Instituto de Salud Pública
Ministerio de Salud
Gobierno de Chile

Estadísticas del Centro Nacional de Farmacovigilancia, Año 2018.

Autor: PhD. QF. Juan Roldán Saelzer
Revisores: QF. Verónica Vergara Galván, QF. María Francisca Aldunate González

En este artículo se presentan los resultados del análisis estadístico realizado con la información proveniente de la base de datos del Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV), correspondiente a los casos de sospechas de reacciones adversas a medicamentos (RAM) y eventos supuestamente atribuidos a vacunación e inmunización (ESAVI) recibidos durante el año 2018. La base de datos del CNFV está sujeta a eventuales modificaciones, ya sea por información que llega con retraso, por corrección de errores, o por actualización del resultado de los análisis realizados a los reportes, por lo que esta estadística refleja la información disponible al 15 de febrero de 2019.

a. Número de notificaciones recibidas en el CNFV el año 2018. Evolución del número anual de reportes a través del tiempo:

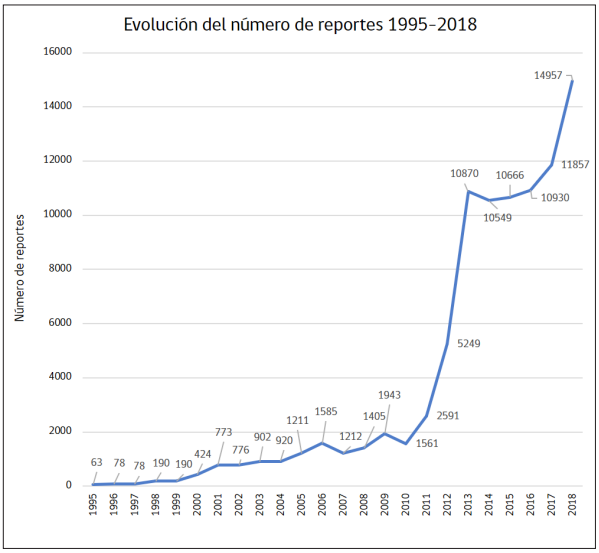
Durante 2018 se recibieron 14.957 reportes de sospechas de RAM y ESAVI. Esta cantidad representa un crecimiento del 26,1% respecto del año anterior y marca un incremento importante respecto de las cifras, más bien estables, que se habían alcanzado entre los años 2013 y 2017 (2013:10.870 / 2014:10.549 / 2015: 10.666 / 2016:10.930 y 2017: 11.857). El rango en que se habían mantenido los resultados de esos años previos, hacía suponer que cifras de 10 a 12 mil reportes al año representaban la expresión del pleno funcionamiento del Sistema Nacional de Farmacovigilancia, los casi 15 mil reportes recibidos en el año 2018, abren la posibilidad de que se pueda alcanzar en forma sostenida un rendimiento más alto. El gráfico con la evolución de los reportes anuales suma de esta forma un nuevo quiebre al alza, que podría atribuirse al aumento en el número de establecimientos asistenciales que cuentan con profesionales dedicados a realizar labores de farmacovigilancia, a su mayor capacitación y experiencia, y a un eventual aumento en el interés de la comunidad clínica por el desafío que representa la seguridad de los medicamentos, sumado a esto, las diversas actividades de capacitación que se realizaron durante el 2018 en el tema de farmacovigilancia, dirigidas a los titulares de registro sanitario, farmacias comunitarias y la realización del XV Encuentro Internacional de Farmacovigilancia de las Américas, sin duda alguna aumentan el interés de los profesionales de la salud en este tema, y por ende impacta en el número de reportes notificados.

Los datos del número de reportes recibidos cada año desde los inicios del CNFV, se dan a conocer en la tabla N°1.

Tabla N°1:
Número de reportes de sospechas de RAM y ESAVI por año (1995-2018).

AÑO	REPORTES	AÑO	REPORTES	AÑO	REPORTES	AÑO	REPORTES
1995	63	2001	773	2007	1.212	2013	10.870
1996	78	2002	776	2008	1.405	2014	10.549
1997	78	2003	902	2009	1.943	2015	10.666
1998	190	2004	920	2010	1.561	2016	10.930
1999	190	2005	1.211	2011	2.591	2017	11.857
2000	424	2006	1.585	2012	5.249	2018	14.957

Gráfico N°1:
Evolución de las notificaciones de sospechas de RAM/ESAVI recibidas en el CNFV entre 1995-2018.

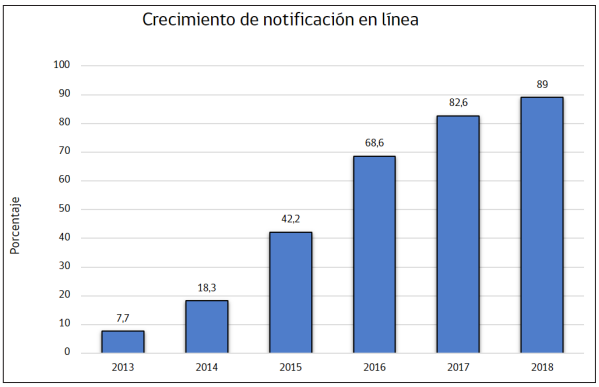


De los 14.957 reportes de RAM y ESAVI del año 2018, 861 fueron considerados no válidos, por alguna de las razones que fueron abordadas en el artículo "Causales de invalidez de los reportes, en base a las notificaciones recibidas durante el año 2014" publicado en el Boletín número 6 de Farmacovigilancia (disponible en: *http://www.ispch.cl/newsfarmacovigilancia/06/images/estadisticas.pdf*). Ello refleja un total de 14.096 casos individuales validados, 24,9% más que los 11.282 informados el año anterior. De estos 14.096 casos validados, 13.244 son de sospechas de RAM y 852 ESAVI.

b. Notificaciones de RAM/ESAVI según sistema de recepción de los reportes:

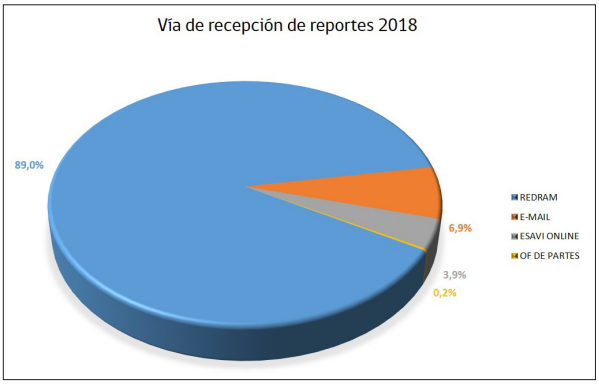
El sistema de notificación en línea REDRAM (revisado en el artículo *http://www.ispch.cl/newsfarmacovigilancia/06/boletin06.html*), continuó su línea de crecimiento durante el 2018, alcanzando 89% de participación sobre el total de reportes válidos emitidos, acercándose al 100% de uso del sistema, lo que representa el objetivo final. Al graficar los resultados se observa que este crecimiento ha sido sostenido y que, al acercarse a cifras cercanas a 100%, el crecimiento interanual ha comenzado a desacelerarse levemente (gráfico N°2).

Gráfico N°2:
Evolución de la participación del sistema REDRAM en la recepción de reportes de sospechas de RAM y ESAVI (2013-2018).



Los reportes válidos que en 2018 se notificaron por otras vías de recepción de reportes, fueron: por correo electrónico, 969 reportes, equivalente al 6,9%; por el sistema de notificación electrónica de ESAVI, 550 reportes, 3,9%; y por oficina de partes, 30 reportes, 0,2%.

Gráfico N°3:
Distribución de notificaciones de sospechas de RAM recibidas en 2018 por sistema de notificación.



Nota: *Para los resultados estadísticos expuestos a continuación, el universo de notificaciones incluye todos los casos válidos de sospechas de RAM y ESAVI, es decir, 14.096 casos.*

c. Género y rango etario de los afectados por sospechas de RAM y ESAVI

Las características demográficas más relevantes (rango etario y género) de los afectados por sospechas de RAM y ESAVI durante el año 2018, arrojaron los resultados expuestos en la tabla N°2 y el gráfico N°4.

Tabla N°2:
Número de reportes de sospechas de RAM y ESAVI por rango etario del afectado, año 2018.

Rango etario	N° reportes
Recién Nacido (menor de 1 mes, incluyendo afectados antes de nacer)	16
Lactante (de 1 mes a menor de 24 meses)	523
Preescolar (2 años y menor de 6 años)	339
Escolar (6 años y menor de 12 años)	590
Adolescente (12 años y menor de 18 años)	679
Adulto (18 años y menor de 65 años)	7.397
Adulto Mayor (65 o más años)	3.156
Desconocido (No se tiene el dato)	1.396
Total	14.096

Como se puede observar, algo más de la mitad de los reportes de sospechas de RAM y ESAVI del año 2018 involucran un paciente adulto (52,5%). El segundo grupo más afectado es el de los adultos mayores, con 22,4%. Los segmentos correspondientes a la niñez (recién nacido, lactante, preescolar y escolar) agrupan en total 15,1% de los reportes. En 9,9% de los reportes no se consigna este dato.

En cuanto al sexo de los pacientes afectados, cerca de dos tercios son de sexo femenino (F) (9.172, 65,1%) en tanto aproximadamente un tercio (4.672, 33,1%) son de sexo masculino (M). El 1,8% restante no consigna este dato en el reporte (gráfico N°5).

d. Origen de las notificaciones de sospechas de RAM y ESAVI por tipo de establecimiento y lugar geográfico:

Las notificaciones del año 2018 se distribuyeron, según su origen, de la siguiente manera: 5.168 de la industria farmacéutica, 8.102 de la red asistencial pública, 748 de establecimientos asistenciales privados, 56 de establecimientos de las Fuerzas Armadas (FF. AA.) y 17 provenientes de farmacias y otras procedencias no estandarizadas; en 5 casos no fue posible establecer el origen.

De esta manera, la red asistencial (pública y privada, en donde se incluyen los establecimientos de las

Gráfico N°4:
Distribución de reportes de sospechas de RAM por rango etario del afectado, año 2018.

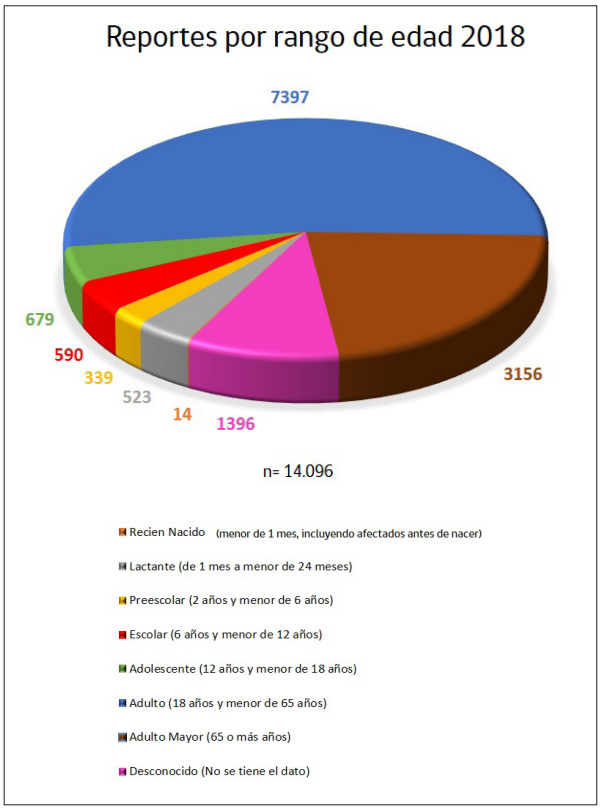


Gráfico N°5:
Distribución de reportes de sospechas de RAM por género del afectado, año 2018.

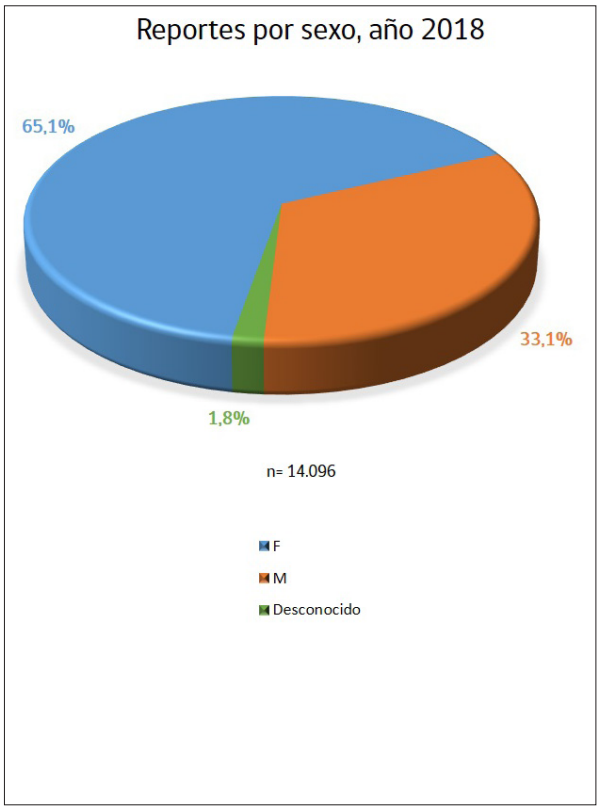


Gráfico N°6:
Distribución por región de las notificaciones de sospechas de RAM y ESAVI recibidas en el CNFV, por millón de habitantes (https://resultados.censo2017.cl/), provenientes de centros asistenciales.

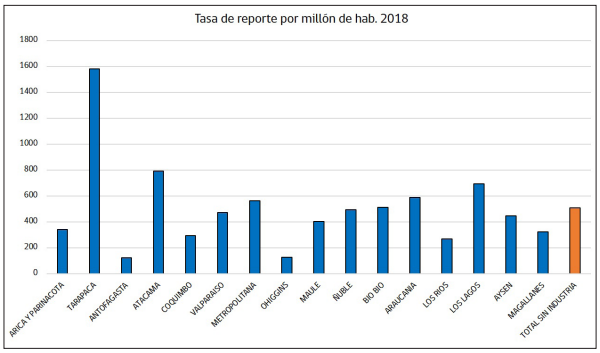


Tabla N°3:
Número de reportes de reportes por región, 2018.

REGION	Cantidad
ARICA Y PARINACOTA	77
TARAPACA	523
ANTOFAGASTA	76
ATACAMA	227
COQUIMBO	224
VALPARAISO	856
METROPOLITANA	4.012
OHIGGINS	116
MAULE	420
ÑUBLE	237
BIO BIO	795
ARAUCANIA	562
LOS RIOS	104
LOS LAGOS	575
AYSEN	46
MAGALLANES	54
NO SEÑALA	24
TOTAL	**8.328**

FF.AA.) representó el año 2018, nuevamente, la mayor contribución, enviando 63,2% del total de reportes, aumentando el porcentaje de participación registrado el año anterior (61,2%) y aventajando de forma importante a la industria farmacéutica, que alcanzó 36,7% de los reportes, disminuyendo el 38,5% registrado el año 2017. Las notificaciones de otro origen (entre ellas, farmacias comunitarias) registraron el 2018 una baja participación, con 17 notificaciones registradas en el año.

El origen de las notificaciones según su procedencia geográfica se describe sin considerar la industria farmacéutica, puesto que ésta se concentra casi en su totalidad en Santiago, y sus reportes habitualmente no consignan el lugar geográfico donde ocurrió o se detectó el evento.

En la tabla N°3 se muestra la procedencia de las notificaciones de RAM y ESAVI, excluyendo las procedentes de la industria farmacéutica, en 2018.

Al analizar estos resultados, se aprecia que las regiones con mayor población (Metropolitana, Valparaíso y Bio Bio) concentran el mayor número de casos, siendo esta una situación que se repite todos los años.

Al normalizar los datos por millón de habitantes, obtenemos el gráfico N°6, el cual refleja la distribución geográfica de los reportes, normalizada por millón de habitantes. En este gráfico se aprecia que la región de Tarapacá destaca muy por sobre las demás, alcanzando una tasa de casi 1.600 reportes por millón de habitantes. Esto es un comportamiento muy diferente del observado en años anteriores, y se podría atribuir a la llegada de un grupo de profesionales muy activo a los centros de atención primaria de esta región. Otras regiones que destacan son las de Atacama y Los Lagos, estas dos repitiendo el buen desempeño demostrado el año anterior, alcanzando tasas sobre 600 reportes por millón de habitantes. Las demás regiones que alcanzan tasas superiores a 400 reportes por millón de habitantes son Valparaíso, Metropolitana, Maule, Ñuble, Biobío, Araucanía, Los Lagos y Aysén. Las tasas más bajas, inferiores a 200 reportes por millón de habitantes, se presentan en las regiones de Antofagasta y O'Higgins. En la tabla N°4

se refleja la tasa de reportes por millón de habitantes presentada por región.

Tabla N°4:
Número de reportes por millón de habitantes, por región, año 2018.

REGION	Tasa x millón
ARICA Y PARINACOTA	341
TARAPACA	1.582
ANTOFAGASTA	125
ATACAMA	793
COQUIMBO	296
VALPARAISO	471
METROPOLITANA	564
OHIGGINS	127
MAULE	402
ÑUBLE	493
BIO BIO	511
ARAUCANIA	587
LOS RIOS	270
LOS LAGOS	694
AYSEN	446
MAGALLANES	324
TOTAL SIN INDUSTRIA	508
TOTAL CON INDUSTRIA	802

La tasa nacional anual de reportes por millón de habitantes, provenientes de un origen diferente a la industria farmacéutica, fue de 508 para el año 2018, lo que representa un incremento de 32,6% respecto del año anterior, en que se alcanzó 383 notificaciones por millón de habitantes. La tasa total, incluyendo las notificaciones procedentes de la industria, alcanzó a 802, mostrando un incremento de 24,9% respecto de los 642 alcanzados el año anterior.

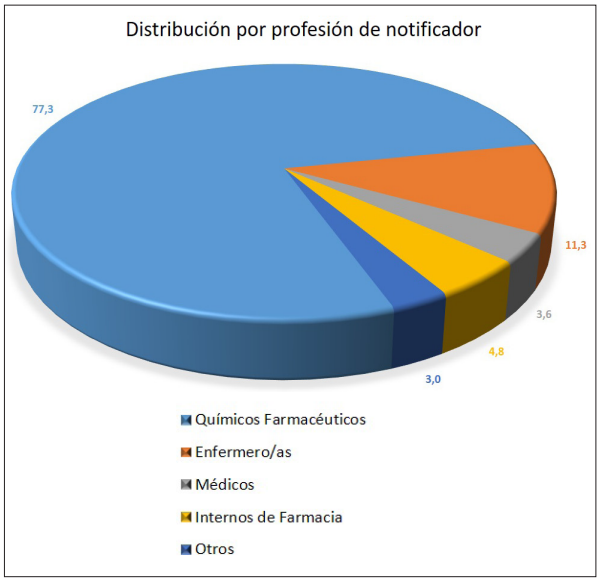
Una limitación de este cálculo, para este año, es que no se contó con proyecciones poblacionales por región para el año 2018, por lo que se usaron los mismos datos poblacionales de 2017, correspondientes a los resultados del censo abreviado de ese mismo año; esto podría estar sobredimensionando levemente los resultados.

Como otras veces, se debe destacar que el buen desempeño alcanzado se debe principalmente a la participación de los notificadores, particularmente aquellos de la red asistencial y de regiones, los que siguen demostrando su gran compromiso con el Programa Nacional de Farmacovigilancia.

e. Notificaciones por profesión del notificador:

Los Químico Farmacéuticos, Enfermeras y Médicos fueron, en 2017, nuevamente los profesionales que más contribuyeron con el Sistema Nacional de Farmacovigilancia, enviando 77,3% 11,3% y 3,6% de las notificaciones, respectivamente. Los internos de farmacia aportaron 4,8% de las notificaciones, los tecnólogos médicos 0,4% y los técnicos paramédicos 0,3%, en tanto otras profesiones menos representadas fueron Matronas, Kinesiólogos y Dentistas, con 0,3% de los reportes en total. Por último, un 2% no señala la profesión (gráfico N°7).

Gráfico N° 7:
Distribución por actividad profesional del notificador, de los reportes provenientes del ámbito extra industria farmacéutica, año 2017.



f. Medicamentos involucrados en RAM serias:

En 2018, de las 8.328 notificaciones provenientes del ámbito extra-industria farmacéutica, 1.632 fueron evaluadas preliminar o definitivamente como serias. Estas notificaciones comprometieron a 375 medicamentos (monodrogas o asociaciones) diferentes.

Los diez medicamentos con mayor número de reportes serios (excluyendo vacunas, las que se insertan dentro de una dinámica diferente de notificación) se muestran en la tabla N°4. El total difiere de las notificaciones serias señaladas anteriormente, debido principalmente a que en un formulario puede haber más de un medicamento sospechoso informado (además de la ya señalada exclusión de las vacunas).

Los medicamentos que se repiten del año anterior dentro de este ranking, son: Clonazepam, Paracetamol, Quetiapina, Acenocumarol, Glibenclamida Ceftriaxona (los mismos seis primeros del año anterior, aunque en distinto orden) y Metformina. Glibenclamida cede el primer lugar a Clonazepam. La asociación Lamivudina+Zidovudina, los antiepilépticos Carbamazepina, Lamotrigina y Fenitoina, y el antiagregante plaquetario ácido acetilsalicílico salen del listado, en tanto se incorporan Sertralina, Insulina NPH e Ibuprofeno.

Las reacciones adversas serias más frecuentemente notificadas para cada uno de los diez medicamentos se muestran en la tabla N°5 (entre paréntesis el porcentaje de casos sobre el total de reportes serios):

Tabla N°4:

Los diez medicamentos con mayor número de reportes calificados como serios, en evaluación preliminar o definitiva, en el año 2018. Se excluyen vacunas.

Medicamento	N° Reportes	Porcentaje
CLONAZEPAM	108	5,0%
PARACETAMOL	100	4,6%
QUETIAPINA	57	2,6%
ACENOCUMAROL	52	2,4%
GLIBENCLAMIDA	48	2,2%
CEFTRIAXONA	44	2,0%
METFORMINA	36	1,7%
SERTRALINA	32	1,5%
INSULINA ISOFANA (NPH)	31	1,4%
IBUPROFENO	31	1,4%
OTROS 338 PRINCIPIOS ACTIVOS	1.612	74,9%

Tabla N°5:

RAM serias más frecuentes para los diez medicamentos con mayor N° de reportes calificados como serios, en evaluación preliminar o definitiva, año 2018 (excluyendo vacunas).

Medicamento	RAM serias más reportada (%)
CLONAZEPAM	Sobredosis accidental o intencional (48,2%)
PARACETAMOL	Sobredosis accidental o intencional (43,1%)
QUETIAPINA	Sobredosis accidental o intencional (45,1%)
ACENOCUMAROL	Sangramiento y alteraciones de la coagulación (84,9%)
GLIBENCLAMIDA	Hipoglicemia (83,3%)
CEFTRIAXONA	Reacciones alérgicas y cutáneas (71,0%)
METFORMINA	Hipoglicemia (49,1%)
SERTRALINA	Sobredosis accidental o intencional (36,8%)
INSULINA ISOFANA (NPH)	Hipoglicemia (59,6%)
IBUPROFENO	Reacciones alérgicas y cutáneas (38,1%)

g. Pueblos originarios

El año 2018 corresponde al tercer periodo anual en el que se contempla la pregunta sobre pertenencia del paciente a alguno de los pueblos originarios. Esta información se incorporó al formulario por determinación de la Subsecretaría de Salud Pública, que instruyó al ISP respecto a este punto mediante el ordinario N°B35/3790 de 2014.

Al igual que años anteriores, el número de notificaciones con pueblo originario declarado en 2018 fue muy bajo en proporción al total, no permitiendo identificar situaciones particulares de riesgo por el uso de medicamentos en los grupos previamente definidos.

La distribución de notificaciones de acuerdo a si se declaró pueblo originario, puede verse en la tabla N°6:

Tabla N°6:

Número de pacientes según si se les declara en el reporte la pertenencia a pueblo originario.

Declaración de pueblo originario	N° Reportes
Declara pueblo originario	154
Ninguno	5.690
No es posible preguntar el dato	2.896
No responde	77
No sabe	111
Total	8.928

Las 154 notificaciones que declaran pueblo originario, representan 1,7% del total, lo que de todos modos constituye un incremento comparado con el 0,9% alcanzado en 2017. De ellas, nuevamente la mayoría corresponde a pacientes Mapuche. La tabla muestra el desglose de los pueblos identificados a través de los reportes de sospechas de RAM.

Tabla N°7:

Número de pacientes según pueblo originario declarado. En 16 casos se declara pertenencia a otro pueblo originario, no considerado en el listado de etnias originarias reconocidas por el estado de Chile.

Pueblo originario declarado	N° Reportes
Mapuche	113
Aimara	13
Diaguita	5
Rapa Nui	2
Alacalufe (Kawashkar)	2
Quechua	1
Colla	1
Atacameño (Lickan Antay)	1
Otro pueblo originario declarado	16
Total	154

h. Conclusiones:

De esta revisión estadística de los reportes de sospechas RAM y ESAVI recibidos durante 2018 por el Sistema Nacional de Farmacovigilancia, es posible sacar las siguientes conclusiones:

- El año 2018 registra el mayor número de reportes desde la creación del centro nacional de farmacovigilancia en 1995, con un total de 14.957, lo que representa un 26,1% de incremento respecto del año anterior. Esto reafirma la impresión obtenida en años anteriores, en relación a un ejercicio consolidado de la farmacovigilancia en Chile, particularmente en centros asistenciales, que usan cada vez en mayor medida el sistema de notificación en línea, RED-RAM.
- La mayor proporción de los pacientes afectados, se encuentra, al igual que el año anterior, en el

rango etario de adultos y adultos mayores, y la proporción de mujeres afectadas es nuevamente casi de 2:1 en relación a los hombres.

- El origen de los reportes sigue siendo, en su gran mayoría, procedente del ámbito extra-industria, lo cual puede considerarse una característica positiva de nuestro Sistema Nacional de Farmacovigilancia, dado que otorga un mayor enfoque de salud pública a la actividad, da cuenta del compromiso de los profesionales asistenciales, y determina una mayor calidad a los reportes recibidos, teniendo en cuenta la mayor cantidad de información clínica que se maneja sobre cada caso en los centros asistenciales.
- Como ya es habitual, el Químico Farmacéutico es el profesional que más notifica; destacan también Médicos y Enfermeras; como también internos de Química y Farmacia. También se registra participación de los Técnicos Paramédicos, Tecnólogos Médicos y, en menor medida, Matronas, Kinesiólogos y Dentistas.
- Existe un grupo de medicamentos que suele repetirse al identificar aquellos con mayor número de reportes serios asociados, conformado por glibenclamida, acenocumarol, quetiapina, paracetamol y clonazepam. Estos 5 medicamentos provocaron 16,8% de las notificaciones de RAM serias en Chile en el año 2018, lo cual es 1 de cada 6 casos serios reportados.
- Al igual que en 2016 y 2017, la consignación del dato de pueblo originario declarado por el paciente es muy baja (menor al 1%) lo que no permite, de momento, obtener conclusiones útiles en relación a este dato.
- El éxito y la consistencia en el funcionamiento del Sistema Nacional de Farmacovigilancia, se debe en primer lugar, al conocimiento y compromiso que han ido desarrollando los profesionales notificadores. Es de esperar que la participación siga mejorando con el paso de los años, a medida que nuevas generaciones de profesionales se involucran con el sistema desde sus primeros años de ejercicio profesional e incluso desde su formación de pregrado, como así también con la introducción de mejores herramientas tecnológicas y nuevas metodologías de vigilancia.

REFERENCIAS:

1. Centro Nacional de Farmacovigilancia. Base de datos RAM-ESAVI y RED-RAM (Consultada 15/02/2019)
2. Instituto Nacional de Estadísticas. Resultados censo 2017. *https://resultados.censo2017.cl/*