- Dr. Gonzalo Barteshagi (Centro de Soriano)
- Dra. Lucia Drago, Dra. Rosario Jurado (Hospital Pereira Rosell)

Paraguay:

- Dra. Gabriela Ávila, Dr. Zoilo Morel, Dra. Sonia Cabrera, Dra. Carmen Martínez, Dr. Pedro Babak, Dr. Gabriel Elizaur, Dra. Patricia Melgarejo, Dr. Marco Franco, Dr. Pedro Delgadillo, Dra. Teresa Romero, Dra. Romina Glizt, Dr. Roger Rolón, Dra. Paloma De Abreu, Dr. Julio Mazzoleni. Dr. Ernesto Paredes (Hospital Central del Hospital del Instituto de Previsión Social).
- Dr. Pedro Babak (Hospital Regional de Encarnación).
- Dr. Juan Fernando Borja (Hospital Nacional De Itauguá).
- Dra. Patricia Melgarejo (Instituto de Previsión Social de Villarrica).
- Dra. Carmen Martínez, Dr. Roger Rolón, Dr. Marcos Franco (Hospital General de Luque).
- Dra. Lourdes Román, Dra. Vania Valinotti, Dr. Rodrigo Acosta, Dra. Gabriela Ávila, Dra. Sonia Cabrera, Dra. Paloma de Abreu (Centro de Controles Paraguay).
- Dra. Magali Zanotti (Centro de atención privada).
- Dr. Zoilo Morel (Hospital de Clínicas de la Universidad Nacional de Asunción, Cátedra de Pediatría).
- Dra. Sonia Cabrera, Dra. Vania Valinotti, Dr. Rodrigo Acosta, Dra. Lourdes Román, Dr. Marcos Vázquez, Dra. María Isabel Acosta (Hospital de Clínicas de la Universidad Nacional de Asunción, Departamento de Reumatología).

Monitorización On-line

La monitorización de todos los pacientes se realizó on-line, para el control de la calidad de los datos registrados en la plataforma.

Los objetivos de la monitorización on-line son

- Revisar los datos de todos pacientes incluidos en cada centro en la plataforma desde mayo de 2017 hasta finales de diciembre de 2019.

- 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:

- Se revisaron todos los pacientes que fueran de nueva inclusión desde mayo de 2017 hasta finales de diciembre de 2019 (fecha en que se descargó la base para análisis).
- Se revisaron los nuevos tratamientos y revisiones que se hubieran incluido desde mayo de 2017 hasta finales de diciembre de 2019.
- Se revisaron todos los acontecimientos adversos incluidos en el periodo citado.

Se revisaron todas las variables recogidas en el CRD, especialmente en los siguientes puntos:

- Coherencia de las fechas (nacimiento, diagnóstico, tratamientos, acontecimientos adversos).
- Situación del paciente (activo, pérdida y sus causas).
- Índices de actividad y sus variables en artritis reumatoide (AR), espondilitis anquilosante (EA), artritis psoriásica (APs) y Lupus eritematoso sistémico (LES).
- Valores anómalos y/o ausentes de FR y Anti-CCP.
- Tratamientos: vigilar el correcto registro de dosis y periodicidad de los tratamientos biológicos
- Cumplimentación de estudio de tuberculosis latente.
- Tratamientos concomitantes (FAME) de la terapia biológica ~~biológico~~.
- Motivo de suspensión de tratamiento.
- Fechas de tratamiento por si están solapadas y los intervalos de dosis tratamiento.
- Realizar y cumplimentar visitas de seguimiento anual, de manera que los pacientes tengan una visita anual.
- Fechas de los acontecimientos adversos en relación al intervalo de tratamiento.
- Acontecimientos que continúen en estudio.
- Gravedad del acontecimiento adverso.
- Desenlace del acontecimiento adverso.
- Relación del acontecimiento adverso con el fármaco (algoritmo de naranjo).

Resultados de la Monitorización

Se monitorizaron 1020 pacientes, 376 de Uruguay y 644 de Paraguay.

Se han realizado revisiones de los pacientes de modo trimestral y se ha notificado a sus investigadores vía plataforma y vía mail.

Las incidencias de cada centro se recogieron en un archivo Excel que se enviaron a cada centro para que las pudieran resolver y enviar las respuestas antes de proceder a la descarga de los datos.

Al inicio del año se inactivaron pacientes que no habían actualizado sus datos a la fase III del proyecto y no tenían seguimiento de un modo prolongado. Previamente se intentó mediante comunicación con sus investigadores que se resolvieran los fallos, pero en algunos casos no hubo respuesta.

En relación a las incidencias más frecuentes las referimos por apartados de la plataforma:

Sección del paciente: el dato faltante con mayor frecuencia es la talla y el peso. El registro de comorbilidades e índice de Charlson ha mejorado a lo largo del año ya que en un principio era frecuente que estuviera incompleto. Los valores de FR, y anti-CCP, estos datos faltan, aunque con menor frecuencia.

Sección Tratamiento: en general no hay fallos salvo en ocasiones datos de estudio de tuberculosis latente. El mayor problema la falta de visitas de seguimiento anuales.

Sección de acontecimientos adversos: ha mejorado a lo largo del año el registro del algoritmo naranjo. No se suele registrar la parte de infecciones ni de tratamientos concomitantes.

Descripción del registro

Los resultados del presente informe se basan en los análisis realizados con los datos descargados de la plataforma BIOBADAGUAY, el 31 de diciembre de 2019, y en los que se han incluido a los pacientes reclutados en los centros presentados en la sección previa.

El número total de pacientes registrados es de 838, siendo el 72.4% mujeres con una media de edad de 46.9 (\pm 17.1) años. La edad media al inicio de la terapia biológica (TB) fue de 42.0 años y la duración media de la enfermedad antes del inicio de la TB fue de 13 años. Los diagnósticos registrados por orden de frecuencia fueron artritis reumatoide (60.9%), seguido por la artritis idiopática juvenil (12.21%) y la espondilitis anquilosante (11.5%). Las principales características de la población incluida en el registro se presentan en la tabla 1.

Tabla 1. Características de los pacientes incluidos en BIOBADAGUAY

Variables	n
Número de pacientes	838
Mujer (n. %)	607 (72.4%)
Edad media actual \pm DE	46.9 (\pm 17.1)
Edad media al inicio del biológico \pm DE	42.0 (\pm 17.6)
Duración mediana de la enfermedad P50 (P25 – P75)	10.5 (6.6; 18.0)
Duración media de la enfermedad \pm DE	13.0 (\pm 8.9)
Diagnósticos	
Artritis Reumatoide	510 (60.9%)
Artritis Idiopática Juvenil	101 (12.1%)
Espondilitis Anquilosante	96 (11.5%)
Artritis o Spa Psoriásica	58 (6.9%)
Espondiloartropatía Indiferenciada	12 (1.4%)
Lupus Eritematoso Sistémico	10 (1.2%)
Artritis Enteropática	7 (0.8%)
Espondiloartropatía Juvenil Indiferenciada	6 (0.7%)
Uveítis sin Enfermedad Reumática	6 (0.7%)
Espondilitis anquilosante axial no radiográfica	6 (0.7%)
Polimiositis / Dermatomiositis	5 (0.6%)
Vasculitis	5 (0.6%)
Enfermedad de Still	4 (0.5%)
Esclerodermia	2 (0.2%)
<i>Overlap</i>	2 (0.2%)
Sarcoidosis	2 (0.2%)
EA Juvenil	2 (0.2%)
Enfermedad indiferenciada del tejido conectivo	2 (0.2%)
Síndrome de Sjögren primario	1 (0.1%)
Poliartritis Crónica Seronegativa	1 (0.1%)
Total	838 (100%)

DE: desviación estándar,

En relación a las TB, se objetivó que el tratamiento con Humira, Enbrel y Roactemra fueron los más frecuentemente registrados de forma global. Al considerar las líneas de tratamiento, Humira fue el agente biológico más frecuentemente utilizado como primera opción, mientras que el agente biológico con más registros como segunda línea de tratamiento fue el Roactmenra seguido por el Etanercept. En la tabla 2 se presenta la distribución de las terapias considerando las líneas de tratamiento.

Tabla 2. Descriptivo de bioterapias

Fármaco*	Biológico 1º opción	Biológico 2º opción	Biológico 3º a 5º opción§	Todos
Humira	2470, 588 (54.5%)	117, 40 (21.5%)	35, 13 (29.5%)	2622, 641 (49.0%)
Enbrel	880, 262 (24.3%)	201, 51 (27.4%)	26, 10 (22.7%)	1107, 323 (24.7%)
Roactemra	372, 114 (10.6%)	230, 53 (28.5%)	5, 3 (6.8%)	607, 170 (13.0%)
Mabthera	218, 71 (6.6%)	93, 28 (15.1%)	44, 11 (25.0%)	354, 110 (8.4%)
Simponi	30, 17 (1.6%)	4, 2 (1.1%)	4, 2 (4.5%)	38, 21 (1.6%)
Remicade	50, 14 (1.3%)	34, 9 (4.8%)	13, 4 (9.1%)	97, 27 (2.1%)
Remsina	18, 11 (1.0%)	1, 1 (0.5%)	0	19, 12 (0.9%)
Secukinumab	2, 1 (0.1%)	0.3, 1 (0.5%)	2, 1 (2.3%)	4, 3 (0.2%)
Orencia	0	5, 1 (0.5%)	0	5, 1 (0.1%)
Total de cursos	4041, 1078 (100%)	684, 186 (100%)	128, 44 (100%)	4853, 1308 (100%)

* PY. n (%)

§ Biológicos usados hasta 4º opción: Humira. Enbrel. Mabthera y Roactemra (en 9 pacientes en total) y Mabthera fue el único biológico utilizado en 5º opción en 1 solo paciente.

Al analizar los motivos de discontinuación se objetivó que la causa más frecuente de discontinuación fue la presencia de un evento adverso (12.9%), seguido por la ineficacia (11.7%). En la tabla 3 se presenta los motivos de discontinuación, considerando cada TB.

Tabla 3. Descriptivo de las causas de discontinuación de las bioterapias

	Total. prescripciones	Ineficacia	Evento adverso	Otros	Remisión	Perdido de vista	Embarazo*	Desconocido	Total. suspensiones
Humira	641	87 (13.6%)	85 (13.3%)	32 (5.0%)	20 (3.1%)	18 (2.8%)	8 (1.2%)	3 (0.5%)	253 (39.5%)
Enbrel	323	40 (12.4%)	29 (9.0%)	10 (3.1%)	10 (3.1%)	11 (3.4%)	4 (1.2%)	1 (0.8%)	105 (32.5%)
Roactemra	170	14 (8.2%)	33 (19.4%)	3 (1.8%)	2 (1.2%)	2 (1.2%)	3 (1.8%)	3 (1.8%)	60 (35.3%)
Remicade	27	5 (18.5%)	8 (29.6%)	2 (7.4%)	0	0	0	1 (3.7%)	16 (59.3%)
Simponi	21	4 (19.0%)	0	0	0	0	0	0	4 (19.0%)
Mabthera	110	3 (2.7%)	14 (12.7%)	6 (5.5%)	3 (2.7%)	1 (0.9%)	0	4 (3.6%)	31 (28.2%)
Remsina	12	0	0	2 (16.7%)	0	1 (8.3%)	0	0	3 (25.0%)
Secukinumab	3	0	0	0	0	0	1 (33.3%)	0	1 (33.3%)
Total	1307	153 (11.7%)	169 (12.9%)	55 (4.2%)	35 (2.7%)	33 (2.5%)	16 (1.2%)	12 (0.9%)	473 (26.2%)

Resultados de causas de suspensión expresados en *n* y % del total de prescripciones.

*Embarazo o deseo gestacional

Al analizar la actividad de la enfermedad de los pacientes con artritis reumatoide determinada por el índice DAS28, se observó que el valor medio correspondía a una actividad moderada de la enfermedad, y que la misma disminuyó durante el seguimiento. En la tabla 4 se presentan los valores medios del DAS28 por TB al inicio y al año del seguimiento.

Tabla 4. Descriptivo de índices de actividad DAS28 de pacientes con artritis reumatoide

Índice	1° Biológico			2° Biológico ^A			3°. 4° y 5° Biológico			Total ^B		
	n	Diag.	Primer año	n	Diag.	Primer año	n	Diag.	Primer año	n	Diag.	Primer año
Enbrel	173	3.9 (± 2.7)	2.4 (± 2.5)	29	3.6 (± 3.1)	2.0 (± 2.7)	7		4.8 (± 2.2)	209	3.7 (± 2.8)	2.4 (± 2.6)
Remicade	8	5.1 (± 2.3)	2.1 (± 2.7)							8	5.1 (± 2.3)	2.1 (± 2.7)
Humira	305	3.3 (± 2.8)	2.2 (± 2.4)	20	2.2 (± 2.8)	2.9 (± 2.9)	9	1.3 (± 2.5)	1.1 (± 2.2)	334	3.2 (± 2.8)	2.2 (± 2.4)
Mabthera	42	4.2 (± 2.8)	2.6 (± 2.4)	27	5.1 (± 2.5)	2.5 (± 2.6)	11	1.2 (± 2.8)	4.3 (± 3.0)	80	4.1 (± 2.9)	2.8 (± 2.6)
Roactemra	92	4.7 (± 2.3)	3.1 (± 2.2)	47	1.7 (± 2.5)	2.4 (± 2.3)	3		3.9 (± 2.7)	142	3.6 (± 2.8)	2.9 (± 2.3)
Simponi	12	4.9 (± 1.8)	4.1 (± 1.2)							12	4.9 (± 1.8)	4.1 (± 1.2)
Remsima	9	3.0 (± 3.1)	2.0 (± 2.9)							10	2.7 (± 3.1)	1.8 (± 2.8)
Total	641	3.8 (± 2.7)	2.5 (± 2.4)	125	3.0 (± 3.0)	2.4 (± 2.5)	30	0.8 (± 2.2)	3.4 (± 2.9)	798	3.6 (± 2.8)	2.5 (± 2.5)

A y B: No aparecen un paciente que inicio Orencia y otro que inicio Remsima como biológico de segunda línea. pero ambos si son considerados para el análisis de la ultima línea y columna 'Total'

La frecuencia de acontecimientos adversos considerando SOC y la terapia biológica se presentan en la tabla 5. Se registró un total de 668 acontecimientos adversos, siendo las infecciones e infestaciones las más frecuentes, seguidas por los trastornos respiratorios en segundo lugar y los trastornos de piel en tercero.

Tabla 5. Frecuencia de acontecimientos adversos según SOC y según bioterapia

	Total	Humira	Enbrel	Roactemra	Mabthera	Remicade	Simponi
Total (n AE)	668	304	182	111	46	19	6
Infecciones e infestaciones	201 (30.1%)	98 (32.2%)	54 (29.7%)	31 (27.9%)	14 (30.4%)	3 (15.8%)	1 (16.7%)
Trastornos respiratorios torácicos y mediastínicos	105 (15.7%)	55 (18.1%)	30 (16.5%)	6 (5.4%)	8 (2.3%)	4 (21.1%)	2 (33.3%)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	90 (13.5%)	34 (11.2%)	25 (13.7%)	19 (17.1%)	4 (8.7%)	6 (31.6%)	2 (33.3%)
Trastornos gastrointestinales	43 (6.4%)	23 (7.6%)	11 (6.0%)	8 (7.2%)	1 (2.2%)	0	0
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	25 (3.7%)	11 (3.6%)	4 (2.2%)	7 (6.3%)	2 (4.3%)	1 (5.3%)	0
Procedimientos terapéuticos ^A	22 (3.3%)	9 (3.0%)	8 (4.4%)	2 (1.8%)	1 (2.2%)	2 (10.5%)	0
Trastornos del sistema inmunológico	20 (3.0%)	10 (3.3%)	3 (1.6%)	2 (1.8%)	3 (6.5%)	2 (10.5%)	0
Trastornos hepatobiliares	18 (2.7%)	6 (2.0%)	7 (3.8%)	3 (2.7%)	2 (4.3%)	0	0
Trastornos vasculares ^C	18 (2.7%)	4 (1.3%)	4 (2.2%)	8 (7.2%)	1 (2.2%)	1 (5.3%)	0
Trastornos del sistema nervioso	17 (2.5%)	5 (1.6%)	4 (2.2%)	5 (4.5%)	3 (6.5%)	0	0
Procedimientos médicos y quirúrgicos	16 (2.4%)	6 (2.0%)	3 (1.6%)	6 (5.4%)	1 (2.2%)	0	0
Trastornos renales y urinarios	15 (2.2%)	8 (2.6%)	6 (3.3%)	1 (0.9%)	0	0	0
Exploraciones complementarias	12 (1.8%)	6 (2.0%)	3 (1.6%)	3 (2.7%)	0	0	0
Trastornos músculo-esqueléticos y del tejido conjuntivo	12 (1.8%)	4 (1.3%)	5 (2.7%)	3 (2.7%)	0	0	0
Neoplasias benignas malignas y no especificadas	10 (1.5%)	4 (1.3%)	2 (1.1%)	1 (0.9%)	3 (6.5%)	0	0
Trastornos cardíacos	9 (1.3%)	5 (1.6%)	2 (1.1%)	1 (0.9%)	1 (2.2%)	0	0
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	6 (0.9%)	2 (0.7%)	2 (1.1%)	1 (0.9%)	1 (2.2%)	0	0
Trastornos del oído y del laberinto	6 (0.9%)	2 (0.7%)	2 (1.1%)	1 (0.9%)	1 (2.2%)	0	0
Trastornos generales y del sitio de administración	6 (0.9%)	4 (1.3%)	1 (0.5%)	1 (0.9%)	0	0	0
Trastornos oculares ^B	6 (0.9%)	3 (1.0%)	2 (1.1%)	0	0	0	1 (16.7%)
Trastornos psiquiátricos	4 (0.6%)	2 (0.7%)	2 (1.1%)	0	0	0	0
Embarazo puerperio y enfermedades perinatales	3 (0.4%)	0	1 (0.5%)	2 (1.8%)	0	0	0
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	3 (0.4%)	2 (0.7%)	1 (0.5%)	0	0	0	0
Trastornos endócrinos	1 (0.1%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0

A: Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos. B: Un trastorno ocular en paciente tratado con Remsima. C: Un trastorno vascular en paciente tratado con Orencia

Se registraron 177 (17.5%) eventos adversos graves. De estos, las infecciones e infestaciones fueron los eventos más frecuentemente registrados. La distribución de los eventos adversos graves considerando el SOC se presentan en la siguiente tabla.

Tabla 6. Frecuencia de eventos adversos graves

	n	% del total de eventos adversos
Total	117	17.5
Infecciones e infestaciones [§]	37	5.5
Trastornos respiratorios. torácicos y mediastínicos [§]	13	1.9
Trastornos gastrointestinales	11	1.6
Trastornos vasculares ^A	9	1.3
Procedimientos médicos y quirúrgicos [§]	7	1.0
Neoplasias benignas. malignas y no especificadas	7	1.0
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	6	0.9
Trastornos del sistema inmunológico	6	0.9
Trastornos musculo-esqueléticos y del tejido conjuntivo	5	0.7
Procedimientos terapéuticos ^B	4	0.6
Trastornos del sistema nervioso [§]	3	0.4
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	2	0.3
Trastornos cardíacos [§]	2	0.3
Trastornos hepatobiliares	1	0.1
Trastornos renales y urinarios	1	0.1
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	1	0.1
Trastornos generales y del sitio de administración	1	0.1
Trastornos oculares ^C	1	0.1

§ Un paciente fallecido a causa del evento adverso

A: Un trastorno vascular en paciente tratado con Orencia, B: Lesiones traumáticas. intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos. C: Un trastorno ocular en paciente tratado con Remsina.

La incidencia total de eventos adversos fue de 13,81 [13,70; 13,91] por mil pacientes-año, mientras que fue de 2.41 [2.37; 2.45] para los eventos adversos graves. En la tabla 7 se presenta la incidencia de eventos adversos registrados.

Tabla 7. Incidencia de eventos adversos

	n	EA por 100 PY [95% IC]
Total de EA	670	13,81 [13,70 ; 13,91]
EA graves (incluido 5 fallecimientos §)	117	2.41 [2.37 ; 2.45]
EA no graves	554	11.42 [11.32 ; 11.51]
Por clase sistémica orgánica		
Infecciones e infestaciones	201	4,14 [4,08 ; 4,20]
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	105	2,16 [2,12 ; 2,20]
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	90	1,85 [1,82 ; 1,89]
Trastornos gastrointestinales	43	0,89 [0,86 ; 0,91]
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	25	0,52 [0,49 ; 0,54]
Procedimientos terapéuticos ^A	22	0,45 [0,43 ; 0,47]
Trastornos del sistema inmunológico	20	0,41 [0,39 ; 0,43]
Trastornos hepatobiliares	18	0,37 [0,35 ; 0,39]
Trastornos vasculares ^C	18	0,37 [0,35 ; 0,39]
Trastornos del sistema nervioso	17	0,35 [0,33 ; 0,37]
Procedimientos médicos y quirúrgicos	16	0,33 [0,31 ; 0,35]
Trastornos renales y urinarios	15	0,31 [0,29 ; 0,32]
Exploraciones complementarias	12	0,25 [0,23 ; 0,26]
Trastornos músculo-esqueléticos y del tejido conjuntivo	12	0,25 [0,23 ; 0,26]
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas	10	0,21 [0,19 ; 0,22]
Trastornos cardiacos	9	0,19 [0,17 ; 0,20]
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	6	0,12 [0,11 ; 0,13]
Trastornos del oído y del laberinto	6	0,12 [0,11 ; 0,13]
Trastornos generales y del sitio de administración	6	0,12 [0,11 ; 0,13]
Trastornos oculares ^B	6	0,12 [0,11 ; 0,13]
Trastornos psiquiátricos	4	0,08 [0,07 ; 0,09]
Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales	3	0,06 [0.05 ; 0.07]
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	3	0,06 [0.05 ; 0.07]
Trastornos endocrinos	1	0,021 [0.017 ; 0.025]

EA: eventos adversos, IC: intervalo de confianza, PY: pacientes-año
 § Mortalidad: 0.103 por 100 PY [0.094; 0.112]

El proyecto ha estado patrocinado durante el 2019 por:

- *Sociedad Paraguaya de Reumatología.*
- *Sociedad Uruguaya De Reumatología.*
- *ABBVIE.*