



Instituto de
Salud Pública
Ministerio de Salud

Gobierno de Chile

BOLETÍN VIGILANCIA DE LABORATORIO

Estadísticas de farmacovigilancia de productos de síntesis química 2012-2015.

VOL. 6, NO.7, JULIO 2016.



Estadísticas de farmacovigilancia de productos de síntesis química 2012-2015.

1. ANTECEDENTES

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) y tradicionalmente, la farmacovigilancia se ha definido como la “ciencia y las actividades relativas a la detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos de los medicamentos o cualquier otro problema de salud relacionado con ellos” (1,2). Debido a lo anterior y con el objeto de prevenir el riesgo generado por el consumo de medicamentos, como también para evitar costos económicos asociados a los efectos adversos, la farmacovigilancia tiene entre sus actividades regulares la identificación y cuantificación del riesgo y sus factores asociados (3,4), por medio de observación clínica y notificación de sospechas de reacciones adversas, siendo este método reconocido como el más rápido y eficaz para la generación de alertas, señales o hipótesis de causalidad (1).

La farmacovigilancia, tal como se conoce hoy en día, tiene una historia que es considerada reciente, con los primeros indicios a mediados del siglo XX y como consecuencia de los defectos congénitos en recién nacidos producto del consumo de talidomida en mujeres embarazadas, tanto en Europa, África, Australia, Japón, como en otros países del mundo. Se llegó a cifrar en más de 10.000 casos las malformaciones y con un 15% de fallecidos por culpa de este teratógeno (5).

Desde 1960 y como consecuencia del evento antes mencionado, se comenzó en diversos países una incipiente vigilancia de los medicamentos, sin embargo es en 1963 que la OMS reafirma la necesidad de una pronta difusión sobre reacciones adversas a medicamentos. Como consecuencia, en 1968 se definió, por resolución de OMS, comenzar un proyecto de un sistema internacional de seguimiento de las reacciones adversas a los medicamentos, siendo esta la base para la creación del “Programa Internacional para el Monitoreo de Medicamentos” y, en este contexto, se propone la iniciativa de creación de un centro para la farmacovigilancia internacional, actualmente establecido en Uppsala, Suecia (Centro de Monitoreo de Uppsala) (1,2,4). Posteriormente, en 1984 se crean la “International Society of Pharmacoepidemiology” (ISPE) y la “European Society of Pharmacovigilance” (ESOP, posterior ISOP), siendo un hito en la “introducción formal de la farmacovigilancia en la investigación y en el mundo académico, como también su creciente integración con la práctica clínica” (2).

En la actualidad, los medicamentos están sometidos a distintas fases de evaluación, desde su descubrimiento hasta su aprobación; buscando demostrar eficacia y control de los efectos adversos indeseados, entre otras condiciones, previa comercialización. Sin embargo, y pese a los beneficios que estos procesos entregan, toda la información recopilada es inevitablemente incompleta debido a que no es posible predecir efectos adversos poco frecuentes o de lento desarrollo, interacciones con alimentos u otros fármacos, y factores de riesgo; los cuales no se conocen sino varios años después en etapas de post comercialización, cuando ya son considerados como un producto de consumo público legal (1,4,6).

Según la OMS, una reacción adversa a un medicamento (RAM) es la “reacción nociva y no deseada que se presenta tras la administración de un medicamento, a dosis utilizadas habitualmente en la especie humana, para prevenir, diagnosticar o tratar una enfermedad, o para modificar alguna función biológica”, la cual es considerada como causante de enfermedad, discapacidad o incluso la muerte, llegando a representar la cuarta y la sexta causa de mortalidad en algunos países (1). Por lo mencionado anteriormente, es necesaria una vigilancia continua tanto a nivel internacional como nacional, debido a que “la notificación por sí sola no mejora la seguridad; es la respuesta a las notificaciones la que producirá cambios positivos” (1).

Es en este sentido, que la OPS/OMS definen que los objetivos específicos de la farmacovigilancia son (1,2):

- Velar por el cuidado y seguridad de los pacientes en relación con el uso de medicinas y con todas las intervenciones médicas.
- Mejorar la salud pública y la seguridad en cuanto al uso de medicamentos.
- Contribuir con la evaluación de los beneficios, daños, efectividad y riesgos de los medicamentos, permitiendo prevenir los daños y maximizando los beneficios.
- Fomentar el uso de los medicamentos en forma segura, racional y más eficaz (incluida la efectividad en función del costo).
- Promover la comprensión, educación y entrenamiento clínico en materia de farmacovigilancia, y su efectiva comunicación al público.

En consideración de estos objetivos, la farmacovigilancia busca poder prevenir, evaluar y/o reducir los efectos nocivos para el paciente, como también mejorar la Salud Pública, siendo necesaria la evaluación continua y un control de los grados de seguridad de los medicamentos (1,6). En este contexto y en el ámbito nacional, el Subdepartamento de Farmacovigilancia del Departamento Agencia Nacional de Medicamentos (ANAMED), a través del programa de farmacovigilancia, busca captar todas las notificaciones de sospechas de RAM en donde estén involucrados medicamentos, incluyendo vacunas, productos biológicos, biotecnológicos, radiofármacos, fitofármacos, productos homeopáticos y gases medicinales; como también el mal uso y errores en la medicación, situaciones de abuso, dependencia y cuando los efectos puedan ser clasificados como graves o no se tengan antecedentes conocidos previamente (6).

En cuanto a la notificación de sospechas de RAM, todos los profesionales de la salud, ya sean médicos, químicos farmacéuticos, enfermeros, directores técnicos de los centros asistenciales o encargados de farmacovigilancia, directores técnicos de farmacias con recetarios magistrales y prescriptores de formulaciones magistrales, y titulares de registro sanitario de los medicamentos, deben notificar las sospechas de reacciones adversas (6).

El objetivo de esta publicación es describir las sospechas de RAM de productos no biológicos, recibidas por el Subdepartamento de Farmacovigilancia del ISP a partir de la entrada en vigencia del actual marco regulatorio, establecido en el Reglamento del Sistema Nacional de Control de los productos farmacéuticos de uso humano (Decreto Supremo N°3/2010), estratificadas por su seriedad.

2. MATERIAL Y MÉTODO

La notificación de sospechas de RAM se realiza a través del Formulario de Notificación de Reacciones Adversas, el cual es enviado al Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV) del Instituto de Salud Pública de Chile (ISP) por medio de correo electrónico, oficina de gestión de trámites o a través del formulario electrónico (sistema en línea RED-RAM).

Para efectos de análisis, se trabajaron las notificaciones recibidas, las cuales se validaron posteriormente según criterios de integridad de los datos y cumplimiento de criterios mínimos establecidos.

Cada notificación fue categorizada como biológica o no-biológica según el o los principios activos registrados. En el caso de las notificaciones que registran más de un principio activo y que a lo menos uno de ellos corresponda a un activo biológico, la notificación fue categorizada como biológica.

Los resultados expuestos corresponden a las notificaciones de sospechas de RAM para medicamentos no biológicos, según la seriedad de las mismas. El criterio de seriedad corresponde a una evaluación preliminar por parte del CNFV.

La determinación de la frecuencia de los principios activos se realizó mediante el listado de estos de forma independiente, según tipo de notificación seria y no-seria. Además, se agruparon las reacciones consignadas en cada notificación utilizando los términos de agrupación correspondientes de acuerdo a la terminología de reacciones adversas de la OMS. Los términos de agrupación empleados fueron los términos de alto nivel, a excepción de las reacciones que no tienen término de alto nivel asignado en la terminología de la OMS, las cuales se agruparon en base a su término preferido. Una vez agrupadas, las terminologías fueron listadas de forma independiente para la determinación de su frecuencia, dentro de cada principio activo (Tablas 3 y 7).

Por otra parte, para la determinación de la frecuencia de las terminologías de RAM se consideró el registro de notificación según seriedad y se identificó la frecuencia de los principios activos asociados a cada terminología (Tablas 4 y 8).

Por lo anterior, de acuerdo al tipo de análisis realizado, los totales de las tablas mencionadas difieren con el total de notificaciones validadas, principalmente porque puede existir más de un principio activo o más de una terminología de alto nivel de RAM registradas por notificación.

Los datos se capturaron en Microsoft Excel 2010 y se procesaron utilizando, además, los software Stata 13 y R. Para efectos de ilustración de resultados en gráficos o mapas, no se incorporó la categoría correspondiente a "sin datos".

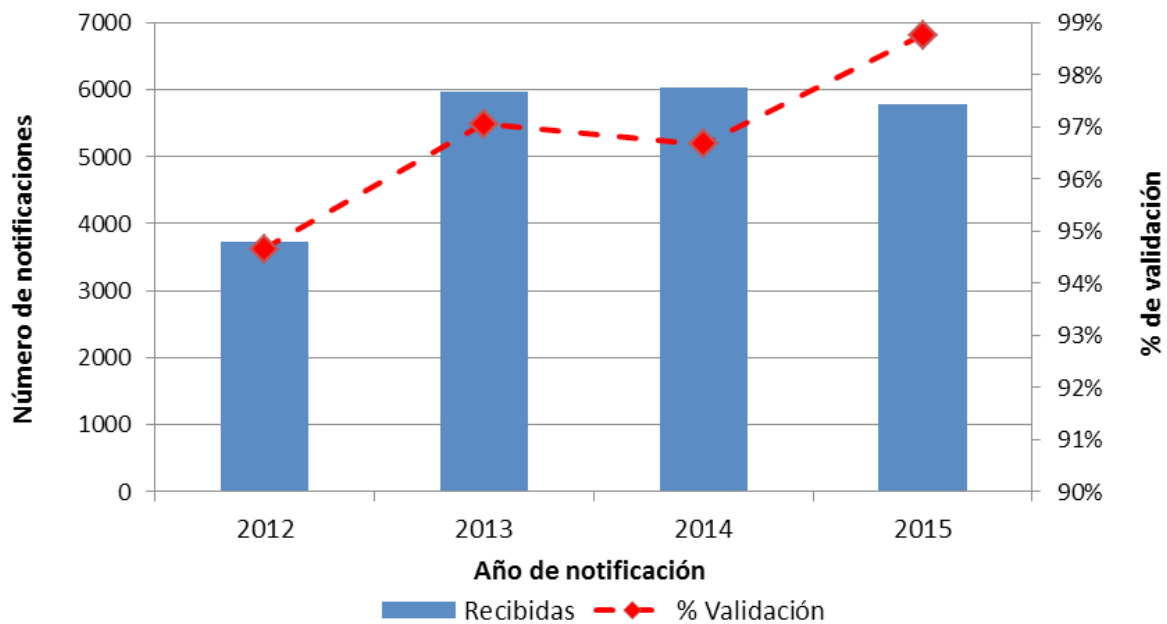
Es importante mencionar que la anterior información tienen los sesgos propios del proceso de validación y mejoramiento continuo de la base de datos del Sistema Nacional de Farmacovigilancia. Además, es necesario considerar que las sospechas de RAM reportadas no dan cuenta necesariamente de la tasa de RAM experimentadas por la población, considerando que el método de notificación espontánea tiene implícito una probable subnotificación. Por consiguiente, puede haber casos de sospechas de reacciones adversas a medicamentos que no hayan sido notificadas a este Subdepartamento. Así también, es esperable que se aprecie un mayor número de notificaciones de sospechas de RAM en el caso de medicamentos sometidos a una vigilancia más estricta, ya sea por parte del titular u otra entidad interesada.

3. RESULTADOS DE VIGILANCIA

Entre los años 2012 y el 2015, el Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV), perteneciente al Departamento ANAMED del ISP, recibió un total de 21.498 notificaciones de sospechas de RAM y ESAVI para medicamentos no biológicos procedentes de todo el país, con un aumento del 55,2% entre los años 2012 (3.725) y 2015 (5.781).

Del total de notificaciones recibidas en el periodo, el 97% (20.849/21.498) cumplen con criterios de validez. Los criterios de validación de las notificaciones han presentado un aumento sostenido en el periodo analizado, llegando al 98,8% (5.709/5.781) de validación en el año 2015 (Figura 1).

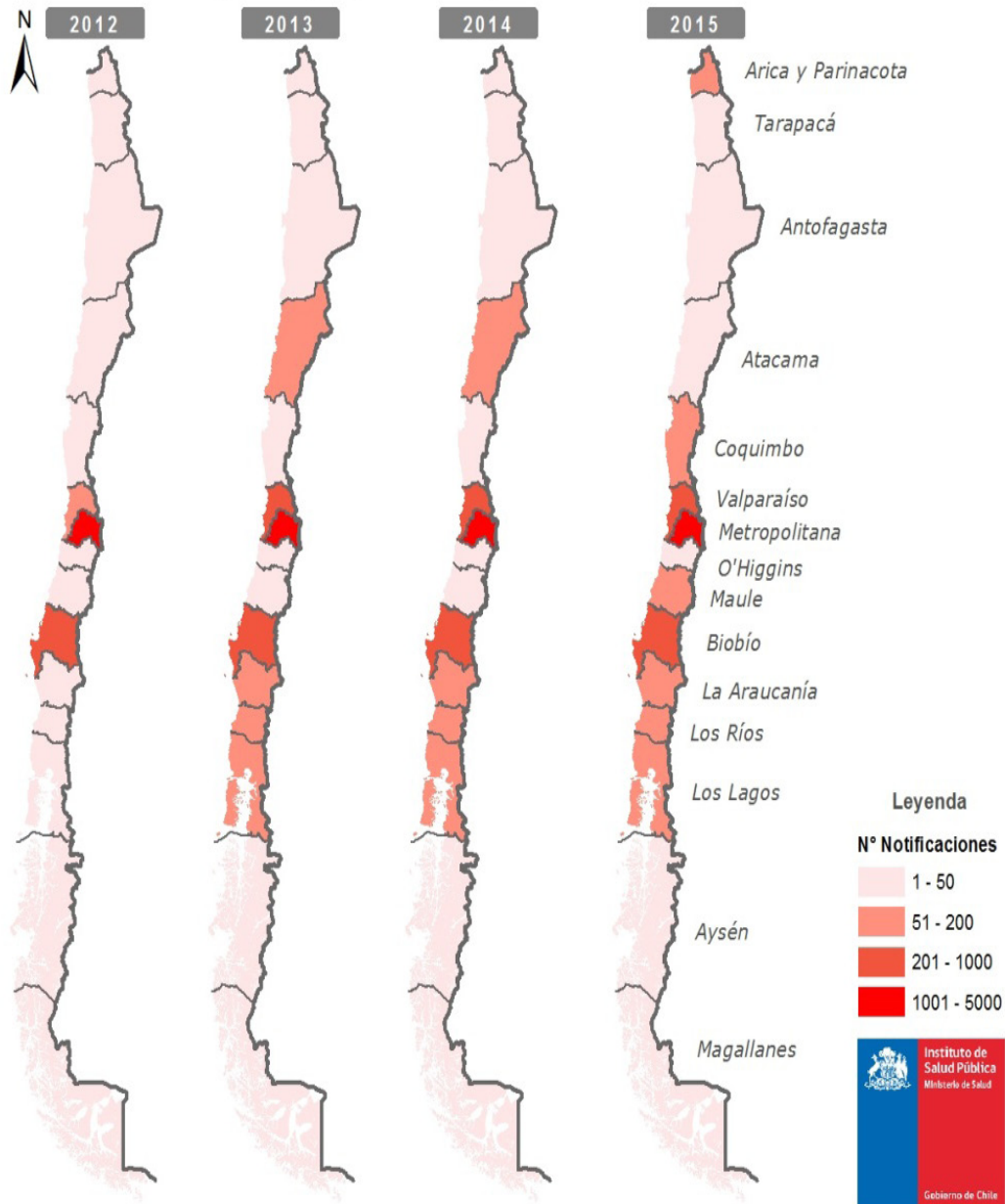
Figura 1: Número de notificaciones de sospechas RAM recibidas y validadas. Chile 2012-2015.



Fuente: Centro Nacional de Farmacovigilancia
Instituto de Salud Pública de Chile

Según la procedencia de las notificaciones de sospecha de RAM para medicamentos no biológicos, el 75,6% (15.772/20.849) corresponden a la Región Metropolitana, seguido del 10,6% (2.209/20.849) correspondiente a la Región del Biobío, 5,1% (1.068/20.849) a Valparaíso y el 8,6% (1.800/20.849) restante corresponde a las regiones faltantes (Figura 2).

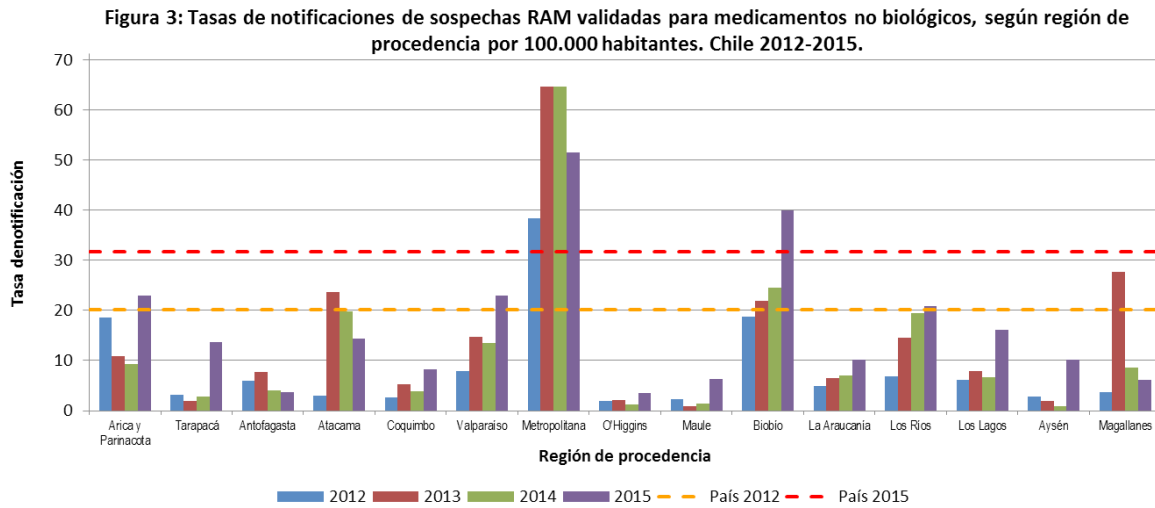
Figura 2: Número de notificaciones de sospechas RAM validadas para medicamentos no biológicos, según procedencia y año. Chile 2012-2015.



Fuente: Centro Nacional de Farmacovigilancia
Instituto de Salud Pública de Chile

En el periodo analizado, la tasa de notificación más alta se registró en el año 2013 con 32,8 por 100.000 habitantes, sin embargo posterior al año 2013, todas las tasas presentan valores similares (32,7 en 2014; 31,7 en 2015). El valor más bajo corresponde al año 2012 con 20,1 notificaciones por 100.000 habitantes. Del total de regiones, todas presentaron un aumento en la notificación de sospechas de RAM, excepto la región de Antofagasta que presentó una disminución.

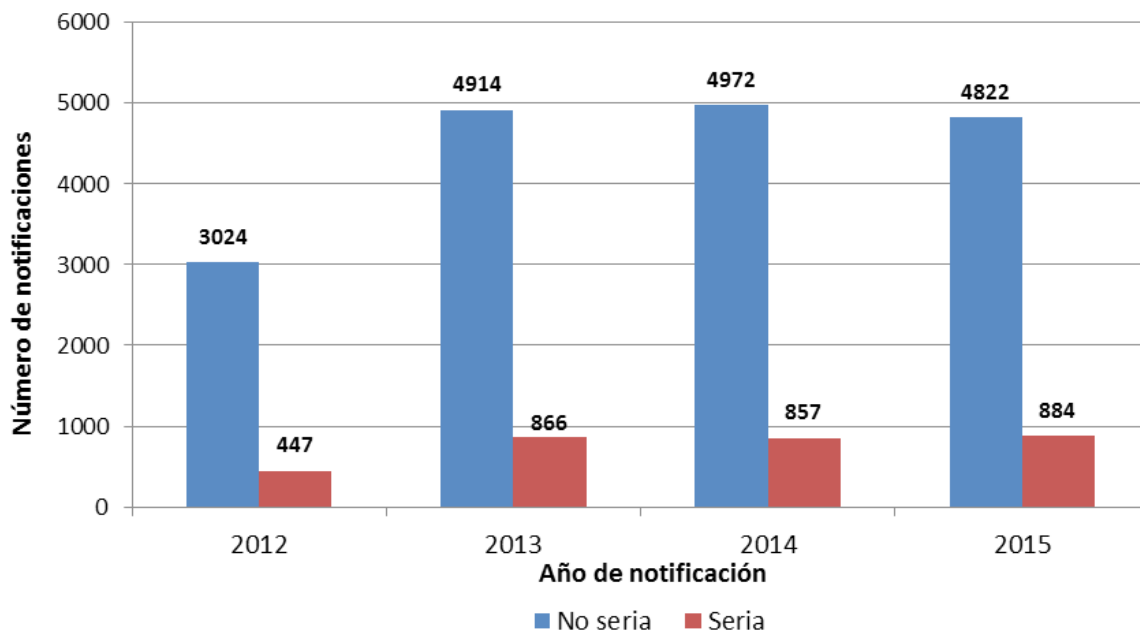
En el año 2015 y según la región de procedencia, la mayor tasa corresponde a la Región Metropolitana (51,5), seguida de la Región del Biobío (40), ambas regiones corresponden a las únicas con valores por sobre la tasa de notificación nacional para el mismo año (figura 3).



Fuente: Centro Nacional de Farmacovigilancia
Instituto de Salud Pública de Chile

Según la seriedad de las notificaciones de sospechas RAM, el 85% (17.732/20.849) del total corresponden a notificaciones no serias, el 14,6% (3.054/20.849) a serias y el 0,3% (63/20.849) no registró información de seriedad. Se observó un aumento del 97,8% desde el año 2012 (447) al 2015 (884) para las notificaciones serias. En cambio, las notificaciones no serias presentaron un aumento del 59,5% desde el año 2012 (3.024) al 2015 (4.822). Ambos incrementos se explican en gran medida por el aumento de sospechas en el año 2013 (Figura 4).

Figura 4: Número de notificaciones de sospechas RAM validadas para medicamentos no biológicos, según seriedad. Chile 2012-2015.



Fuente: Centro Nacional de Farmacovigilancia
Instituto de Salud Pública de Chile

4. NOTIFICACIÓN DE SOSPECHAS RAM EN MEDICAMENTOS NO BIOLÓGICOS SEGÚN SERIEDAD

4.1. Notificaciones No Serias

Según procedencia de las notificaciones de sospechas no serias, el 76,8% (13.619/17.732) proceden de la Región Metropolitana, el 10,7% (1.893/17.732) del Biobío, el 4,6% (813/17.732) de Valparaíso y el 7,9% (1.407/17.732) de otras regiones.

Según tipo de establecimiento notificador, el 58% (10.281/17.732) corresponden a notificaciones procedentes de la Industria Farmacéutica, el 30,8% (5.465/17.732) son procedentes de los servicios públicos y el 8,6% (1.532/17.732) de la red asistencial privada (Tabla 1).

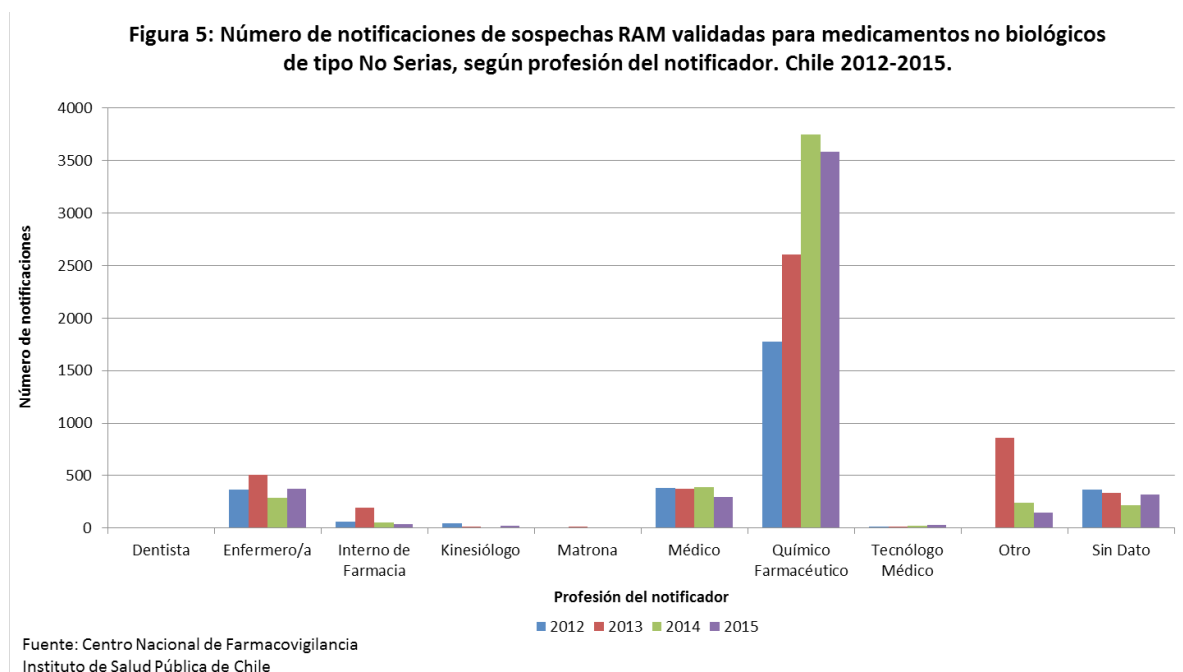
Tabla 1: Notificaciones de sospechas RAM validadas para medicamentos no biológicos de tipo no serio según procedencia. Chile 2012-2015.

Región	Serv. Salud	2012	2013	2014	2015	Total
Arica Parinacota	Arica	31	20	20	53	124
	Asistencial Privado	8	4	2	0	14
	Total	39	24	22	53	138
Tarapacá	Iquique	1	4	4	40	49
	Asistencial Privado	0	0	3	0	3
	Total	1	4	7	40	52
Antofagasta	Antofagasta	30	21	22	18	91
	Asistencial Privado	1	9	1	3	14
	Industria Farmaceutica	0	7	0	0	7
	Otros	1	0	0	0	1
	Total	32	37	23	21	113
Atacama	Atacama	3	55	33	19	110
	Asistencial Privado	3	2	0	0	5
	Total	6	57	33	19	115
Coquimbo	Coquimbo	11	30	12	48	101
	Asistencial Privado	4	3	5	1	13
	Sin Dato	0	0	0	1	1
	Total	15	33	17	50	115
Valparaíso	Aconcagua	2	14	20	27	63
	Valparaíso - San Antonio	37	40	43	88	208
	Viña Del Mar-Quillota	54	147	105	185	491
	Asistencial Privado	10	5	5	3	23
	Otros	10	1	1	16	28
	Total	113	207	174	319	813
Metropolitana	M. Central	30	70	50	100	250
	M. Norte	40	55	113	129	337
	M. Occidente	35	15	7	59	116
	M. Oriente	65	85	61	98	309
	M. Sur	104	152	191	173	620
	M. Sur-Oriente	11	18	29	166	224
	Asistencial Privado	144	266	290	372	1072
	Industria Farmaceutica	1910	3099	3227	2037	10273
	Farmacias	0	137	0	44	181
	Otros	10	55	96	73	234
	Sin Dato	0	0	2	1	3
Total	2349	3952	4066	3252	13619	
O'Higgins	O'Higgins	15	10	9	18	52
	Asistencial Privado	2	4	1	11	18
	Total	17	14	10	29	70
Maule	Del Maule	15	7	6	62	90
	Asistencial Privado	2	0	0	1	3
	Industria Farmaceutica	1	0	0	0	1
	Total	18	7	6	63	94
Biobío	Arauco	30	15	9	16	70
	Biobío	6	4	19	24	53
	Concepción	141	140	189	464	934
	Ñuble	40	104	135	151	430
	Talcahuano	18	23	49	34	124
	Asistencial Privado	82	96	55	46	279
	Sin Dato	0	2	0	1	3
	Total	317	384	456	736	1893
La Araucanía	Araucanía Norte	4	8	5	7	24
	Araucanía Sur	27	27	44	58	156
	Asistencial Privado	9	17	8	8	42
	Total	40	52	57	73	222
Los Ríos	Valdivia	21	43	54	57	175
	Asistencial Privado	1	3	3	0	7
	Total	22	46	57	57	182
Los Lagos	Chiloé	7	24	7	42	80
	Del Reloncaví	26	21	11	18	76
	Osorno	5	7	8	16	36
	Asistencial Privado	8	3	8	16	35
	Total	46	55	34	92	227
Aysén	Aysén	3	2	0	10	15
	Total	3	2	0	10	15
Magallanes	Magallanes	4	38	8	7	57
	Asistencial Privado	0	1	2	1	4
	Total	4	39	10	8	61
Sin Dato	Sin Dato	2	1	0	0	3
	Total	2	1	0	0	3
Total General		3024	4914	4972	4822	17732

Fuente: Centro Nacional de Farmacovigilancia. Instituto de Salud Pública de Chile.

Según la profesión de quien envía las notificaciones de sospechas RAM, el Químico Farmacéutico concentra el 66% (11.710/17.732) de las notificaciones, seguido de los enfermeros o enfermeras con el 8,7% (1.543/17.732), el 8,1% (1.443/17.732) es enviado por médicos, el 7,1% (1.256/17.732) corresponde a notificaciones de otros profesionales de la salud y el 7% (1.237/17.732) son registros sin información de la profesión del notificador (Figura 5).

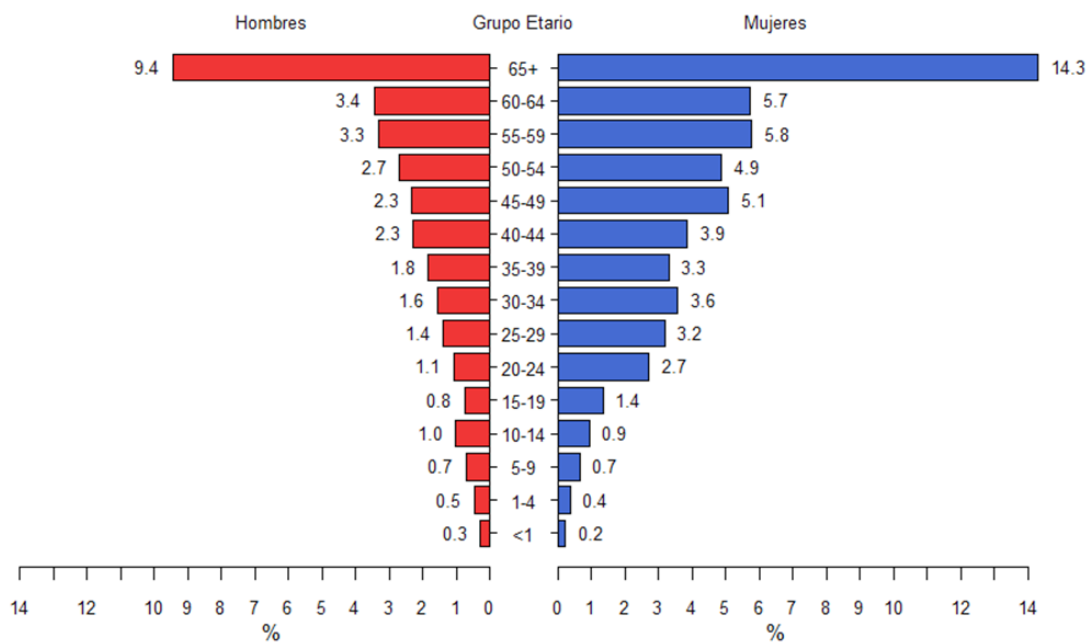
El 77% (13.647/17.732) de las notificaciones del cuatrienio se realizó a través de correo electrónico, seguido de un 19,1% (3.395/17.732) de notificaciones vía online¹, sin embargo, esta modalidad no existía el año 2012 y presentó un incremento del 617,6% entre el año 2013 (313) y el 2015 (2.246). En igual periodo de años, las notificaciones vía correo electrónico han disminuido en un 49,5% (4.495/2.269).



Según sexo y grupo de edad de los afectados, para las notificaciones de medicamentos no biológicos, el 63,5% (11.251/17.732) corresponden a mujeres, el 34,9% (6.196/17.732) a hombres y el 1,6% (285/17.732) restante son notificaciones que no registran sexo. El grupo de edad con mayor número de notificaciones RAM corresponde a 65 años y más, concentrando el 24% (4.257/17.732) del total de RAM en medicamentos no biológicos, de los cuales el 59,5% (2.535/4.257) corresponden a mujeres (Figura 6).

1 Vía online corresponde a las notificaciones realizadas por el formulario en línea para notificaciones de sospechas RAM, implementado desde el año 2013

Figura 6: Porcentaje de notificaciones de sospechas RAM validadas para medicamentos no biológicos de tipo No Serias según grupo de edad. Chile 2012-2015



Fuente: Centro Nacional de Farmacovigilancia. Instituto de Salud Pública de Chile.

Del total de notificaciones, se determinó una frecuencia de 22.343 principios activos (equivalentes a 668 principios activos distintos), de estos el 22,3% (4.988/22.343) corresponden a Capecitabina, para el cual la reacción prevalente es náuseas (Tabla 2).

Tabla 2:

Principios activos con mayor frecuencia y terminología de alto nivel asociada en sospechas de RAM validadas para medicamentos no biológicos de tipo No Seria. Chile 2012-2015.

Principio Activo	Terminología de alto nivel	Total Terminología de alto nivel	Total Principio Activo
Capecitabina	Nauseas*	888	4988
	Diarrea	860	
	Vómitos*	651	
	Parestesia	635	
	Dolor de abdomen	561	
Oxaliplatino	Nauseas*	175	1053
	Parestesia	168	
	Diarrea	165	
	Vómitos*	135	
	Miopatía	104	
Etinilestradiol + Etonogestrel	Trastorno de menstruación	555	750
	Trastorno vaginal	44	
	Cefalea	42	
	Complicación del dispositivo médico	37	
	Vaginitis	34	
Ribavirina	Miopatía	68	471
	Anemia	68	
	Astenia	59	
	Cefalea	56	
	Ansiedad	50	
Enalapril	Tos*	314	413
	Infección respiratoria alta	61	
	Sequedad de boca*	21	
	Cefalea	14	
	Trastorno del habla	9	

*Termino preferido

Fuente: Centro Nacional de Farmacovigilancia. Instituto de Salud Pública de Chile.

Se identificó un total de 286 tipos de RAM diferentes, según clasificación WHOART, de las cuales se detallan las cinco reacciones prevalentes y el principio activo asociado. El 7% (2.270/32.556) del total de RAM corresponden a erupción, de las cuales el principio activo asociado con mayor frecuencia corresponde a Iohexol (Tabla 3).

Tabla 3:

Terminología de alto nivel con mayor frecuencia y principio activo asociado en sospechas de RAM validadas para medicamentos no biológicos de tipo No Seria. Chile 2012-2015.

Terminología de alto nivel	Principio Activo	Total Principio Activo	Total Terminología de alto nivel
Erupción	Iohexol	188	2270
	Iodixanol	134	
	Capecitabina	120	
	Metamizol	113	
	Ketoprofeno	102	
Nauseas*	Capecitabina	870	1676
	Oxaliplatino	172	
	Fluticasona + Salmeterol	46	
	Vareniclina	45	
	Tramadol	39	
Diarrea	Capecitabina	841	1288
	Oxaliplatino	162	
	Metformina	112	
	Lopinavir + Ritonavir	44	
	Drospirenona + Etinilestradiol	25	
Vómitos*	Capecitabina	643	1217
	Oxaliplatino	133	
	Metformina	41	
	Drospirenona + Etinilestradiol	27	
	Tramadol	24	
Dolor de Abdomen	Capecitabina	547	1079
	Oxaliplatino	95	
	Metformina	86	
	Etinilestradiol + Etonogestrel	22	
	Atorvastatina	20	

*Termino preferido

Fuente: Centro Nacional de Farmacovigilancia. Instituto de Salud Pública de Chile.

4.2. Notificaciones Serias

Según procedencia de las notificaciones de sospechas serias, el 68,6% (2.095/3.054) proceden de la Región Metropolitana, el 10,3% (316/3.054) del Biobío, el 8,3% (255/3.054) de Valparaíso y el 12,7% (388/3.054) de otras regiones.

Según tipo de establecimiento notificador, el 52,3% (1.597/3.054) corresponden a notificaciones procedentes de los servicios públicos, el 34,8% (1.063/3.054) son procedentes de la Industria Farmacéutica, el 11,6% (355/3.054) de la red asistencial privada y el 1,3% (39/2.792) de otros establecimientos y registros sin dato (Tabla 4).

Tabla 4: Notificaciones de sospechas RAM validadas para medicamentos no biológicos de tipo Serias según procedencia. Chile 2012-2015.

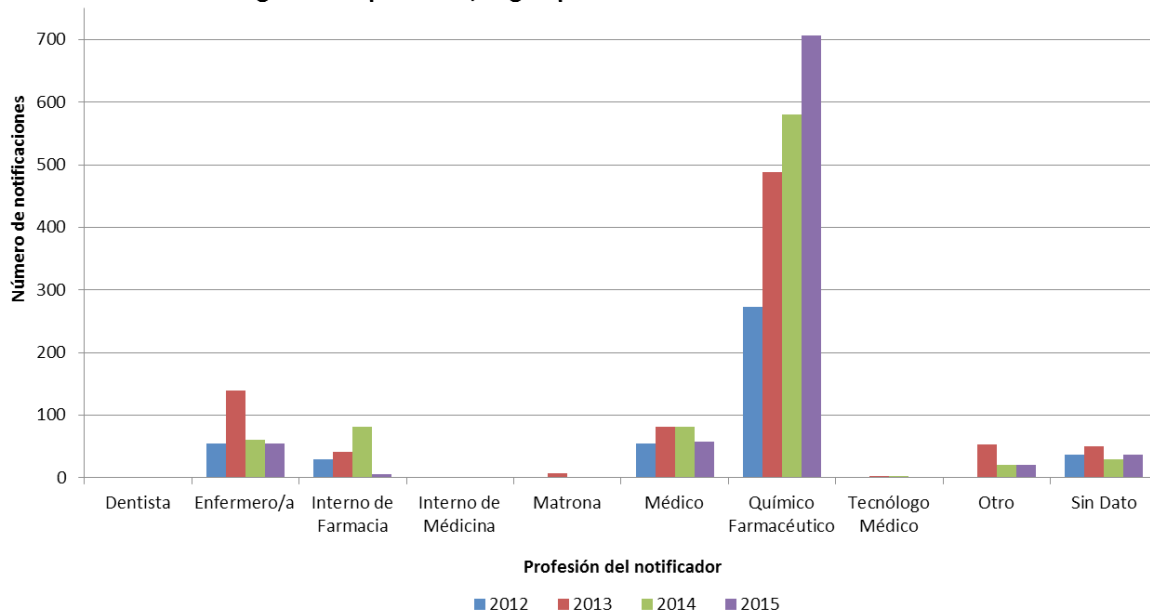
Región	Servicios de Salud	2012	2013	2014	2015	Total
Arica y Parinacota	Arica	3	0	0	2	5
	Asistencial Privado	0	1	0	0	1
	Total	3	1	0	2	6
Tarapacá	Iquique	0	2	1	6	9
	Asistencial Privado	0	0	1	0	1
	Total	0	2	2	6	10
Antofagasta	Antofagasta	3	1	2	2	8
	Asistencial Privado	0	4	0	0	4
	Industria Farmacéutica	0	3	0	0	3
	Total	3	8	2	2	15
Atacama	Atacama	3	13	25	25	66
	Asistencial Privado	0	0	3	1	4
	Total	3	13	28	26	70
Coquimbo	Coquimbo	4	6	10	13	33
	Asistencial Privado	0	0	2	1	3
	Total	4	6	12	14	36
Valparaíso	Aconcagua	0	1	2	5	8
	Valparaíso - San Antonio	21	20	51	64	156
	Viña del Mar-Quillota	2	35	17	25	79
	Asistencial Privado	2	0	0	3	5
	Otros	1	1	1	4	7
	Total	26	57	71	101	255
Metropolitana	M. Central	16	40	16	28	100
	M. Norte	14	24	29	31	98
	M. Occidente	3	2	1	5	11
	M. Oriente	46	82	66	93	287
	M. Sur	28	55	125	58	266
	M. Sur-Oriente	0	3	3	5	11
	Asistencial Privado	27	77	64	64	232
	Industria Farmacéutica	174	363	296	226	1059
	Otros	3	11	12	5	31
	Total	311	657	612	515	2095
O'Higgins	O'Higgins	0	2	2	1	5
	Asistencial Privado	0	3	0	3	6
	Total	0	5	2	4	11
Maule	Del Maule	4	1	8	3	16
	Asistencial Privado	0	1	0	0	1
	Industria Farmacéutica	1	0	0	0	1
	Total	5	2	8	3	18
Biobío	Arauco	5	3	9	1	18
	Biobío	5	2	1	9	17
	Concepción	6	25	14	69	114
	Ñuble	13	11	12	10	46
	Talcahuano	4	8	12	9	33
	Asistencial Privado	40	25	12	11	88
	Total	73	74	60	109	316
La Araucanía	Araucanía Norte	0	2	2	1	5
	Araucanía Sur	7	9	10	26	52
	Asistencial Privado	1	1	0	1	3
	Total	8	12	12	28	60
Los Ríos	Valdivia	5	12	21	26	64
	Asistencial Privado	0	0	0	1	1
	Total	5	12	21	27	65
Los Lagos	Chiloé	0	7	15	36	58
	Del Reloncaví	4	1	0	3	8
	Osorno	0	0	6	3	9
	Asistencial Privado	0	2	1	2	5
	Total	4	10	22	44	80
Aysén	Aysén	0	0	1	1	2
	Total	0	0	1	1	2
Magallanes	Magallanes	2	6	4	1	13
	Asistencial Privado	0	0	0	1	1
	Total	2	6	4	2	14
Sin Dato	Sin Dato	0	1	0	0	1
	Total	0	1	0	0	1
Total general		447	866	857	884	3054

Fuente: Centro Nacional de Farmacovigilancia. Instituto de Salud Pública de Chile.

Según la profesión de quien envía las notificaciones de sospechas RAM, el Químico Farmacéutico concentra el 67,1% (2.050/3.054) de las notificaciones, seguido de los enfermeros o enfermeras con el 10,1% (308/3.054), el 9% (275/3.054) fueron enviadas por médicos y el 8,1% (248/3.054) corresponden a registros sin información de la profesión del notificador (Figura 7).

El 61,2% (1.870/3.054) del total de notificaciones de medicamentos no biológicos de carácter serio, se realizaron a través de correo electrónico, sin embargo, las notificaciones por el sistema en línea aumentaron un 302,6% desde el año 2013 (151) al 2015 (608), llegando a representar el 68,8% (608/884) en el año 2015.

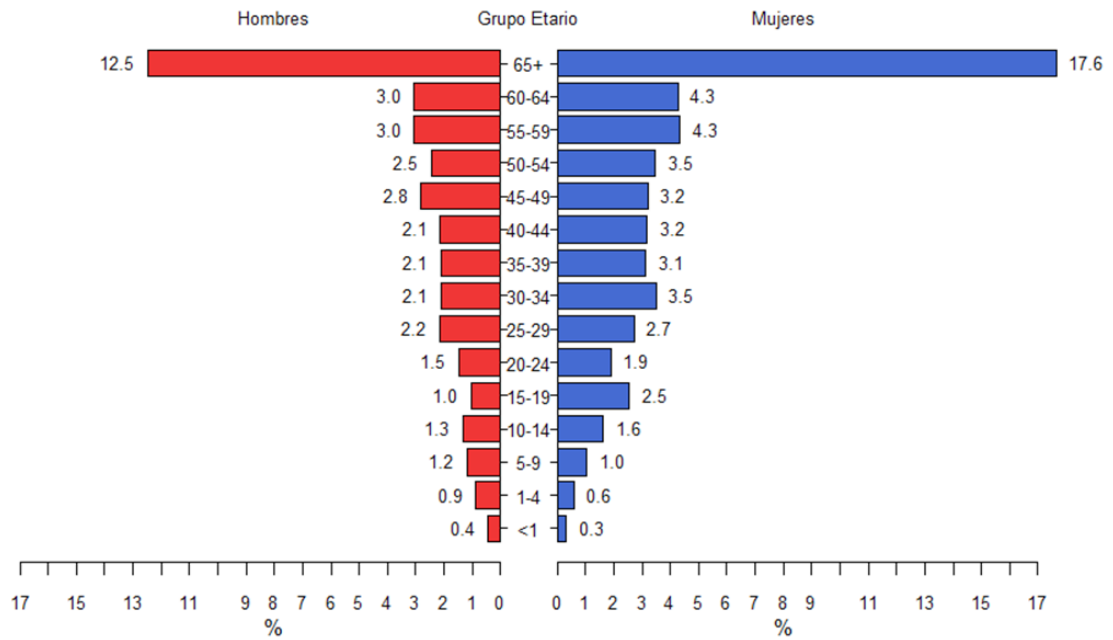
Figura 7: Número de notificaciones de sospechas RAM validadas para medicamentos no biológicos de tipo Serias, según profesión del notificador. Chile 2012-2015.



Fuente: Centro Nacional de Farmacovigilancia
Instituto de Salud Pública de Chile

Según sexo y grupo de edad de los afectados, las notificaciones de medicamentos no biológicos, el 57,6% (1.759/3.054) involucraron a mujeres, el 40,9% (1.250/3.054) a hombres y el 1,5% (45/3.054) restante fueron notificaciones en las que no se registró el sexo. El grupo de edad con mayor número de notificaciones de RAM corresponden al grupo de a 65 años y más, concentrando el 30,4% (927/3.054) del total de RAM en medicamentos no biológicos, de los cuales el 58,1% (539/927) corresponden a mujeres (Figura 8).

Figura 8: Porcentaje de notificaciones de sospechas RAM validadas para medicamentos no biológicos de tipo Serias según grupo de edad. Chile 2012-2015



Fuente: Centro Nacional de Farmacovigilancia
Instituto de Salud Pública de Chile

Del total de notificaciones, se identificó una frecuencia de 4.175 principios activos (equivalente a 448 principios activos distintos), de estos el 7,3% (305/4.175) corresponden a Capecitabina, considerado el fármaco con mayor frecuencia en el periodo, siendo diarrea el signo prevalente (Tabla 5).

Tabla 5:

Principios activos con mayor frecuencia y terminología de alto nivel asociada en sospechas de RAM validadas para medicamentos no biológicos de tipo Serias. Chile 2012-2015.

Principio Activo	Terminología de alto nivel	Total Terminología de alto nivel	Total Principio Activo
Capecitabina	Diarrea	72	305
	Vómitos*	65	
	Nauseas*	36	
	Dolor de abdomen	29	
	Medicamento ineficaz	27	
Glibenclamida	Hipoglucemia	97	104
	Problemas relacionados con errores de medicación	6	
	Astenia	5	
	Trastorno glándula sudorípara	5	
	Ansiedad	3	
	Coma hipoglucémico*	3	
	Estupor*	3	
Acenocumarol	Trastorno de coagulación	51	91
	Hemorragia Gi	24	
	Hemorragia tracto respiratorio	17	
	Orina anormal	10	
	Hemorragia Se	9	
Imatinib	Muerte	17	79
	Medicamento ineficaz	8	
	Neutropenia	7	
	Trombocitopenia	6	
	Neoplasia gastrointestinal	5	
	Anemia	5	
	Diarrea	5	
	Infección	5	
Trastorno pancreático	5		
Oxaliplatino	Erupción	11	73
	Vómitos*	11	
	Nauseas*	9	
	Diarrea	8	
	Dolor	7	

*Termino preferido

Fuente: Centro Nacional de Farmacovigilancia. Instituto de Salud Pública de Chile.

Para el caso de las reacciones adversas, se identificó un total de 239 RAM diferentes, según clasificación WHOART, de las cuales se detallan las cinco reacciones prevalentes y el principio activo asociado. El 5,6% (333/5.970) del total de RAM corresponden a erupción, de las cuales el medicamento asociado con mayor frecuencia corresponde a Fenitoína (Tabla 6).

Tabla 6:

Terminología de alto nivel con mayor frecuencia y su medicamento asociado en sospechas de RAM validadas para medicamentos no biológicos de tipo Serias. Chile 2012-2015.

Terminología de alto nivel	Principio Activo	Total Principio Activo	Total Terminología de alto nivel
Erupción	Fenitoína	31	333
	Metamizol	24	
	Sulfametoxazol + Trimetoprim	20	
	Carbamazepina	17	
	Lamotrigina	17	
Trastorno respiratorio	Paclitaxel	26	200
	Carboplatino	9	
	Iloprost	8	
	Capecitabina	8	
	Etoposido	6	
Vómitos*	Capecitabina	62	185
	Oxaliplatino	10	
	Paracetamol	9	
	Metotrexato	6	
	Cisplatino	6	
Diarrea	Capecitabina	69	148
	Metformina	8	
	Oxaliplatino	8	
	Acido Micofenolico	6	
	Litio	5	
Medicamento ineficaz	Capecitabina	24	116
	Levonorgestrel	18	
	Imatinib	8	
	Etonogestrel	7	
	Rivaroxaban	6	

*Termino preferido

Fuente: Centro Nacional de Farmacovigilancia. Instituto de Salud Pública de Chile.

5. CONCLUSIONES

- Desde el año 2013 al 2015 se observó estabilidad en el número de notificaciones recibidas, identificando además un aumento del número de notificaciones válidas, llegando a un 98,8% en el 2015.
- Se identificó una tasa nacional de notificación con valores estables desde 2013 en adelante, con una notificación de 31,7 casos por 100 mil habitantes para el año 2015. La Región Metropolitana presentó la mayor tasa para el mismo año (51,5), como también concentró el 75,6% del total de notificaciones. Esto se puede explicar por la concentración en Santiago de la industria farmacéutica.
- Desde el año 2012 al 2015 las notificaciones de sospechas de RAM serias aumentaron un 97,8% y las notificaciones no serias aumentaron en un 59,5%.
- La industria farmacéutica corresponde al principal tipo de establecimiento notificador para notificaciones no serias (58%). Sin embargo, los servicios públicos son los principales notificadores de sospechas serias (52,3%).
- Se identificaron tres profesiones con la mayor cantidad de notificaciones, siendo el Químico Farmacéutico la principal profesión con el 66,2%, seguido de los enfermeros o enfermeras con el 8,9% y Médicos con el 8,3%.
- En el grupo de notificaciones no serias el 23,7% corresponden a mayores de 65 años y el 29,7% de las notificaciones serias corresponden al mismo grupo de edad, presentando además un aumento continuo en el número de notificaciones al aumentar la edad. Tanto las notificaciones serias (57,6%) como no serias (63,5%) afectan en mayor porcentaje a mujeres.
- Capecitabina corresponde al principio activo con mayor frecuencia, tanto para notificaciones RAM serias o no serias, siendo náusea, diarrea y vómitos las reacciones prevalentes. Lo cual, podría atribuirse a un sistema de vigilancia particularmente estricto sobre este medicamento por parte del titular u otra entidad interesada.

6. REFERENCIAS

1. Organización Panamericana de Salud. Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para las Américas. Washington, DC; 2010. 78 pág. (Documento Técnico No. 5).
2. World Health Organization. The Importance of Pharmacovigilance: Safety monitoring of medicinal products. Geneva, Switzerland; 2002. 52 pág.
3. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos. Boletín de Farmacovigilancia: Conceptos básicos en farmacovigilancia [Internet]. 2016 [cited 2016 Jun 28]. Available from: https://www.invima.gov.co/index.php?option=com_content&view=article&id=751:boletines&catid=191:farmacovigilancia&Itemid=334
4. The Uppsala Monitoring Centre. Vigilancia de la seguridad de los medicamentos: Guía para la instalación y puesta en funcionamiento de un Centro de Farmacovigilancia. Uppsala, Sweden; 32 pág.
5. Viamontes C, Ángel J, Quiñones Hernández J, Bernárdez Hernández O. Talidomida, contextos históricos y éticos. Humanidades Médicas. 2009 Dec;9(3):0-0.
6. Instituto de Salud Pública de Chile. Instructivo para la notificación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos [Internet]. 2015 [cited 2016 Jun 28]. Available from: http://www.ispch.cl/sites/default/files/INSTRUCTIVO_PARA_LA_NOTIFICACION_DE_SOSPECHAS_DE_REACCIONES_ADVERSAS_A_MEDICAMENTOS_2014.pdf
7. Instituto de Salud Pública de Chile. Boletín de Farmacovigilancia [Internet]. 2016 [cited 2016 Jun 15]. Available from: <http://www.ispch.cl/newsfarmacovigilancia/07/boletin07.html>