Instituto de Salud Pública
Ministerio de Salud

Gobierno de Chile

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

BOLETÍN VIGILANCIA DE LABORATORIO

Estadísticas de Farmacovigilancia de productos biológicos 2012-2015.

VOL. 6, NO.8, AGOSTO 2016.

Estadísticas de Farmacovigilancia de productos biológicos 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 biológicos sin considerar vacunas, 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).

Los resultados expuestos en este boletín corresponden a las notificaciones de sospechas de RAM solo para medicamentos biológicos, sin considerar vacunas, según la seriedad de las mismas. De acuerdo a nuestro marco normativo, son productos biológicos, aquellas especialidades farmacéuticas cuya obtención y/o producción involucra a organismos vivos, así como sus fluidos o tejidos. En adelante, en el presente boletín, cada vez que se haga mención del término "biológico" referido a productos, medicamentos u otros conceptos análogos, debe entenderse que las vacunas no están incluidas. El criterio de seriedad corresponde a una evaluación preliminar por parte del CNFV.

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.

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 alto nivel 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 existe más de un principio activo o más de una terminología de alto nivel de RAM registrada 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".

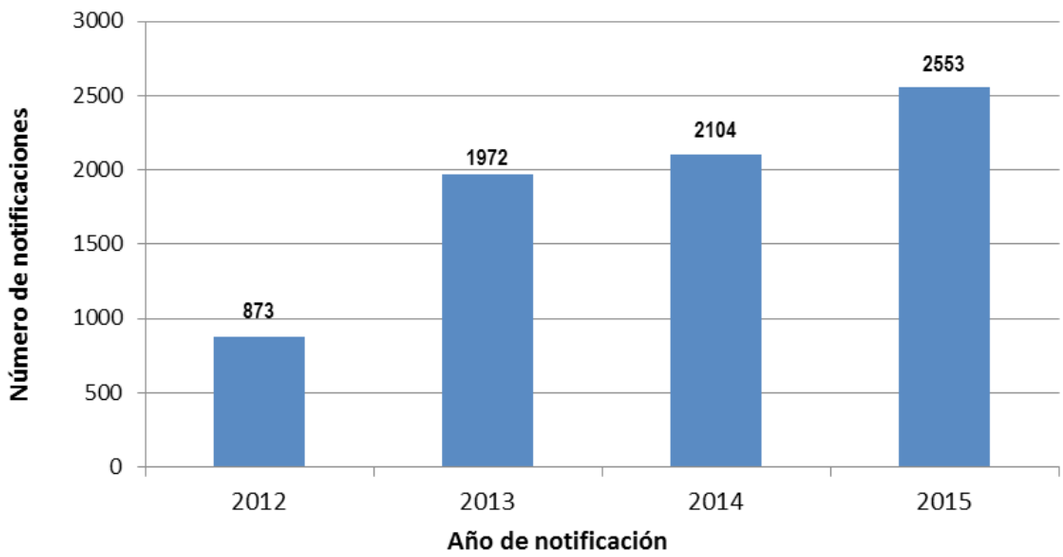
Por último, es importante mencionar que la anterior información tiene los sesgos propios del proceso de validación y mejoramiento continuo de la base de datos del Sistema Nacional de Farmacovigilancia. Además, es necesario considerar que las sospechas de RAM reportadas no dan cuenta necesariamente de 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 7.681 notificaciones de sospechas de RAM y ESAVI para medicamentos biológicos, procedentes de todo el país, con un aumento del 186% entre los años 2012 (901) y 2015 (2.577).

Del total de notificaciones recibidas en el periodo, el 97,7% (7.502/7.681) cumple con criterios de validez. El número de notificaciones para medicamentos biológicos presentó un aumento sostenido posterior al año 2013, llegando a recibir 2.553 sospechas RAM el año 2015 (Figura 1).

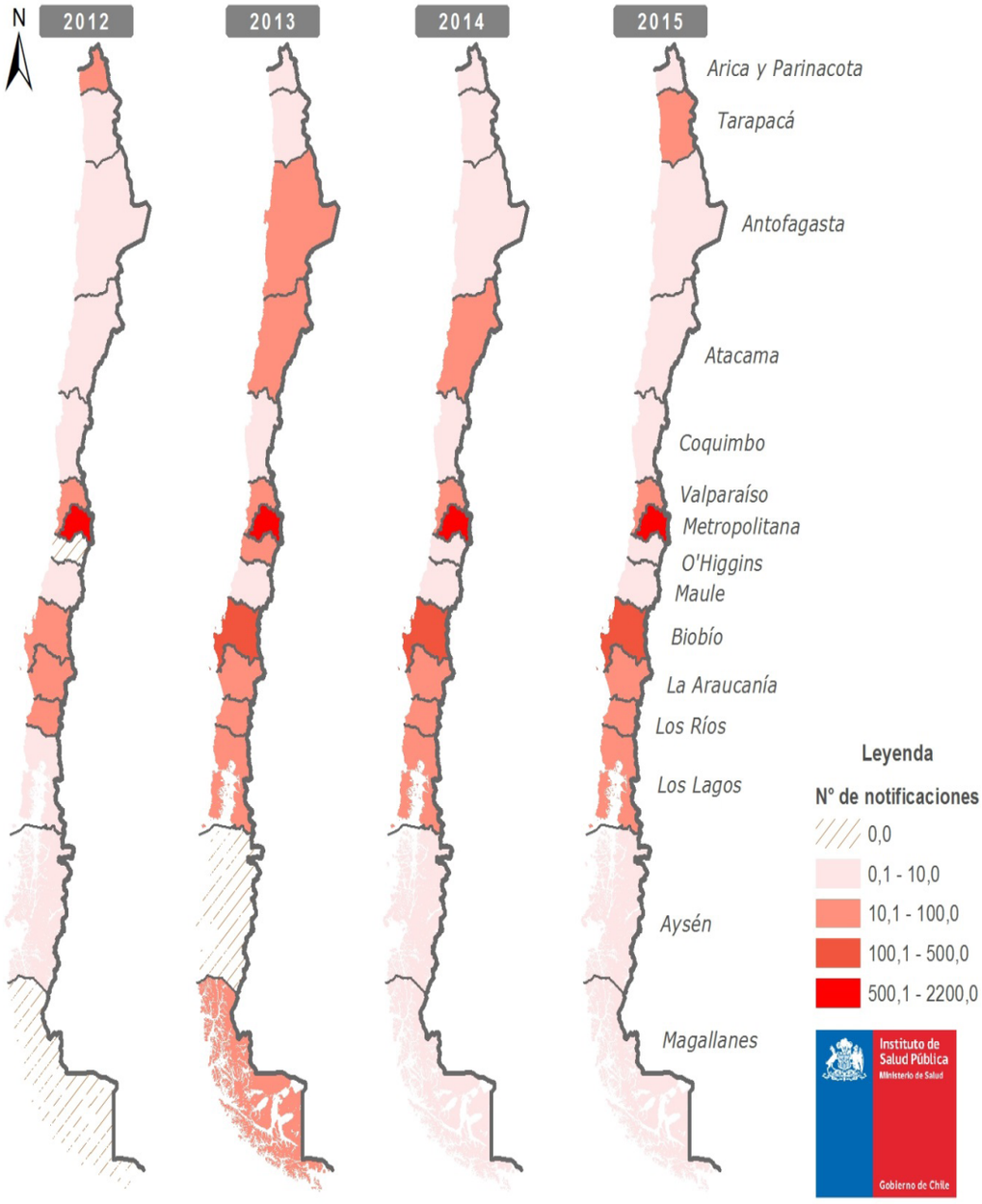
Figura 1: Número de notificaciones de sospechas RAM recibidas y validadas para medicamentos biológicos. Chile 2012-2015.



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

Según la procedencia de las notificaciones de sospecha de RAM para medicamentos biológicos, el 82,3% (6.171/7.502) provienen de la Región Metropolitana, seguido del 6,1% (455/7.502) correspondiente a la Región del Biobío, 3,4% (257/7.502) a Valparaíso y el 8,3% (619/7.502) corresponde al resto de las regiones (Figura 2).

Figura 2: Número de notificaciones de sospechas RAM validadas para medicamentos biológicos, según procedencia y año. Chile 2012-2015.

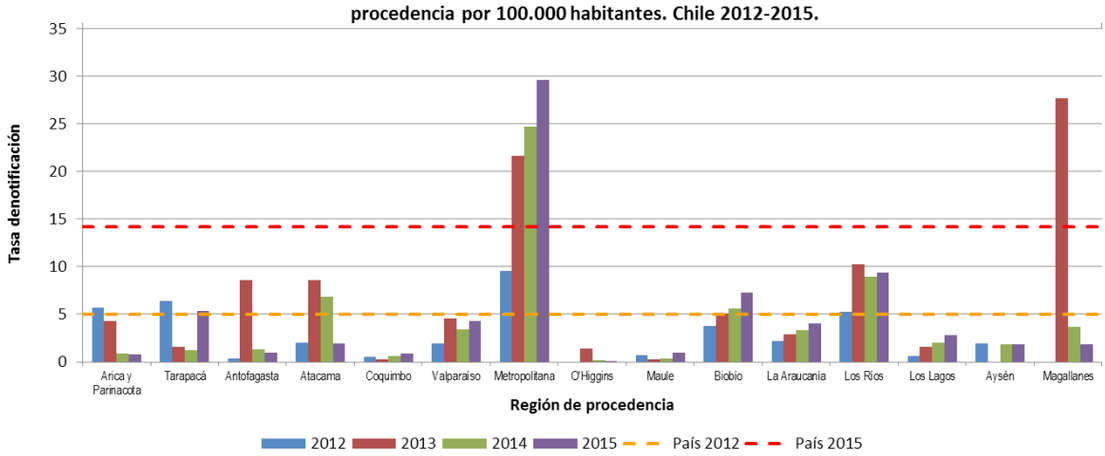


Fuente: Centro Nacional de Farmacovigilancia
Instituto de Salud Pública de Chile

En el periodo analizado, la tasa de notificación más alta se registró en el año 2015 con 14,2 por 100.000 habitantes, sin embargo, posterior al 2012 se aprecia una tendencia creciente en las tasas de notificaciones. El valor más bajo corresponde al año 2012 con 5 notificaciones por 100.000 habitantes.

En el año 2015 y según la región de procedencia, la mayor tasa corresponde a la Región Metropolitana (29,6), correspondiente a la única con valores por sobre la tasa de notificación nacional para el mismo año (Figura 3).

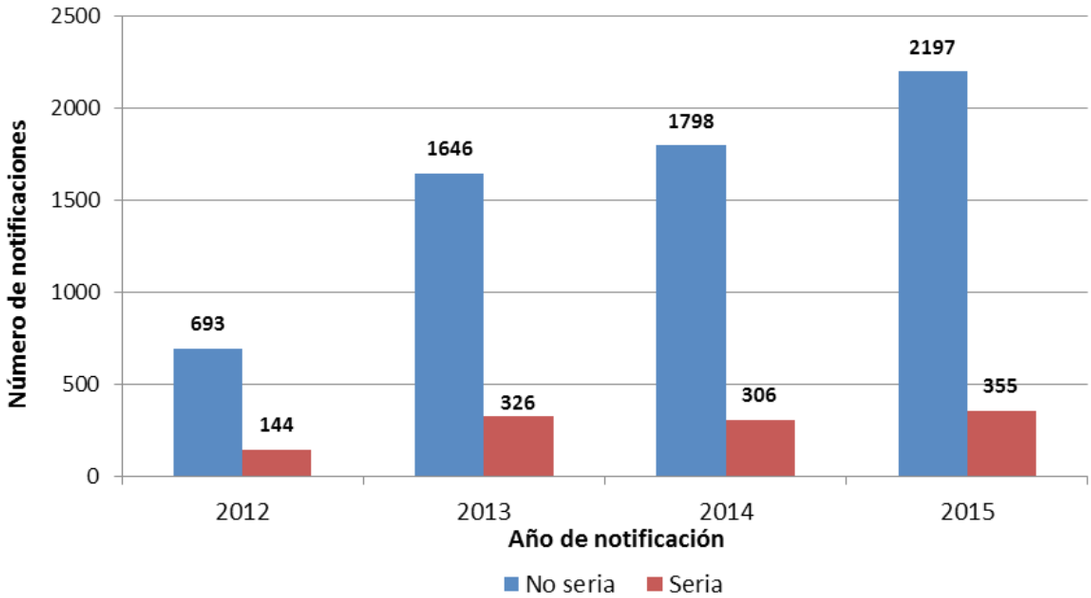
Figura 3: Tasas de notificaciones de sospechas RAM validadas para medicamentos biológicos, según región de procedencia por 100.000 habitantes. Chile 2012-2015.



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

Según la seriedad de las notificaciones de sospechas RAM, el 84,4% (6.334/7.502) del total corresponden a notificaciones no serias, el 15,1% (1.131/7.502) a serias y el 0,5% (37/7.502) no registró información de seriedad. Se observó un aumento del 146,5% desde el año 2012 (144) al 2015 (355) para las notificaciones serias. Las notificaciones no serias presentaron un aumento del 207% desde el año desde el año 2012 (693) al 2015 (2.197). 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 biológicos, según seriedad. Chile 2012-2015.



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

4. NOTIFICACIÓN DE SOSPECHAS RAM EN MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS SEGÚN SERIEDAD

4.1. Notificaciones No Serias

Según procedencia de las notificaciones de sospechas no serias, el 83,9% (5.313/6.334) proceden de la Región Metropolitana, el 5,7% (364/6.334) del Biobío, el 3% (188/6.334) de Valparaíso y el 7,4% (469/6.334) de otras regiones.

Según tipo de establecimiento notificador, el 68,2% (4.318/6.334) corresponden a notificaciones procedentes de la industria farmacéutica, el 22,9% (1.448/6.334) son procedentes de los servicios públicos y el 7,6% (480/6.334) de la red asistencial privada (Tabla 1).

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

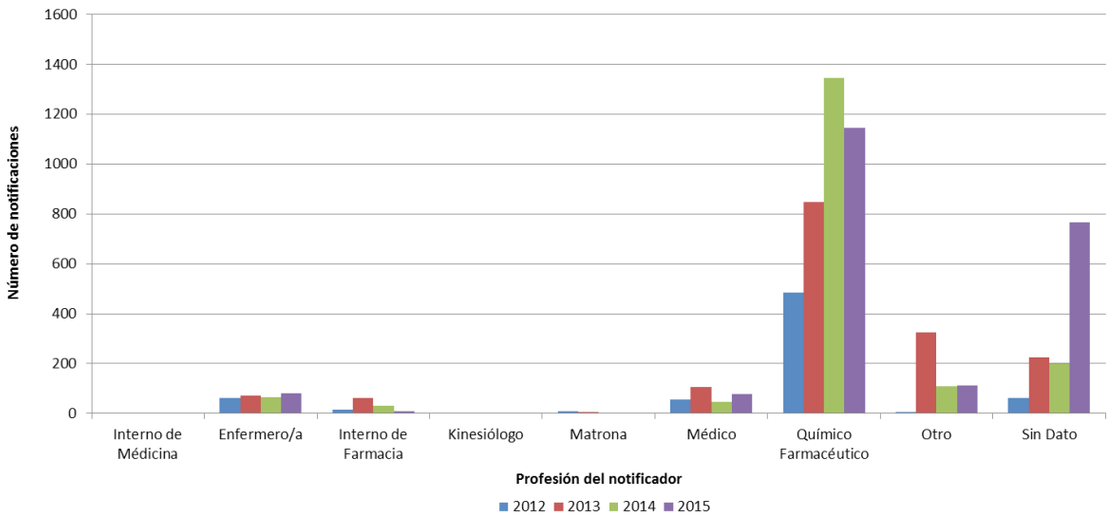
Región	Serv. Salud	2012	2013	2014	2015	Total
Arica Parinacota	Arica	5	5	2	2	14
	Asistencial Privado	6	2	0	0	8
	Total	11	7	2	2	22
Tarapacá	Iquique	2	5	3	17	27
	Total	2	5	3	17	27
Antofagasta	Antofagasta	1	7	8	5	21
	Asistencial Privado	0	1	0	1	2
	Industria Farmaceutica	0	40	0	0	40
	Total	1	48	8	6	63
Atacama	Atacama	5	24	18	6	53
	Asistencial Privado	0	0	1	0	1
	Total	5	24	19	6	54
Coquimbo	Coquimbo	3	1	4	3	11
	Asistencial Privado	0	0	0	1	1
	Total	3	1	4	4	12
Valparaíso	Aconcagua	0	10	9	12	31
	Valparaíso - San Antonio	11	8	9	19	47
	Viña Del Mar-Quillota	14	40	27	19	100
	Asistencial Privado	0	1	1	2	4
	Otros	0	4	0	2	6
	Total	25	63	46	54	188
Metropolitana	M. Central	5	18	28	42	93
	M. Norte	16	6	30	53	105
	M. Occidente	0	5	5	5	15
	M. Oriente	22	64	42	65	193
	M. Sur	35	65	52	51	203
	M. Sur-Oriente	0	1	3	15	19
	Asistencial Privado	62	91	79	93	325
	Industria Farmaceutica	402	1013	1301	1562	4278
	Farmacias	0	22	0	7	29
	Otros	1	11	26	14	52
	Sin Dato	0	0	0	1	1
	Total	543	1296	1566	1908	5313
O'Higgins	O'Higgins	0	13	1	1	15
	Total	0	13	1	1	15
Maule	Del Maule	7	3	2	8	20
	Total	7	3	2	8	20
Biobío	Arauco	3	1	4	3	11
	Biobío	3	8	10	10	31
	Concepción	13	21	23	82	139
	Ñuble	14	18	8	14	54
	Talcahuano	2	6	17	7	32
	Asistencial Privado	32	28	23	14	97
	Total	67	82	85	130	364
La Araucanía	Araucanía Norte	0	2	1	1	4
	Araucanía Sur	11	16	10	15	52
	Asistencial Privado	0	5	14	5	24
	Total	11	23	25	21	80
Los Ríos	Valdivia	15	26	20	27	88
	Asistencial Privado	0	3	1	0	4
	Total	15	29	21	27	92
Los Lagos	Chiloé	0	8	2	0	10
	Del Reloncaví	0	2	0	2	4
	Osorno	3	0	5	0	8
	Asistencial Privado	0	0	4	8	12
	Total	3	10	11	10	34
Aysén	Aysén	0	0	1	0	1
	Total	0	0	1	0	1
Magallanes	Magallanes	0	42	2	3	47
	Asistencial Privado	0	0	2	0	2
	Total	0	42	4	3	49
Total General		693	1646	1798	2197	6334

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 60,4% (3.824/6.334) de las notificaciones, seguido de los médicos con el 4,6% (290/6.334), el 4,4% (278/6.334) es enviado por enfermeros o enfermeras y el 19,8% (1.256/6.334) son registros sin información de la profesión del notificador (Figura 5).

El 84% (5.323/6.334) de las notificaciones del cuatrienio se realizó a través de correo electrónico, seguido de un 14,6% (922/6.334) de notificaciones vía online1, sin embargo, esta modalidad no existía el año 2012 y presentó un incremento de 4 veces aproximadamente entre el año 2013 (108) y el 2015 (528).

Figura 5: Número de notificaciones de sospechas RAM validadas para medicamentos biológicos de tipo No Serias, según profesión del notificador. Chile 2012-2015.

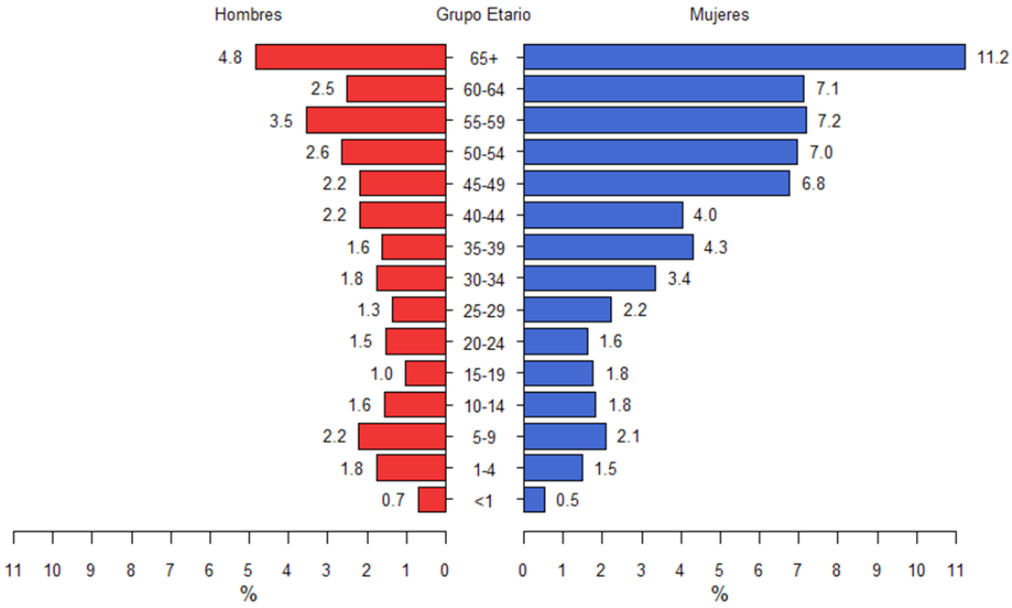


Fuente: Centro Nacional de Farmacovigilancia
Instituto de Salud Pública de Chile

Según sexo y grupo de edad de los afectados, para las notificaciones de medicamentos biológicos, el 66,1% (4.184/6.334) corresponden a mujeres, el 32,7% (2.073/6.334) a hombres y el 1,2% (77/6.334) 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 16,1% (1.021/6.334) del total de RAM en medicamentos biológicos, de los cuales el 69,6% (711/1.021) 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 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 6.714 principios activos (equivalentes a 130 principios activos distintos), de ellas el 15,7% (1.053/6.714) corresponde a Trastuzumab, para el cual la reacción prevalente es Infección Respiratoria Alta (Tabla 3).

Tabla 3:
Principios activos con mayor frecuencia y terminología de alto nivel asociada en sospechas de RAM validadas para medicamentos biológicos de tipo No Seria. Chile 2012-2015.

Principio Activo	Terminología de alto nivel	Total Terminología de alto nivel	Total Principio Activo
Trastuzumab	Infección Respiratoria Alta	115	1053
	Cefalea	110	
	Dolor	99	
	Miopatía	80	
	Trastorno en huesos	79	
Rituximab	Miopatía	102	723
	Nauseas*	79	
	Vómitos*	68	
	Infección Respiratoria Alta	62	
	Dolor de Abdomen	61	
Adalimumab	Infección Respiratoria Alta	95	553
	Medicamento ineficaz	94	
	Artropatía	78	
	Dolor	46	
	Reacción en zona de inyección	38	
Peginterferon Alfa - 2A	Miopatía	62	438
	Anemia	55	
	Ansiedad	47	
	Cefalea	43	
	Trombocitopenia	39	
Interferon Beta - 1A	Reacción en zona de inyección	162	421
	Cefalea	64	
	Astenia	54	
	Miopatía	47	
	Síntomas tipo gripe*	46	

*Termino preferido
Fuente: Centro Nacional de Farmacovigilancia. Instituto de Salud Pública de Chile.

Se identificó un total de 233 tipos de RAM diferentes, según clasificación WHOART, de las cuales se detallan las cinco reacciones prevalentes y el principio activo asociado. El 9,5% (1.163/12.190) del total de RAM corresponden a erupción, de las cuales el principio activo asociado con mayor frecuencia corresponde a Ceftriaxona (Tabla 4).

Tabla 4:
Terminología de alto nivel con mayor frecuencia y principio activo asociado en sospechas de RAM validadas para medicamentos biológicos de tipo No Serio. Chile 2012-2015.

Terminología de alto nivel	Principio Activo	Total Principio Activo	Total Terminología de alto nivel
Erupción	Ceftriaxona	217	1163
	Vancomicina	178	
	Cefazolina	86	
	Cloxacilina	65	
	Asparaginasa	65	
Infección respiratoria alta	Trastuzumab	115	493
	Adalimumab	95	
	Abatacept	85	
	Rituximab	62	
	Tocilizumab	39	
Cefalea	Trastuzumab	110	430
	Interferon Beta - 1A	64	
	Rituximab	55	
	Ribavirina	51	
	Peginterferon Alfa - 2A	43	
Prurito	Ceftriaxona	52	401
	Vancomicina	45	
	Trastuzumab	33	
	Ribavirina	30	
	Asparaginasa	24	
	Rituximab	24	
Medicamento ineficaz	Adalimumab	94	388
	Tocilizumab	57	
	Abatacept	40	
	Interferon Beta - 1A	37	
	Ribavirina	21	
	Golimumab	21	

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

4.2. Notificaciones Serias

Según procedencia de las notificaciones de sospechas serias, el 72,7% (822/1.131) proceden de la Región Metropolitana, el 6,1% (69/1.131) de Valparaíso, el 8% (91/1.131) del Biobío y el 13,2% (149/1.131) de otras regiones.

Según tipo de establecimiento notificador, el 45,2% (511/1.131) corresponden a notificaciones procedentes de la industria farmacéutica, el 39,5% (447/1.131) son procedentes del servicio público, el 12,7% (144/1.131) de la red asistencial privada y el 2,5% (28/1.131) de otros establecimientos (Tabla 1).

Tabla 5: Notificaciones de sospechas RAM validadas para medicamentos biológicos de tipo Serias según procedencia. Chile 2012-2015.

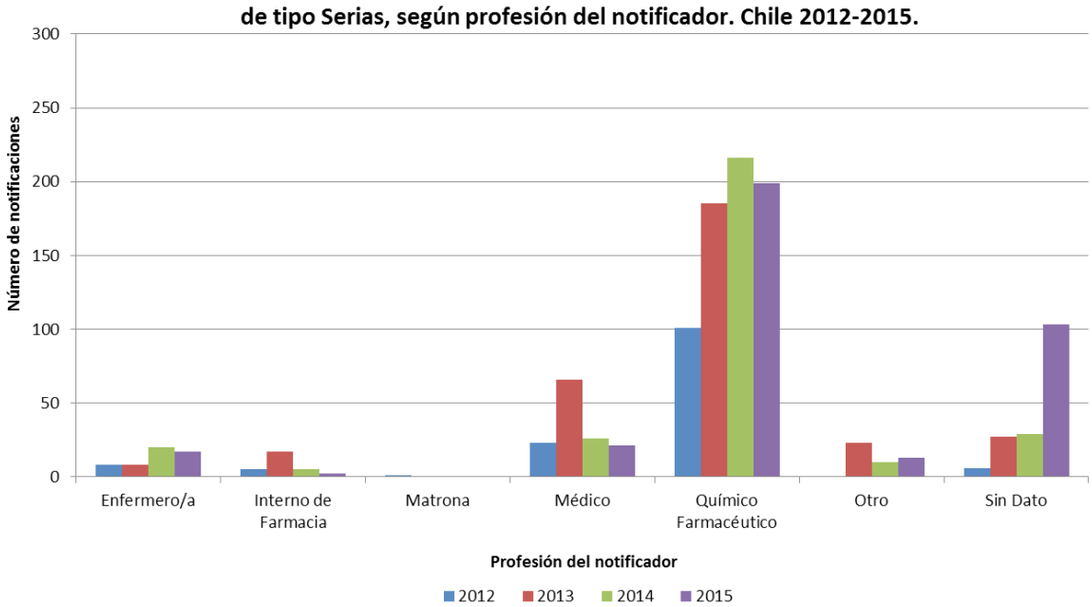
Región	Servicios de Salud	2012	2013	2014	2015	Total
Arica y Parinacota	Arica	2	3	0	0	5
	Total	2	3	0	0	5
Tarapacá	Iquique	0	0	1	1	2
	Total	0	0	1	1	2
Antofagasta	Antofagasta	1	0	0	0	1
	Industria Farmacéutica	0	4	0	0	4
	Total	1	4	0	0	5
Atacama	Atacama	1	2	2	0	5
	Total	1	2	2	0	5
Coquimbo	Coquimbo	1	1	1	3	6
	Total	1	1	1	3	6
Valparaíso	Valparaíso - San Antonio	6	6	13	16	41
	Viña del Mar-Quillota	2	9	3	6	20
	Otros	1	4	0	3	8
	Total	9	19	16	25	69
Metropolitana	M. Central	5	13	9	4	31
	M. Norte	7	0	3	9	19
	M. Occidente	0	4	0	1	5
	M. Oriente	13	22	20	17	72
	M. Sur	11	15	14	12	52
	M. Sur-Oriente	1	2	0	2	5
	Asistencial Privado	19	38	30	26	113
	Industria Farmacéutica	42	154	132	179	507
	Farmacias	0	1	0	0	1
	Otros	1	1	10	5	17
	Total	99	250	218	255	822
O'Higgins	O'Higgins	0	0	1	0	1
	Total	0	0	1	0	1
Maule	Del Maule	0	0	2	1	3
	Asistencial Privado	0	0	0	1	1
	Total	0	0	2	2	4
Biobío	Arauco	0	1	3	0	4
	Biobío	1	2	5	4	12
	Concepción	1	7	7	11	26
	Ñuble	0	3	7	3	13
	Talcahuano	0	1	7	3	11
	Asistencial Privado	9	10	4	2	25
	Total	11	24	33	23	91
La Araucanía	Araucanía Norte	0	0	1	2	3
	Araucanía Sur	9	5	7	17	38
	Asistencial Privado	1	0	0	0	1
	Total	10	5	8	19	42
Los Ríos	Valdivia	6	9	14	11	40
	Asistencial Privado	0	3	1	0	4
	Total	6	12	15	11	44
Los Lagos	Chiloé	0	3	4	10	17
	Del Reloncaví	1	0	0	4	5
	Osorno	1	0	2	0	3
	Total	2	3	6	14	25
Aysén	Aysén	2	0	1	2	5
	Total	2	0	1	2	5
Magallanes	Magallanes	0	0	2	0	2
	Otros	0	3	0	0	3
	Total	0	3	2	0	5
Total general		144	326	306	355	1131

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 62% (701/1.131) de las notificaciones, seguido de los médicos con el 12% (136/1.131), el 4,7% (53/1.131) fueron enviadas por enfermeros o enfermeras y el 14,6% (165/1.131) corresponden a registros sin información de la profesión del notificador (Figura 7).

El 70,3% (795/1.131) del total de notificaciones de medicamentos biológicos de carácter serio, se realizaron a través de correo electrónico, sin embargo, las notificaciones por el sistema en línea aumentaron un 191,7% desde el año 2013 (48) al 2015 (140), llegando a representar el 25,8% (292/1.131) del total de notificaciones en el periodo.

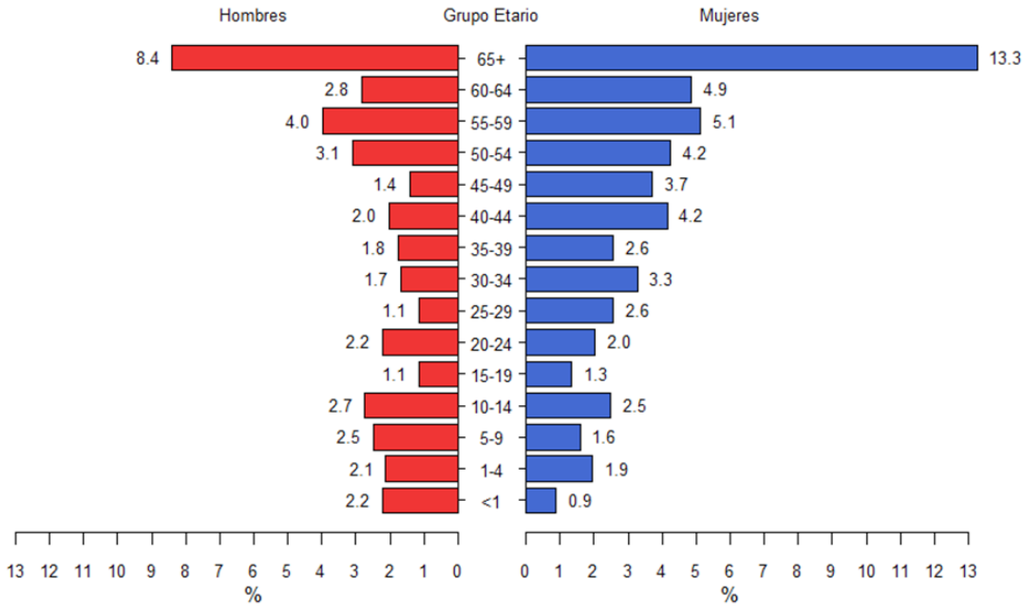
Figura 7: Número de notificaciones de sospechas RAM validadas para medicamentos biológicos de tipo Serias, según profesión del notificador. Chile 2012-2015.



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

Según sexo y grupo de edad de los afectados, las notificaciones de medicamentos biológicos, el 57,1% (646/1.131) involucraron a mujeres, el 40,6% (459/1.131) a hombres y el 2,3% (26/1.131) 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 21,8% (247/1.131) del total de RAM en medicamentos biológicos (Figura 8).

Figura 8: Porcentaje de notificaciones de sospechas RAM validadas para medicamentos 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 1.226 principios activos (equivalente a 86 principios activos distintos), de ellas el 10,5% (129/1.226) corresponden a sospechas de reacciones producto de Rituximab, siendo trastorno respiratorio el signo prevalente (Tabla 7).

Tabla 7:
Principios activos con mayor frecuencia y terminología de alto nivel asociada en sospechas de RAM validadas para medicamentos biológicos de tipo Serias. Chile 2012-2015.

Principio Activo	Terminologia de alto nivel	Total Terminologia de alto nivel	Total Principio Activo
Rituximab	Trastorno respiratorio	30	129
	Fiebre	29	
	Erupción	18	
	Leucopenia	13	
	Hipotensión	12	
Ceftriaxona	Erupción	41	94
	Reacción anafiláctica	13	
	Diarrea	6	
	Prurito	6	
	Función renal alterada	5	
	Eritema multiforme	5	
	Alergia	5	
Trastuzumab	Medicamento Ineficaz	7	66
	Insuficiencia Cardiaca	5	
	Hipertensión	5	
	Metástasis	5	
	Trastorno respiratorio	5	
Interferon Beta - 1A	Esclerosis Múltiple*	30	64
	Medicamento Ineficaz	14	
	Síntomas tipo gripe*	13	
	Astenia	12	
	Erupción	10	
Doxorrubicina	Neutropenia	15	56
	Fiebre	10	
	Leucopenia	7	
	Medicamento Ineficaz	6	
	Infección	6	

*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 199 RAM diferentes, según clasificación WHOART, de las cuales se detallan las cinco reacciones prevalentes y el principio activo asociado. El 7,5% (179/2.394) del total de RAM corresponden a erupción, de las cuales el medicamento asociado con mayor frecuencia corresponde a Ceftriaxona (Tabla 8).

Tabla 8:
Terminología de alto nivel con mayor frecuencia y su medicamento asociado en sospechas de RAM validadas para medicamentos biológicos de tipo Serias. Chile 2012-2015.

Terminología de alto nivel	Principio Activo	Total Principio Activo	Total Terminología de alto nivel
Erupción	Ceftriaxona	41	179
	Vancomicina	21	
	Rituximab	18	
	Cloxacilina	12	
	Amoxicilina	10	
Trastorno respiratorio	Rituximab	30	113
	Palivizumab	11	
	Galsulfasa	6	
	Ciclofosfamida	5	
	Ceftriaxona	5	
	Azitromicina	5	
	Trastuzumab	5	
Rituximab	Rituximab	29	83
	Ciclofosfamida	13	
	Vincristina	12	
	Doxorrubicina	10	
	Ribavirina	9	
Reacción anafiláctica	Cefazolina	17	75
	Ceftriaxona	13	
	Pegaspargasa	7	
	Rocuronio Bromuro	6	
	Rituximab	5	
Medicamento ineficaz	Interferon Beta - 1A	14	72
	Rituximab	8	
	Trastuzumab	7	
	Ciclofosfamida	6	
	Doxorrubicina	6	
	Vincristina	6	

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

5. CONCLUSIONES

- Desde el año 2013 al 2015 se observó un aumento sostenido en el número de notificaciones recibidas, con un aumento aproximado de 4 veces entre el año 2012 al 2015.
- Se identificó un aumento constante en la tasa nacional de notificación de sospechas, con un valor máximo de 14,2 casos por 100 mil habitantes para el año 2015. La Región Metropolitana presentó la mayor tasa para el mismo año (29,6), como también concentró el 82,3% del total de notificaciones. Esto puede ser explicado en gran medida por la concentración de la población y la presencia de la industria farmacéutica.
- Desde el año 2012 al 2015 las notificaciones de sospechas de RAM serias aumentaron un 146,5% y las notificaciones no serias aumentaron en un 217%.
- La industria farmacéutica corresponde al principal tipo de establecimiento notificador para notificaciones no serias (68,2%) y para sospechas serias (45,2%).
- Se identificaron tres profesiones con la mayor cantidad de notificaciones, siendo el Químico Farmacéutico la principal profesión con el 60,6%, seguido de los médicos con el 5,7%, enfermeros o enfermeras con el 4,4% y el 19% de notificaciones sin registro de profesión del notificador.
- En el grupo de notificaciones no serias el 16,1% corresponde a personas de 65 años o más y el 21,8% de las notificaciones serias corresponden al mismo grupo de edad, presentando además un aumento continuo en el número de notificaciones en función de la edad. Tanto las notificaciones serias (57,1%) como no serias (66,1%) afectan en mayor porcentaje a mujeres.
- Trastuzumab corresponde al principio activo con mayor frecuencia para sospechas de RAM no serias y Rituximab para serias, siendo erupción la reacción prevalente en ambas. Lo anterior podría atribuirse, al menos en parte, a un sistema de vigilancia particularmente estricto sobre estos medicamentos 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