

Instituto Nacional de Salud Pública

Escuela de Salud Pública de México

Tesis de la Maestría en Salud Pública con área de concentración en
Administración en Salud

**Abastecimiento, distribución y surtimiento de medicamento
antiviral en la pandemia de influenza humana A (H1N1) en el
estado de San Luis Potosí, en 2009.**

Luis Meave Gutiérrez Mendoza

Generación 2009 - 2011

Comité de tesis: Dra. Veronika J. Wirtz (directora), Dr. Ruy López-
Ridaura, Dr. José de Jesús Méndez de Lira.

Cuernavaca, Morelos, 24 Junio 2011

1. Resumen

Antecedentes: La Organización Mundial de la Salud recomienda que todos los países tengan una reserva estratégica de medicamentos antivirales para la prevención y el tratamiento de influenza en caso de una pandemia. Sin embargo se desconocen datos sobre la conformación de la reserva estratégica de medicamento antiviral existente en México antes de 2009. Asimismo se desconoce la distribución y el surtimiento del medicamento antiviral durante la pandemia de influenza humana A (H1N1) en San Luis Potosí, uno de los estados más afectados.

Objetivo general: Evaluar el abastecimiento, distribución y el surtimiento de medicamento antiviral hacia y dentro del estado de San Luis Potosí durante la pandemia de influenza humana A (H1N1) en 2009.

Metodología: Se realizó un análisis retrospectivo sobre el abastecimiento, distribución y surtimiento de medicamento antiviral en la pandemia de influenza humana A (H1N1) en 2009 en San Luis Potosí. Se hizo un análisis cuantitativo del flujo de volumen de medicamento incluyendo su abastecimiento, distribución y surtimiento, así como bajo qué criterios se distribuyó en las unidades. Se realizaron 16 entrevistas semiestructuradas con directivos de la Secretaría de Salud a nivel federal y en San Luis Potosí, obteniendo información clave que explicó de dónde vinieron las instrucciones sobre el manejo de medicamento de la reserva estratégica durante la pandemia de influenza en 2009.

Resultados: Las entrevistas y documentos analizados durante la presente investigación muestran un retraso entre los primeros casos reportados por el estado, la fecha de la alerta epidemiológica nacional y el envío de medicamento antiviral hacia el estado de San Luis Potosí. La reserva federal en forma de granel con la que contaba México se vio superada por el número de casos y por la capacidad de producción a nivel central y estatal. La corta vida útil de la solución antiviral significó un gran reto en la distribución y utilización en tiempo adecuado. Existió al inicio del brote una inadecuada comunicación entre el nivel federal y el nivel estatal corrigiendo este rubro en el transcurso de la pandemia.

Conclusiones: Se requiere una mayor inversión en medicamentos antivirales para conformar una reserva estratégica federal e iniciar la conformación de reservas estatales y jurisdiccionales. Es esencial actualizar las guías de manejo y preparación a nivel federal y estatal ante una pandemia de influenza.

Contenido

1. Resumen.....	2
2. Abreviaciones	6
3. Antecedentes	7
3.1 <i>La influenza y su impacto para la salud de la población</i>	7
3.2 <i>Recomendaciones de Organismos internacionales ante una pandemia de influenza</i>	9
3.3 <i>Medicamentos antivirales disponibles ante una pandemia de influenza</i>	10
3.4 <i>Resistencia antiviral ante una pandemia de influenza.</i>	12
3.5 <i>Principios de la asignación de los antivirales en la población durante una pandemia de influenza.</i>	12
3.6 <i>Evidencias sobre el manejo de reservas estratégicas en otros países.</i>	13
3.7 <i>Manejo de reservas estratégicas en la pandemia de 2009.</i>	14
3.8 <i>México ante una pandemia de influenza.</i>	15
3.9 <i>La pandemia de influenza H1N1 en 2009 en México.</i>	16
3.10 <i>La pandemia de influenza A H1N1 en San Luis Potosí en 2009</i>	18
4. Preguntas de investigación	19
5. Justificación	19
6. Objetivo General	20
7. Objetivos Específicos.....	20
8. Metodología	21
8.1 <i>Recolección de información.</i>	21
8.2 <i>Análisis de información</i>	24
8.3 <i>Consideraciones éticas</i>	25
9. RESULTADOS	26
9.1 <i>Comparación del marco legal internacional y nacional de medicamento antiviral en la pandemia de influenza</i>	26
9.2 <i>El proceso de la cadena de suministro de medicamentos antivirales hacia y en el estado de San Luis Potosí durante la pandemia de influenza 2009.</i>	29
9.3 <i>Análisis cuantitativo del surtimiento de medicamento antiviral de nivel Federal hacia el estado de San Luis Potosí</i>	40
10. Discusión de resultados.....	44

10.1 Comparación entre el Plan de Preparación y respuesta ante una pandemia de influenza en México y las recomendaciones internacionales	45
10.2 Los procesos de suministro de la reserva estratégica.	46
10.3 Secretaría de Salud como rector a respuesta organizada ante la brote de influenza.....	52
10.4 Preguntas para futuras investigaciones	54
11. Limitaciones	55
12. Recomendaciones	56
12.1 Recomendaciones a nivel nacional.....	56
12.2 Recomendaciones a nivel estatal	57
13. CONCLUSIONES	59
14. Referencias.....	61
ANEXOS	67

Agradecimiento

El investigador quiere agradecer el apoyo de su familia y seres queridos durante toda la investigación al ser ellos los que impulsaron a iniciar, mejorar y concluir satisfactoriamente el proyecto.

Quiere agradecer individualmente a la Dra Veronika Wirtz, Dr. José de Jesús Méndez de Lira, Dr. Ruy López Ridaura, LE. Rosa Elena Segura Loredó, Lic. Martín Celso Zavala, Dr. Héctor Gómez, Lic. René Juárez Álvarez, Dr. Luis Fernando Pérez, Dr. Fernando Hernández Maldonado, Dr. Salvador López Meza, Dr. Juan Pablo Castillo Palencia, LAE. Gloria Karla Rodríguez, Dr. Víctor Alba, Dr. Brian Schwartz (OAHPP), Dra. Natasha Crowcroft (OAHPP), Barbara Raymond (MOH), Clint Shingler (MOH), Deborah Knifton, Paul W Matheson (MOH).

Reconocer el apoyo brindado por parte de las autoridades de la Secretaría de Salud en el estado de San Luis Potosí a nivel central, jurisdiccional, centro de Salud Anáhuac, módulo de calidad y Almacén central. Agradecer a nivel federal a las dependencias de la Secretaría de Salud como BIRMEX, CENAVECE e INDRE.

Mención especial merece la Ontario Agency for Health Protection and Promotion en Toronto, ON, Canadá, actualmente Public Health Ontario, así como el Ministry of Health en la provincia de Ontario y de nivel federal en Ottawa.

Conflicto de intereses

El investigador declara abiertamente que no existió ningún tipo de conflicto de intereses para llevar a cabo esta investigación al haberse realizado únicamente con recursos del propio investigador.

2. Abreviaciones

BIRMEX: Laboratorios de Biológicos y Reactivos de México.

CDC: Center of Disease Control and Prevention

CENAVECE: Centro Nacional de Vigilancia Epidemiológica y Control de Enfermedades.

COFEPRIS: Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios.

CNSS: Comité Nacional para la Seguridad en Salud

FDA: Food and Drug Administration

HA: Hemaglutinina

INDRE: Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos

JS: Jurisdicción Sanitaria

NA: Neuraminidasa

MRP: Manufacturer Reserve Program.

NAS: National Antiviral Stockpile

NESS: National Emergency Stockpile System.

OMS: Organización Mundial para la Salud.

ONU: Organización de las Naciones Unidas

OPS: Organización Panamericana para la salud.

PAE (2007-2010): Programa de Acción Específico (2007 -2012).

PNPRPI: Plan Nacional de Preparación y Respuesta ante una Pandemia de Influenza 2006.

PREP: Pandemic Readiness for Employers Program.

SSA: Secretaria de Salud

TM: Trade-mark

3. Antecedentes

3.1 La influenza y su impacto para la salud de la población

La influenza es una enfermedad infecciosa que afecta a las aves y a los mamíferos. La influenza humana viral es causada por virus que son RNA circulantes pertenecientes a la familia de los Orthomyxoviridae que incluye 5 géneros; *influenzavirus A*, *Influenzavirus B*, *Influenzavirus C*, *Isavirus* y *Thogotovirus* (1, 2, 3, 4). De éstos cinco el primero es el más importante debido a su alto impacto y circular entre la especie humana causando epidemias anuales y pandemias en esporádicas ocasiones (1,2).

Se han descrito pandemias muy relevantes para la Salud Pública, como la ocurrida en el año de 1918 conocida como “la gripe española” dejando como resultado un estimado de 40 millones de fallecimientos, superando el número de muertes que dejó la primera guerra mundial (1,4). Las pandemias se presentaron nuevamente entre la humanidad en el año de 1947, 1957, 1968 y 1977 (1,2). Desde 1977 se han detectado nuevas y muy diferentes estirpes víricas, como el que se presentó en 1997 en la ciudad de Hong Kong y se caracterizó por transmitirse directamente de las aves a los humanos (1, 2).

Los virus de la gripe poseen en su envoltura dos glicoproteínas llamadas hemaglutinina (HA) y neuraminidasa (NA) (1, 2). Cada una tiene funciones específicas, la primera es la proteína de unión viral, enlazando los hematíes entre humanos, pollos y cobayos, también produce la unión a la membrana celular y los cambios que sufre la HA ocasionan las variaciones de la antigenicidad (1, 2). Por otro lado, la NA posee una actividad enzimática que separa el ácido siálico de las glucoproteínas, lo anterior favorece la liberación del virus en las células huésped y probablemente su transporte en el aparato respiratorio siendo el objeto de los medicamentos antivirales zanamivir y oseltamivir (1, 2, 5).

Se han descrito 16 subtipos de HA (H1-H16) y 9 subtipos de NA (N1-N9) en muy diversas combinaciones entre humanos, aves y otros animales (1,5). En humanos se han descrito tres subtipos de HA (H1-H3) y solamente dos NA (N1-N2), a su vez el tipo A es responsable de las epidemias anuales y las pandemias (1, 2). El tipo B es casi exclusivo de infecciones en humanos y es mucho menos agresiva que la infección por el tipo A, no relacionándose con pandemias (1, 2). El tipo C se considera estable y origina una enfermedad respiratoria que es más leve que la causada por los virus A y B, por lo que tiene poca relevancia para la salud pública (1, 2).

El virus de la influenza es transmitido al inhalar microgotas que pueden provenir de estornudos de una persona infectada o bien por contacto directo con las secreciones, en algunas ocasiones es posible contagiarse a través de artículos en el hogar o en el trabajo que se encuentren infectados así como por el contacto con manos contaminadas (1, 2, 6).

Las epidemias de influenza se presentan con mayor frecuencia en los meses de invierno a nivel local y su transmisión se ve favorecida en lugares con predominio de clima seco y frío porque brinda una mayor sobrevivencia del virus en estas condiciones ambientales (1,7).

Se reporta que las epidemias anuales de influenza a nivel mundial, afectan el 10% de la población, enfermando 500 millones de personas, de éstos casos entre 3 y 5 millones se consideran como severos y fallecen anualmente de 250 a 500 mil personas como resultado de las epidemias (7).

Las pandemias de influenza se caracterizan por afectar a un grupo de edad o a todos los grupos de edad, dependiendo de la cepa que esté presente. Se muestra un aumento en el número de casos respecto a las epidemias anuales, así como una propagación mundial a diferencia de las epidemias en donde su transmisión es local. Además se presenta un mayor número de neumonías y enfermedades respiratorias bajas, aumentando los ingresos hospitalarios y defunciones por éstas causas, teniendo una aparición estimada cada 40 años (2, 7).

El cuadro clínico de la enfermedad, divide a la población en grupos de acuerdo a la edad: menores de 15 años, de 15 a 49 años, de 50 a 65 años y mayores de 65 años (8). En el primer y último grupo se presentan las complicaciones graves, como infecciones del tracto respiratorio que llegan a requerir hospitalización durante las epidemias en invierno. Las pandemias puede atacar a un grupo específico de la población o a todos los individuos sin respetar la edad (2).

Una vez contraída la enfermedad, los pacientes pueden desarrollar una serie de complicaciones de leves a moderadas como: la otitis media, sinusitis y/o bronquitis. En algunos casos se pueden presentar complicaciones más severas tales como: exacerbaciones de enfermedades crónicas e infecciones bajas del tracto respiratorio como neumonías (virales y bacterianas) (9, 10).

La segunda causa de mortalidad de países en vías de desarrollo son las enfermedades bajas del tracto respiratorio (que incluye las neumonías bacterianas y virales, entre ellas la influenza) (9,11), después de la enfermedad coronaria. Significa que la influenza tiene una alta relevancia dado las implicaciones para la salud de la población y el impacto económico.

3.2 Recomendaciones de Organismos internacionales ante una pandemia de influenza

La Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1999 publicó las guías para que los países estuvieran preparados ante cualquier brote de influenza (12). Se han realizado modificaciones y actualizaciones por parte de la OMS en 2005, 2007 y 2009 para orientar a los países y exhortarlos a estar preparados para tener una eficiente respuesta ante una pandemia de influenza (12,13).

Al tener conocimiento de la gravedad en una pandemia, la OMS destaca medidas eficaces que se pueden efectuar como: realizar un diagnóstico oportuno, priorizar el uso de medicamentos antivirales, aplicar vacunación, intervenciones médicas adecuadas y comunicación a la población (12,13). En sus primeras fases la OMS recomienda ejecutar los planes nacionales diseñados en cada país para tener una buena coordinación y monitorizar el riesgo de una pandemia antes de que ocurra (12,13). Una vez que ésta emprende la OMS sugiere tomar medidas individuales, sociales, en los hogares y en viajeros aunados al uso de antivirales y la vacunación para disminuir su propagación (12,13).

Con respecto al manejo de los medicamentos antivirales en una pandemia de influenza la OMS desde 2004 señala iniciar su administración en las primeras 24 a 48 horas de que inició el padecimiento para garantizar su efectividad, disminuir la intensidad de los síntomas y contener la propagación del virus. Así mismo, las personas que están en contacto estrecho con los casos probables, deben recibir profilaxis aunque no presenten signos y síntomas de la enfermedad (14).

La OMS y la Organización de las Naciones Unidas (ONU) señalan la importancia de que cada país cuente con una reserva estratégica de medicamento antiviral y se utilice para tratar a los pacientes infectados y como profilaxis a personal de alto riesgo y contactos cercanos. A parte de las reservas estrategias nacionales de cada país, la ONU y la OMS cuentan con una reserva estratégica mundial que se enviará a los países que estén siendo afectados durante una pandemia (12,13).

La literatura publicada en el tema de reservas estratégicas de medicamento antiviral, Lee, Ferguson y cols. señalan que al implementar tácticas adecuadas cuando un país cuenta con medicamento antiviral limitado para cubrir las demandas de toda su población, y solo se puede garantizar una cobertura del 5 al 15 % de ésta, el aislamiento de pacientes enfermos tendrá un papel primordial para evitar que el virus se propague y origine nuevos casos, agotando el medicamento disponible (15,16).

Cuando un país pretende obtener resultados favorables ante una pandemia de influenza, se debe garantizar una cobertura de medicamento antiviral del 25% de la población, esto se determina en la cantidad de personas que se pueden contagiar a partir de una persona previamente infectada y estimando que una persona infectada puede contagiar a 3 personas más (15,17). Independientemente de los estudios realizados para estimar la tasa de infectividad del virus, se debe evaluar en una pandemia de influenza la cepa vírica que se está presentando.

3.3 Medicamentos antivirales disponibles ante una pandemia de influenza

Existen actualmente 2 medicamentos antivirales que son comerciales y se ha probado su eficacia contra la infección por el virus de la influenza humana A; el oseltamivir (Tamiflu TM Roche) en cápsulas o en suspensión y el zanamivir (Relenza TM GSK) para uso por vía inhalatoria. Además se cuenta recientemente con dos medicamentos para su uso por vía intravenosa; zanamivir y peramivir que se encuentran en fases de experimentación pero que se aprobó su uso en la pandemia por influenza humana A (H1N1) en 2009 (18).

Oseltamivir, zanamivir y peramivir, son medicamentos antivirales inhibidores de la neuraminidasa, indicados en pacientes hospitalizados que tienen enfermedad confirmada y en aquellos pacientes en los que se sospecha que pueden tener un cuadro clínico compatible con influenza humana A. La recomendación es iniciar el tratamiento dentro de las primeras 48 horas que se tiene la sospecha clínica de la enfermedad aún sin la confirmación serológica por laboratorio (9, 10, 19).

La presentación del oseltamivir es por vía oral existiendo capsulas (30 mg, 45 mg, y 75 mg) y suspensión pediátrica (12 mg) y se ha demostrado su eficacia tanto en pacientes hospitalizados como en pacientes no hospitalizados que tienen la enfermedad (18, 20, 21). Sin embargo un meta-análisis demostró; 1.- Que acortan en 1 día la enfermedad cuando se inicia dentro de las primeras 48 horas que iniciaron los síntomas, 2.- Disminuye la posibilidad de presentar influenza confirmada por laboratorio pero no de los síntomas y 3.- Se concluye que es insuficiente la información publicada hasta el día de hoy que demuestre que se previenen complicaciones de la influenza, así como una carencia de reportes de efectos adversos (22). Algunos estudios mencionan que el oseltamivir disminuye del 40% al 50% las complicaciones en las que se debe usar antibiótico (18, 23, 24,25). En estos mismos estudios se han registrado muy pocos casos de resistencia a este medicamento. Además cuando se emplea oseltamivir como tratamiento profiláctico no se ha demostrado resistencia hasta este momento (26).

Los efectos adversos reportados por el uso de oseltamivir son muy bajos, solamente del 10 a 15% en pacientes enfermos y el 5% cuando se utiliza como profilaxis. (9, 23). Se afirma que el oseltamivir produce náusea (22) y dentro de los efectos adversos reportados se mencionan: náusea, molestias abdominales, vómito y cefalea. Estas molestias se presentan en los dos primeros días de iniciado el tratamiento y se disminuyen al ingerir el medicamento con alimentos. Además se han reportado que dosis altas causan mineralización de túbulos renales y provocan un retraso en el parto en hembras de ratón por lo que se tiene duda si se presente en humanos el mismo efecto (23). Sin embargo la monografía del producto detalla más ampliamente que se han reportado casos de hepatitis fulminante/falla hepática, delirium y autolesión, reacciones de hipersensibilidad cutánea y falta de información en el embarazo y lactancia al concluir que en ratas utilizando dosis de 500 mg/kg/día se incrementa la incidencia de aborto y en ratas es excretada por la leche materna causando mortalidad en ratas por su alto acumulo en el cerebro (26).

El zanamivir se emplea por vía inhalatoria, y tiene dos presentaciones, la inhalada en discos de 5 mg y una presentación intravenosa que se dispone únicamente con el productor del medicamento bajo una solicitud especial debido a que no se tiene registrado para su uso comercial. En la pandemia de 2009 no se reportó ningún caso de resistencia a este medicamento por el virus de la influenza A (H1N1) ni en pacientes inmunocompetentes (18, 23).

Los adultos y niños infectados por virus de la influenza toleran bien el medicamento por vía inhalada, pero se han reportado casos en los que se ha presentado, jadeo y broncoespasmo en pacientes sin enfermedad, específicamente como profilaxis (18, 23). También se han registrado casos con deterioro agudo de la función pulmonar y hasta la muerte en pacientes con enfermedades de base como asma o EPOC, por lo que no debe de administrarse a estos pacientes, ni a niños menores de 5 años (18, 23).

Por lo anterior el uso de zanamivir requiere de una vigilancia estrecha y contar con broncodilatadores de acción rápida en caso de ser necesarios (23). Cabe mencionar que no se han reportado efectos mutagénicos, oncogénicos o teratogénicos (23).

El peramivir actualmente es el medicamento de elección para pacientes que no pueden tolerar la vía inhalatoria o la vía oral porque es de aplicación intravenosa (18). La FDA aprobó la utilización de este medicamento tanto en pacientes adultos como en pediátricos en la pandemia de H1N1 en el 2009 (18).

Dado que no existe este último medicamento a la venta comercial y su uso está todavía en estudio, éste trabajo se enfocará a zanamivir y oseltamivir mencionados anteriormente.

3.4 Resistencia antiviral ante una pandemia de influenza.

La resistencia a los medicamentos antivirales actualmente disponibles para enfrentar a la influenza humana es un tema que se ha analizado en diversos estudios a nivel internacional como mencionan Lipsitch, Mc Caw y el Departamento de Salud de Australia (27, 28,29).

Lipsitch y colaboradores recomiendan que el principal medicamento de reserva sea oseltamivir, pero conjuntamente añaden la importancia de contar con una pequeña reserva de zanamivir en caso de que el primer medicamento no sea eficaz (27).

Desafortunadamente no se la ha dado una importancia relevante en los planes de preparación en caso de una pandemia de influenza, al respecto Lipsitch y cols. realizaron una estimación (27), en donde muestran que si se presenta resistencia antiviral en 1 de 50,000 pacientes tratados por enfermedad o 1 de 500,000 pacientes con profilaxis, esto originaría una propagación de varias decenas de cepas resistentes al final de una pandemia (27).

3.5 Principios de la asignación de los antivirales en la población durante una pandemia de influenza.

Para la asignación de recursos a la población durante una pandemia, se ha argumentado que los principios éticos y morales son muy importantes a tenerse en cuenta en un momento de crisis o desastre. (30). En particular los principios para asignar recursos no solamente aplican a los medicamentos antivirales sino a muchos otros insumos como equipo de protección para el personal médico, camas para hospitalización, ventilación mecánica y vacunación (30). Una manera de la distribución podría guiarse por el principio de salvar la mayor cantidad de vidas (30). Una medida funcional derivada de este sería proporcionar medicamento profiláctico al personal de salud dado que ellos pueden salvar la vida a otras personas (30).

Otra manera de distribución podría basarse en el principio de asignar los recursos primordialmente para aquellos grupos de la población con mayor riesgos de complicaciones o mas vulnerable, por ejemplo la vacunación de los niños, ancianos y embarazadas (30). En este sentido la distribución sería bajo el principio de la equidad, los menos protegidos y lo más vulnerables reciben primero los recursos (30).

Existe una diferencia muy significativa entre la respuesta de países desarrollados y los países que están en vías de desarrollo: los primeros se espera que tengan suficiente reserva de medicamento antiviral para tratar a las personas que desarrollen los síntomas (30). Los segundos tendrán una pequeña y limitada reserva o inclusive no contarán con esta. Lo mismo ocurre con la vacunación; países desarrollados tienen contratos firmados para la compra de vacunas en cuanto estén disponibles, mientras que los países pobres no tienen contratos y no tendrán como responder a su población (30).

La protección a la economía y otras formas de bienestar son consideraciones importantes para tomar en cuenta en una pandemia de influenza así como crear reservas de medicamento antiviral que requiere grandes cantidades de recurso económico. (30).

3.6 Evidencias sobre el manejo de reservas estratégicas en otros países

Una pandemia viral no se puede predecir por lo que no tendrá ningún país una vacuna para la pandemia específica (17). Después de iniciada la pandemia el tiempo para elaborar una vacuna efectiva para la cepa en curso es de 6 meses aproximadamente, ante esta situación el medicamento antiviral es vital para poder defender a la población de la propagación y complicaciones de la infección (17).

Como consecuencia de lo anterior muchos países se preparan con reservas estratégicas de medicamento antiviral como oseltamivir, para poder garantizar protección a una parte de su población y con esto evitar que la pandemia afecte a toda la población (17).

Las estrategias planteadas por países como Inglaterra y Estados Unidos de América incluyen: tratar a todos los casos sintomáticos y en caso de que sus reservas disminuyan significativamente se dará prioridad de medicamento a trabajadores de la salud y aquellas personas que se encuentren en mayor riesgo de morir a causa de las complicaciones (9, 17, 19).

El costo de tener y mantener una reserva con medicamento antiviral para ser utilizado en caso de una pandemia de influenza, resulta ser una inversión muy elevada para los países, debido al gran costo de adquisición de los fármacos y a la caducidad que tienen éstos a 5 años en promedio. Por lo anterior, oseltamivir se ha considerado y se continúa eligiendo como el medicamento de elección al ser efectivo en caso de una pandemia y tener un costo en el mercado menor que el zanamivir en países de primer mundo, además de ser más fácil su almacenamiento (9).

A continuación se muestran algunos países y el total de medicamentos antivirales disponibles como parte de la reserva estratégica, antes de que surgiera la pandemia de influenza humana A H1N1 en 2009 (Tabla 1). Como se puede ver la gran mayoría de los países desarrollados tienen más del 25% de la población cubierta; Francia con 50% de cobertura es una excepción (31).

Tabla 1: Reservas estratégicas de antivirales en países desarrollados

País	Población total	Población cubierta 2008	Medicamentos antivirales disponibles 2008
Estados Unidos (31)	309,374,000	25 %	76,000,000
Japón (31)	127,000,000	23 %	29,210,000
Alemania (32)	82,062,200	20 %	16,412,440
Reino Unido (31)	61,612,300	25 %	14,800,000
Francia (31)	65,073,482	50 %	32,500,000
España (33)	46,030,109	25 %	11,800,000
Canadá (31)	34,120,000	25 %	8,530,000
Holanda (30)	16,508,734	30 %	5,000,000
Bélgica (34)	10,741,000	28 %	3,000,000

Adaptado de: Global Health Security Action Group Pandemic Influenza Planning and Preparedness Survey, 2008.

3.7 Manejo de reservas estratégicas en la pandemia de 2009.

En Australia el Departamento de Gobierno de Salud y Envejecimiento, durante la pandemia de influenza A H1N1 en 2009, indicó distribuir libremente la reserva de antivirales entre su población, para evitar la transmisión y propagación entre sus habitantes (29). Esta medida fue tomada siguiendo los lineamientos de su plan nacional implementado desde el año 2008 y basados en los estudios que muestran una alta eficacia con el uso preventivo de antivirales para evitar infecciones secundarias; además en este país se toma en cuenta la posible aparición de resistencia antiviral y cuentan con antivirales alternativos en caso de ser requeridos, así como antibióticos para tratar complicaciones bacterianas y una reserva de vacuna contra influenza H5N1 para cuando se requiera (29).

En Singapur se detectó un brote de 4 pacientes infectados con Influenza A H1N1 en los campos militares en 2009. En este nosocomio estaban expuestas un total de 1,175 personas, a 1,100 se les indicó medicamento antiviral (oseltamivir) como profilaxis. De las 1175 personas, 75 casos (6.4%) se infectaron antes de indicar la profilaxis a todo el personal y únicamente 7 pacientes se diagnosticaron enfermos después de la intervención profiláctica. De los pacientes manejados con

medicamento antiviral, únicamente 63 pacientes reportaron efectos adversos pero ninguno de consecuencias severas (35).

El primer caso de H1N1 confirmado en el Reino Unido en 2009 se reportó en un estudiante de 12 años en una escuela secundaria, procedente de Cancún, México (5). Ante la confirmación del caso, las autoridades sanitarias optaron por cerrar el centro educativo e iniciar tratamiento profiláctico al resto de los estudiantes con Tamiflu™ 75 mgs por 10 días (5).

El Reino Unido a través del Health Protection Agency South West evaluó los efectos adversos presentados a 246 estudiantes en una escuela que tomaron Tamiflu™. El 91.1% tomó el medicamento por al menos 7 días y únicamente 1 alumno reporto no haber ingerido el medicamento en ninguna ocasión (5). Específicamente el 50.8% (126 alumnos) refirió que presentó alguna molestia al ingerir el medicamento como: malestar generalizado, cefalea, dolor abdominal, astenia, adinamia, vómito, diarrea y/o prurito (5).

Desde junio de 2008 Roche™ ha impulsado el Manufacturer Reserve Program (MRP) programa para la reserva de Tamiflu™, que permite a las organizaciones no gubernamentales hacer compras a precio comercial y garantizar una entrega de 24 a 48 horas del medicamento a sus compradores; este programa también es ofrecido por la compañía GlaxoSmithKline para el antiviral Relenza™, dicho programa es conocido como Pandemic Readiness for Employers Program (PREP). El costo de la anualidad es del 7.5% del total de medicamento que se solicita (36). Estas medidas se han puesto en marcha porque durante una pandemia el costo del medicamento se incrementa hasta un 300% (36).

3.8 México ante una pandemia de influenza.

México desde agosto del 2006 implementó el Plan Nacional de Preparación y Respuesta ante una Pandemia de Influenza, (PNPRPI 2006) elaborado por Frenk y colaboradores (7). En diciembre de ese mismo año se realizaron modificaciones y es vigente por parte del actual gabinete de la Secretaría de Salud a nivel federal 2007 – 2012 (37).

A continuación (Tabla 2) se describe el objetivo general, objetivos específicos y específicamente se aborda el tema de la reserva estratégica de antivirales y las claves para el almacenaje en el capítulo VI del PNPRPI en la versión de diciembre de 2006.

Tabla 2: Plan Nacional de Preparación y Respuesta ante una Pandemia de Influenza versión diciembre de 2006 (PNPRPI).

Objetivo General	Disminuir el impacto de una Pandemia de influenza en la salud de la población mexicana, así como optimizar los recursos existentes a través de la instrumentación oportuna de un Plan de Preparación y Respuesta, bajo la coordinación del Comité Nacional para la seguridad en Salud.
Objetivos Específicos	<p>Asegurar la coordinación, toma de decisiones y comunicación efectiva entre los niveles federal, estatal y jurisdiccional.</p> <p>Asegurar la protección personal y equipo que interviene en proporcionar la respuesta rápida.</p> <p>Fortalecer la vigilancia epidemiológica en las unidades de salud y unidades centinela.</p> <p>Definir los grupos prioritarios a quién se dirigirán las estrategias de vacunación y uso de antivirales.</p> <p>Proporcionar atención médica y mantener los servicios básicos de salud de acuerdo a los lineamientos sugeridos por la OMS.</p> <p>Establecer la creación de una reserva estratégica de medicamentos e insumos a nivel Federal, Estatal y Local con capacidad para proporcionar atención al inicio de la Pandemia de influenza.</p> <p>Implementar medidas para disminuir la diseminación de la enfermedad, basadas en la evolución pandémica.</p>
Manejo de antivirales	<p>El llevar a cabo una reserva de medicamentos y otros insumos es con el motivo de proporcionar a la población una respuesta rápida ante una pandemia de influenza, dicha reserva sólo se utilizará al inicio de la pandemia pues, no existe reserva que pueda cubrir las necesidades de todo un país y en el caso de los antivirales su uso no determinará el bloqueo de la transmisión del virus.</p> <p>Durante el tiempo que se mantenga la reserva, se deben de llevar a cabo la rotación de medicamento con fecha de caducidad próxima.</p>
Claves para el almacenaje de medicamento e insumos.	Adquisición, Almacenaje, Distribución, Inventario, Mantenimiento y control de calidad, Restauración, Disponibilidad, Logística y Entrenamiento del personal a cargo.

Adaptado de: Plan Nacional de Preparación y Respuesta ante una Pandemia de Influenza, diciembre de 2006, capítulo I al X.

3.9 La pandemia de influenza H1N1 en 2009 en México.

En la pandemia de A (H1N1) que atacó a México en 2009, el grupo de 15 a 49 años de edad fue el que presento la mayoría de complicaciones y defunciones (38,39).

Los síntomas se presentaron 24 a 48 horas después de que ocurrió la primo infección y en algunos casos su progresión hasta la muerte fue en un periodo de 72 horas como describió Fajardo Dolchi y atribuir esto a; La falta de un diagnóstico adecuado, acudir tarde a solicitar atención médica y no recibir tratamiento específico (40).

Los síntomas descritos para la influenza humana A H1N1 incluyeron: fiebre, escalofrío, cefalea, hiperemia conjuntival, tos productiva y no productiva, mialgias, artralgias, dolor o ardor faríngeo, disnea, rinorrea, malestar general, hemoptisis, dolor de pleural, distrés respiratorio, sibilancias, diarrea y vómito mucho más frecuentes estos dos últimos que en la influenza estacional (39, 41, 42).

Dentro de las complicaciones que presentaron los pacientes infectados en ésta pandemia fueron: insuficiencia respiratoria aguda, miocarditis, alteraciones musculoesqueléticas como miositis y rabdiomiólisis, alteraciones neurológicas como encefalopatía y encefalitis entre las más comunes (42). Por ello en la reciente pandemia se tuvo que dar tratamiento antiviral de urgencia con oseltamivir en suspensión o en cápsulas, cuando estuvo disponible ante la sospecha clínica de la infección aún sin la confirmación por laboratorio, indicándose también tratamiento profiláctico a los contactos de los casos probables y confirmados. (43)

En México, después de haber difundido información sobre el brote de influenza A H1N1, se registraron casos en Estados Unidos, Canadá y posteriormente al resto del mundo (44). Las guías clínicas que proporcionó el Center for Disease Control and Prevention (CDC) el 27 de abril de 2009, indicaban dar tratamiento antiviral a los casos confirmados de influenza A H1N1 y los casos de pacientes sospechosos (13). Además se señalaba la necesidad de iniciar tratamiento profiláctico por 7 días con los mismos medicamentos a las personas que estuvieron en contacto a menos de 2 metros con un caso confirmado o probable. (18, 23, 45, 46, 47). Los medicamentos recomendados por el CDC eran y continúan siendo el oseltamivir y el zanamivir, excepcionalmente se autorizó peramivir por su presentación intravenosa.

Las indicaciones de la Secretaría de Salud en México publicadas el 30 de abril de 2009 para el manejo inicial del paciente ambulatorio en el primer nivel de atención definían investigar cuadro compatible o sospechoso con: fiebre de 38°C o más, Tos, Cefalea (irritabilidad en niños) y rinorrea, de 48 hrs de evolución o menos. Al cumplir con los criterios anteriormente descritos se indicaba prueba rápida más toma de muestra para el INPRE e iniciar tratamiento antiviral. Para los contactos con casos confirmados se iniciaba tratamiento antiviral (43).

Durante éste periodo de tiempo era importante la observación, aislamiento, vigilancia domiciliaria o cita en 24 horas para valorar la evolución y considerar su referencia al segundo nivel de atención en caso de ser necesaria (43).

La principal diferencia con las guías de México y el CDC resalta que el tratamiento para los contactos en un inicio solo era si se confirmaba el caso y el CDC dicto dar tratamiento profiláctico post-exposición ante un caso sospechoso aún sin la confirmación, posteriormente se unificaron los criterios.

Las entidades en donde se registraron la mayoría de los casos al inicio de la pandemia fueron: San Luis Potosí, Estado de México, Distrito Federal e Hidalgo (48).

El Secretario Nacional de Salud a través de la sala de prensa del Gobierno Federal comunicó el miércoles 6 de Mayo de 2009 que al iniciar la administración en 2006, el país contaba con una reserva de 1 millón de medicamento para afrontar una contingencia de influenza (48). Secundariamente al presentarse el brote de 2009 se realizó una compra a los laboratorios productores del antiviral oseltamivir por 410 mil tratamientos, auxiliariamente se donaron al país 400 mil tratamientos por éste mismo laboratorio, dando como resultado una reserva de 1 millón 810 mil tratamientos disponibles para dar respuesta a la población. Se distribuyeron 242 mil tratamientos entre los estados, 205 mil al Instituto Mexicano del Seguro Social y 39 mil 456 a los Centros de alta especialidad. Finalmente se añadieron 200 mil tratamientos donados por la OPS (48).

3.10 La pandemia de influenza A H1N1 en San Luis Potosí en 2009

En el estado de San Luis Potosí el 27 de Abril de 2009 la Secretaría de Salud reportó que se recibieron 3 mil 400 tratamientos del antiviral oseltamivir para combatir la pandemia que afectaba al estado. Éste fue distribuido en los Hospitales y Centros de Salud de la ciudad así como 600 tratamientos en el Hospital Central del estado “Dr. Ignacio Morones Prieto” en un inicio (49).

San Luis Potosí desde 2006 tiene elaborado el Plan Estatal de preparación y respuesta a una pandemia de influenza creado por el departamento de vigilancia y urgencia epidemiológica en el estado y fue la guía que siguió la entidad al inicio de la contingencia en 2009 (50).

No obstante, existe una carencia de información publicada sobre la existencia de la reserva de medicamento antiviral ante una pandemia de influenza a nivel federal, estatal y jurisdiccional, no así con la distribución y surtimiento de los medicamentos antivirales durante la pandemia en el estado de San Luis Potosí.

4. Preguntas de investigación

- 1.- ¿Cuál es el marco normativo, procesos gerenciales y administrativos que guiaron el manejo de la reserva estratégica de medicamentos antivirales en San Luis Potosí?
- 2.- ¿Cómo se llevó a cabo el proceso de abastecimiento, distribución y surtimiento de recetas con medicamentos antivirales en San Luis Potosí en la pandemia de influenza humana A (H1N1) 2009?
3. ¿Fue la oferta de medicamentos antivirales en San Luis Potosí suficiente para garantizar la salud de la población durante la pandemia?

5. Justificación

No se conocen datos sobre la reserva estratégica de medicamentos antivirales que debe existir en México ni en el estado de San Luis Potosí a pesar de la existencia de un Plan Nacional de Preparación y Respuesta ante una Pandemia de Influenza publicado en 2006. Por la insuficiente información documentada y publicada es importante el realizar investigación de cómo optimizar el manejo de la reserva de medicamento antiviral en México y en el estado. Esta información servirá para proponer las estrategias más adecuadas para lograr un mejoramiento en el abastecimiento, distribución y surtimiento de medicamentos teniendo como principio el garantizar a la población abasto suficiente de medicamento. La organización y manejo adecuado de la reserva estratégica podría evitar problemas entre otros de pánico social y la suspensión de actividades laborales y sociales.

6. Objetivo General

Evaluar el abastecimiento, distribución y el surtimiento de recetas médicas con fármacos antivirales en el estado de San Luis Potosí al inicio de la pandemia de influenza humana A (H1N1) en 2009.

7. Objetivos Específicos

- 1.- Describir el marco legal internacional, federal y estatal del almacenamiento, abastecimiento, distribución y surtimiento de medicamento antiviral en la pandemia de influenza en México.
- 2.- Evaluar el proceso de la cadena de suministro de medicamento antiviral hacia y dentro del estado de San Luis Potosí al inicio de la pandemia de 2009 tomando como referencia el marco legal nacional e internacional.
- 3.- Analizar el volumen de distribución y suministro de antivirales al inicio de la pandemia en 2009.

8. Metodología

Tipo de estudio.

Se realizó un estudio retrospectivo descriptivo cuanti-cualitativo en el estado de San Luis Potosí y a nivel federal. Fue descriptivo, en la medida que se midieron variables en estudio sin hacer intervenciones y retrospectivo, porque se trabajó con hechos que se dieron en el estado de San Luis Potosí en el año 2009.

8.1 Recolección de información.

Información documental

La primera fase del estudio fue un análisis documental sobre el marco normativo que regula el manejo de una reserva estratégica de medicamentos antivirales en México. Los documentos incluidos en esta revisión fueron la Ley General de Salud, el Reglamento de Insumos para la Salud, el PNRPI, el Programa de Acción Específico (PAE) 2007 – 2012 Urgencias Epidemiológicas y desastres, Reglamento Estatal de San Luis Potosí para la compra de Insumos para la Salud. Los documentos se localizaron utilizando los buscadores de la Secretaría de Salud de México www.salud.gob.mx y la página de los servicios de Salud de San Luis Potosí www.slpsalud.gob.mx entre otras páginas de relevancia que contienen la información mencionada anteriormente.

Se realizó una búsqueda de documentos publicada por organismos internacionales como la OMS, CDC, ONU y la Organización Panamericana de Salud (OPS) sobre el manejo de la reserva estratégica de medicamentos antivirales en caso de una pandemia de influenza. Se enfocó particularmente a las recomendaciones que se emiten para los países en desarrollo como México sin soslayar las recomendaciones al resto de los países.

La segunda fase de estudio consistió en dos componentes:

- a) Recolección de información cuantitativa sobre la distribución de medicamento antiviral desde el nivel federal hasta el nivel local y el surtimiento de recetas de medicamento antiviral en la pandemia de influenza A H1N1 en San Luis Potosí durante el 2009;
- b) Entrevistas semi-estructuradas con personas que se desempeñaban en puestos claves durante la pandemia de influenza H1N1 en la Secretaría de Salud y que continúan actualmente desempeñándose en ésta Institución tanto a nivel local, estatal y federal.

Se cuidó durante la investigación que toda la información correspondiera al periodo de inicio de la pandemia de influenza H1N1 en el estado de San Luis Potosí. Para garantizar que la información fuera de fuentes primarias se contó con el apoyo de la Secretaría de Salud del estado. Aunque el objetivo del estudio fue el estado de San Luis Potosí se decidió incluir toda aquella información de nivel federal que tuvo relevancia para entender la distribución y surtimiento en el estado.

- a) Respecto a la recolección de información del abastecimiento, distribución y surtimiento se acudió a las oficinas federales de BIRMEX localizadas en México D.F. que fue el centro de distribución a nivel federal de la reserva de medicamentos antivirales durante el inicio de la pandemia de influenza en México. Se revisaron los registros de envíos de medicamento desde esa dependencia (BIRMEX) hacia el estado de San Luis Potosí, todos ellos proporcionados por personal directivo de esta dependencia. También se revisaron los registros oficiales de entradas y salidas de medicamento al almacén estatal ubicado en Barrio de Tlaxcala de San Luis Potosí. En la Jurisdicción Sanitaria No.1 de San Luis Potosí se acudió tanto al departamento de epidemiología, como al almacén jurisdiccional para recabar los registros de entradas y salidas de medicamento así como el medicamento entregado por parte de las brigadas. Se tomaron solamente las fechas de recepción y envío en cada nivel (estatal y jurisdiccional).

Se acudió a los dos puntos de surtimiento de recetas medicas al inicio de la contingencia: 1. Centro de Salud Anáhuac; 2. El Modulo de Calidad. Estos dos puntos –con excepción de las brigadas- fueron los únicos que entre el 27 de abril y el 10 de mayo de 2009 surtieron recetas médicas para medicamento antiviral por parte de la Secretaria de Salud. Las brigadas dependieron del Centro Anáhuac y módulo de calidad para estudiar a los probables casos, se reviso el medicamento entregado por éstas.

En el Centro de Salud Anáhuac ubicado en la ciudad de San Luis Potosí, S.L.P., México se revisaron detalladamente los siguiente registros existentes: a) fechas en que llegó medicamento, b) cantidad de fármaco antiviral así como su presentación directamente de los registros existentes y c) copias de las recetas que fueron emitidas por los médicos en el Centro de Salud durante la pandemia.

En el Modulo de Calidad, también ubicado en San Luis Potosí, se tuvo acceso a las fechas de entradas y salidas del medicamento antiviral y a las copias de todas las recetas surtidas, expedidas por médicos y hospitales particulares.

- b) Se elaboró una guía de entrevista semi-estructurada para informantes clave de la Secretaría de Salud a nivel Federal, Estatal y Jurisdiccional así como personas que laboraron en puestos clave durante éste periodo (ver anexo

A nivel federal se realizaron 8 entrevistas con personal directivo de tres dependencias de la Secretaría de Salud y dos de la iniciativa privada (CENAVECE, BIRMEX, INDRE, ROCHE y Sanofi Aventis) para obtener información sobre la reserva estratégica de medicamento antiviral y determinar de dónde vinieron las instrucciones sobre el manejo de medicamento y las medidas que fueron tomadas durante la pandemia de influenza 2009. Se buscó el saber bajo qué criterios se distribuyó el medicamento antiviral desde nivel federal hasta el estado.

A nivel estatal se realizaron 8 entrevistas, 4 a personal directivo de los Servicios de Salud, personal del Laboratorio Estatal de Salud y módulo de calidad para obtener información de la reserva estratégica en el estado y como se llevó a cabo la distribución. Así mismo indagar como fue el apoyo de nivel federal y si existió apoyo de nivel internacional para abastecer a la población con medicamento antiviral.

A nivel jurisdiccional se hicieron 4 entrevistas para saber cómo fue el proceso de distribución de medicamento dentro de los centros de salud correspondientes a la jurisdicción sanitaria No. 1 en donde esta ubicado el Centro de Salud de Anáhuac.

Cada uno de los potenciales informantes clave fue invitado a través de un correo electrónico que explicaba el propósito del estudio, los potenciales beneficios, riesgos, que la participación era voluntaria y confidencial, confirmando las entrevistas por medio de una llamada telefónica. Los informantes clave señalaron las fechas tentativas para la entrevista y el lugar para realizarla. Antes de las entrevistas se solicitó el consentimiento informado de forma oral y los entrevistados firmaron la hoja que contenía el consentimiento de conformidad, otorgándoles a los entrevistados la ficha informativa (ver anexo 2).

Durante las entrevistas cuatro de los participantes de nivel federal aceptaron ser grabados para posteriormente realizarse la transcripción de la entrevista, 3 expresaron que no querían ser grabados pero que se podía tomar notas y una entrevista se realizó por video-llamada aceptando a que se tomaran notas. A nivel estatal 6 personas aceptaron ser grabadas y posteriormente se transcribió la entrevista, 2 personas no permitieron que se grabara ni se tomara notas de su participación.

8.2 Análisis de información

Análisis documental:

Para el análisis documental del marco normativo se ordenó la información obtenida en una matriz para comparar las diferentes fuentes de información. Se identificaron los pasos clave en el proceso del manejo de la reserva estratégica por parte de las guías internacionales y se compararon con las guías de procedimientos federales y locales en México, describiéndose los aspectos comunes y divergentes.

Análisis de la distribución y surtimiento de los medicamentos antivirales:

El objetivo de la revisión de la documentación del envío y entrega de los medicamentos antiviral en BIRMEX, almacén estatal, jurisdiccional y los tres puntos de surtimiento (Centro Anahuac, Módulo de Calidad y Brigadas) fue documentar el flujo de volumen de medicamento por la cadena de suministro desde nivel federal hasta el nivel estatal para identificar:

- ✓ Cuanto medicamento envió el nivel federal al estado de San Luis Potosí al inicio de la pandemia.
- ✓ Cuánto medicamento llegó a la Secretaría de Salud Estatal de San Luis Potosí en este mismo periodo.
- ✓ Cuanto medicamento llegó al almacén estatal.
- ✓ Cuanto medicamento llegó a la Jurisdicción Sanitaria No 1.
- ✓ Cuánto medicamento antiviral llegó a la unidad centinela.
- ✓ Cuánto medicamento se otorgó a los casos probables.
- ✓ Cuanto medicamento se dispense en el Módulo de Calidad.
- ✓ Cuanto medicamento profiláctico se repartió a los contactos por parte de las brigadas especiales.

El periodo de tiempo revisado fue desde el 24 de febrero de 2009 hasta el 30 de junio con la justificación que la investigación se enfocó en el inicio del brote.

Se creó una base de datos en Excel en donde se ordenó la información sobre el volumen recibido y distribuido al estado de San Luis Potosí. Se compararon los resultados obtenidos con los que se manejaron a nivel nacional. Se calculó el porcentaje del volumen que se distribuyó a San Luis Potosí del total del volumen en la reserva estratégica.

Análisis de las entrevistas semi-estructuradas

En las entrevistas se analizaron cinco temas principales:

1. *Conformación y almacenamiento de la reserva estratégica al nivel federal y estatal.*
2. *Distribución de las dosis de antivirales a las entidades federativas y dentro del estado de San Luis Potosí.*
3. *Vida útil de las soluciones del medicamento antiviral.*
4. *Los riesgos percibidos de contar con una reserva estratégica al nivel federal y estatal.*
5. *Sugerencias para mejorar la respuesta ante un brote de influenza con respecto al manejo de una reserva estratégica.*

El análisis de las entrevistas se realizó a través de una matriz utilizando las transcripciones y notas tomadas durante las entrevistas. Se colocó en las filas a los informantes en orden descendente de nivel federal a nivel local. En las columnas se asignaron las categorías definidas en la matriz de entrevista y se procedió al llenado con las frases e ideas expresadas y finalmente se conceptualizó el contenido para ser expresado en los resultados.

8.3 Consideraciones éticas

El presente trabajo de investigación se llevó a cabo bajo los lineamientos del Reglamento Interior de la Comisión de Ética del Instituto Nacional de Salud Pública, respetando los principios de autonomía, dignidad, beneficencia, no maleficencia y justicia. La carta de consentimiento informado presenta información de los puntos referidos en el reglamento mencionado (ver anexo 2).

Para la recolección de datos, se informó a las autoridades estatales de la Secretaría de Salud de San Luis Potosí, mediante un oficio proporcionado por el INSP, en donde se solicitó el apoyo para obtener información disponible sobre la reserva estratégica a nivel estatal, especificando de manera detallada los objetivos de la investigación.

Toda la información se manejó de forma confidencial y anónima, respetando la autonomía de cada uno de los involucrados.

9. RESULTADOS

9.1 Comparación del marco legal internacional y nacional de medicamento antiviral en la pandemia de influenza

Los principales congruencias que existen entre los lineamientos de preparación contra una pandemia de influenza manejados por los organismos internacionales como la OMS y la ONU con el Plan Nacional de preparación y Respuesta ante una Pandemia de Influenza (PNPRPI) en México son los siguientes: la importancia del medicamento antiviral, recomendaciones para el almacenamiento del medicamento antiviral, las indicaciones para prescribir el oseltamivir, evaluación periódica de la reserva estratégica, proteger al personal de salud, documentar los eventos adversos que puede ocasionar el medicamento entre la población y otras medidas coadyuvantes al empleo del medicamento antiviral. Estos puntos se encuentran desglosados en la Tabla 3.

Tabla 3: Congruencias principales entre los lineamientos para el plan de preparación de la OMS, ONU y el PNPRPI de México.

CONGRUENCIAS			
	OMS	ONU	PNPRPI
Relevancia del antiviral.	El uso de antivirales es complemento en un plan nacional de preparación, junto con medidas de distanciamiento social, equipo para el personal de salud y otros insumos. (52,53,54)	Los países deben tener una guía actualizada sobre las estrategias, la eficacia y prioridades para el uso de antivirales.(55)	El objetivo principal de los medicamentos antivirales es disminuir la duración de la enfermedad así como la propagación de la misma. (56)
Recomendación del almacenamiento del medicamento antiviral.	Movilizar medicamentos antivirales desde la reserva, para cubrir la población afectada. (51) El oseltamivir se debe almacenar a nivel Nacional, local y jurisdiccional para facilitar su distribución. Garantizar la entrega en menos de 24 horas a la mayoría del territorio afectado (52)	Hacer una distribución fácil y accesible a todo el que necesite medicamento. Garantizar que la reserva se mantenga en condiciones adecuadas. Almacenar Oseltamivir en un lugar seguro, seco, fuera de rayos solares a menos de 25 °C. (55)	La reserva debe estar disponible en todo momento y es necesario contar con mecanismos adecuados para su desplazamiento a cualquier sitio dentro del territorio nacional en donde se necesite y de acuerdo a las necesidades del evento. “Tal reserva debe existir a nivel Federal, estatal y jurisdiccional ”. (56)

<p>Indicaciones de oseltamivir</p>	<p>Oseltamivir se recomienda como tratamiento y profilaxis a contactos cercanos. Indicado en mayores de 1 año y además, hayan estado sintomáticos por no más de 2 días. (53,54) Ajuste de dosis en pacientes renales (53,54)</p>	<p>Como profilaxis en personal de alto riesgo y a contactos cercanos. La profilaxis post-exposición y pre exposición cuando se considere necesario. Ajuste de dosis en pacientes renales. Dar profilaxis a personas en contacto con aves de corral. (55)</p>	<p>Indicado para tratamiento en mayores de 1 año de edad y profilaxis a contactos cercanos. Ajuste de dosis en pacientes renales. La quimioprofilaxis antiviral debe iniciarse inmediatamente o hasta con 2 días de exposición y puede continuarse hasta 6 semanas. (56)</p>
<p>Evaluación de la reserva estratégica</p>	<p>Que las dosis empleadas en la reserva, sean reemplazadas para mantener vigente y funcional la reserva. (52,53,54)</p>	<p>Hacer evaluaciones de la reserva para extender la vida útil de la misma y cuando necesario considerar reemplazarla. (55)</p>	<p>“Es importante también contar con un inventario de la reserva y actualizarlo periódicamente. Llevar a cabo la rotación de medicamento con fecha de caducidad próxima.” (56)</p>
<p>Protección personal de salud.</p>	<p>Uso de mascarillas para los profesionales de la salud. (52,53,54)</p>	<p>Uso de cubre-bocas para la población general. Y mascarillas N95 y EU FFP2 para personal de alto riesgo. (55)</p>	<p>Mascarilla N95 o similares, guantes, gorros y otros insumos. (56)</p>
<p>Registro de eventos adversos con el medicamento antiviral.</p>	<p>Dar información del medicamento antiviral a los médicos. Entre la información debe de estar la dosis, efectos adversos, contraindicaciones y su monitoreo. (52,53,54)</p>	<p>Registro detallado de la distribución y reporte de eventos adversos con el medicamento. (55)</p>	<p>Se han registrado efectos adversos gastrointestinales leves (nausea, vómito) que pueden desaparecer si el medicamento es administrado con alimentos. (56)</p>
<p>Otras medidas de control</p>	<p>Implementar las medidas de distanciamiento social (52,53,54)</p>	<p>Realizar medidas de distanciamiento social (55)</p>	<p>Medidas de distanciamiento social a la población general. (56)</p>

Las principales diferencias que se documentaron entre los lineamientos dictados por los organismos internacionales OMS y ONU ante una pandemia de influenza comparadas con el Plan Nacional de Preparación y Respuesta ante una Pandemia de Influenza (PNPRPI) en México son; La OMS y la ONU especifican la cantidad mínima de medicamento antiviral que debe de existir en un país conformando la reserva estratégica, las presentaciones en las que debe de existir el medicamento en la reserva estratégica y si existirán alianzas con otros países para colaborar en caso de una pandemia, estos aspectos son omitidos en el PNPRPI. La OMS y la ONU recomiendan que la reserva estratégica debe estar disponible hasta que se disponga de una vacuna efectiva y ésta tardará aproximadamente 6 meses, este punto es diferente al PNPRPI dado que únicamente se menciona que se utilizara en México al inicio de una pandemia soslayando si se podría mantener la reserva para dar respuesta a toda la población mientras se desarrolla una vacuna efectiva. Con respecto a las indicaciones de la profilaxis la OMS y la ONU mencionan que se utilizara en trabajadores de primera línea al igual que en contactos cercanos, no utilizándolo en personas que sin riesgo, por su parte el PNPRPI define que se dará al personal de salud pero no menciona nada respecto a grupos que no estén en riesgo. Estos puntos se describen en la tabla 4.

Tabla 4: Diferencias principales entre los lineamientos para el plan de preparación de la OMS, ONU y el PNPRPI de México.

DIFERENCIAS			
	OMS	ONU	PNPRPI
Cantidad de Antiviral presente en una reserva nacional.	Recomienda que los países que tengan recurso para invertir en una reserva lo hagan para proteger a trabajadores de primera línea (51). Recomiendan tener una reserva mínima de entre 1 y 3 millones. (52,53,54)	Garantizar tratamiento al 40% del personal médico, lo ideal cubrir al 100%. Tener tratamiento para cubrir al personal de alto riesgo hasta por 6 semanas. Actualizar los planes de preparación y respuesta constantemente.(55)	No hay información sobre la cantidad
Uso de la Reserva estratégica	La reserva de medicamento antiviral se debe utilizar desde el inicio para mitigar el brote, así como para tratamiento. (51)	En algún momento de la pandemia la reserva se usara en personas que estén cursando con resfriados e infecciones respiratorias porque será difícil distinguir algunos casos. (55)	La reserva solo se utilizara al inicio de la pandemia. (56)

Profilaxis	La profilaxis en contactos cercanos y en personal de salud de primera línea (54).	La profilaxis en personas que no laboren en lugares de riesgo NO se considera necesaria. (55)	El personal de salud en riesgo, tomar 1 tableta de oseltamivir 75 mg por 7 días. (56)
Presentaciones disponibles del medicamento antiviral.	Oseltamivir disponible en capsulas de 30 mg, 45 mg, 75 mg, así como suspensión pediátrica. (53,54)	Oseltamivir disponible en capsulas de 30 mg, 45 mg, 75 mg y suspensión para niños o adultos con dificultad para deglutir. (55)	No hay información
Alianzas con otros países y donaciones.	Crear reservas comunes para varios países por regiones. (52)	Donar oseltamivir antes de que expire y establecer contratos para garantizar el medicamento.(55)	No hay información

En el manual para la vigilancia epidemiológica de influenza de 2006, no se hace alusión al tratamiento antiviral.

9.2 El proceso de la cadena de suministro de medicamentos antivirales hacia y en el estado de San Luis Potosí durante la pandemia de influenza 2009.

Resultados de las entrevistas

Se realizaron un total de 16 entrevistas a informantes clave incluidos tomadores de decisiones y personal involucrado en la respuesta por parte de la Secretaría de Salud a nivel federal, estatal en San Luis Potosí e iniciativa privada a nivel federal. De los entrevistados 8 correspondieron a nivel federal y 8 a nivel estatal. Todos ellos continúan trabajando para los servicios de salud en los mismos puestos que ocuparon durante la pandemia. La excepción fue un entrevistado de nivel federal que fue reasignado a otro departamento y dos entrevistados de nivel estatal que fueron ascendidos.

Conformación y almacenamiento de la reserva estratégica

Respecto al primer tema abordado en las entrevistas semiestructuradas sobre cómo estaba conformada y en donde se encontraba la reserva estratégica federal, los 8 entrevistados coincidieron en que se encontraba resguardada por parte de la SEDENA en forma de granel y lista para utilizarse en caso de una emergencia. Al respecto del número total de dosis que la integraban, los entrevistados no coincidieron en la información: uno dijo que era el equivalente a 1.1 millones de dosis, tres mencionaron que era de 1 millón 36 mil dosis, tres concluyeron que era entre 1.5 y 2 millones y finalmente otro más que era de 5 millones.

Las razones de tener la reserva estratégica federal integrada por fosfato de oseltamivir a granel y no en capsulas un entrevistado reportó que se siguieron las recomendaciones de la OMS y se consideró que el espacio que ocuparía el granel sería menor. Sin embargo es interesante resaltar que no hubo un acuerdo sobre la forma de como se iba a reconstituir el granel cuando se fuera a utilizar. Al respecto un entrevistado expreso:

“..... Por eso la reserva se conformó con oseltamivir de hecho la reserva original estaba el oseltamivir pero estaba no reconstituido, estaba en cuñetes granulado estaba como tal y pensando en lo que se requeriría, se podría optar por dos caminos. Uno reconstituirlo en forma de suspensión y la otra era encapsularlo, es mucho más fácil mantener en reserva el oseltamivir, de hecho es un medicamento que es mucho más fácil de prescribir que el zanamivir” (ENF3)

Otro entrevistado comentó:

“De esos mil millones de pesos, fundamentalmente se ocuparon para comprar un millón 36 mil tratamientos completos de oseltamivir que son los que tenía BIRMEX, que estaban diseñados para reconstituirse en solución, no para encapsularse porque no es... estaba en polvo para reconstituirse.” (ENF6)

“.... o sea a granel completitos cuando digo completos eran completos porque venían sus frascos etcétera, dieron cursos de cómo reconstituirlo porque afortunadamente casi que con agua de grifo no tenía ni siquiera tenía que ser agua destilada, nada solo que fuera agua pura” (ENF 6)

Un entrevistado de nivel federal expreso que el granel se podía encapsular y dos entrevistados insistieron que el granel en la reserva solamente se podía reconstituir en suspensión oral y no se podía encapsular.

De los entrevistados a nivel estatal, únicamente dos contestaron saber que existía una reserva federal y que estaba resguardada por el ejército mexicano, pero desconocían como se encontraba integrada.

Todos los entrevistados a nivel federal coincidieron en que durante el periodo de la pandemia se realizaron adquisiciones de medicamento directamente con el proveedor Roche (TM) por 1 millón de dosis del medicamento, además de las donaciones que se realizaron por parte de los gobiernos de Francia, Estados Unidos de América, la OMS y el mismo laboratorio Roche (TM).

Respecto a la cantidad que *actualmente* tiene la reserva estratégica los entrevistados a nivel federal expresaron diferentes cifras, tres mencionaron no tener una idea exacta, uno menciona que es 1 millón de medicamentos y cuatro mencionaron que cercana a 1.5 millones de dosis y que fue en reposición al medicamento que se utilizó en la pandemia del 2009.

Por su parte los entrevistados locales, ninguno tuvo respuesta para esta parte de la entrevista al referir desconocer en su totalidad la integración de la reserva.

Respecto a si se contaba con una reserva a nivel estatal los entrevistados de nivel federal mencionaron que no y dos señalaron que se debería de empezar a constituir una reserva por parte de cada estado.

“Que cada estado tenga su reserva de medicamento” (ENF5)

“Se habló, se habló de que los estados tuvieran una pequeña reserva en cada estado, si se habló, lamentablemente por cuestiones fundamentalmente de carácter presupuestal se decidió que fuera reserva federal.” (ENF 6)

Los entrevistados a nivel estatal mencionaron que no se cuenta con una reserva estatal debido a que no existe un programa o apoyo específico de influenza que preste apoyo para comprar insumos tanto terapéuticos como de otra índole como apoyo ventilatorio, mascarillas, lentes especiales y batas entre otros. Uno de los entrevistados expresó la necesidad de contar con presupuesto para todos los gastos que involucran los brotes:

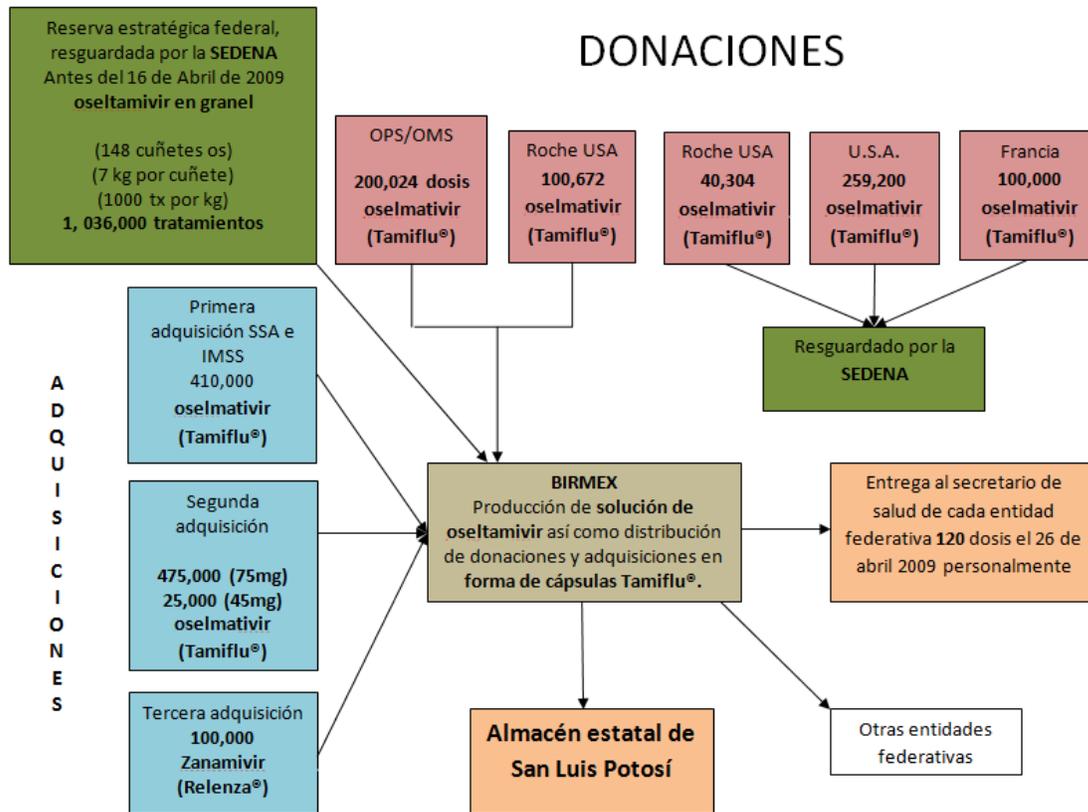
“que se cuente con un presupuesto exprofeso y específico para contar con una reserva estratégica, tenemos que buscar recursos de las diferentes, ahora sí que de los diferentes programas o de las diferentes fuentes de financiamiento de los estados.” (ENE1)

Un entrevistado comentó que actualmente en la jurisdicción Sanitaria No. 1 existe un abastecimiento de 200 cajas de medicamento antiviral. Otro entrevistado de nivel estatal, mencionó desconocer la existencia de la reserva estratégica federal, hasta que ocurrió el brote de la pandemia.

Al respecto de qué criterios se optaron para adquirir el medicamento oseltamivir como el medicamento de elección para conformar la reserva estratégica, los entrevistados a nivel federal fueron los únicos que emitieron comentarios al respecto. Cinco mencionaron que fue por recomendaciones de la OMS, un entrevistado dijo que era el más adecuado para conformar una reserva estratégica al ser un mercado limitado de antivirales y dos entrevistados desconocían las razones.

En el **esquema 1** de acuerdo a la información proporcionada por personal de BIRMEX y de las entrevistas, se ejemplifica como se encontraba integrada la reserva estratégica de medicamento antiviral antes de la pandemia de 2009 así como las adquisiciones y donaciones que tuvieron lugar durante el periodo de estudio. Además se muestra como fue la cadena de suministro desde los laboratorios de BIRMEX hacia el estado de San Luis Potosí.

Esquema 1. Distribución de medicamento antiviral desde el nivel federal hacia el estado de San Luis Potosí



Información proporcionada por directivos de BIRMEX el día 24 de noviembre de 2010, sobre la oferta de tratamientos original.

Producción de la solución del medicamento antiviral

Los ocho entrevistados a nivel federal coincidieron que el medicamento en forma de granel fue preparado para obtener soluciones orales. Seis entrevistados mencionaron que la preparación fue realizada por los laboratorios de BIRMEX, un entrevistado añadió que en primera instancia se envió al INDRE pero al verse rebasada su capacidad de producción se decidió que BIRMEX apoyara para agilizar la producción por lo que desde mediados de abril de 2009 se contacto a ésta dependencia, otro entrevistado menciona que desde principios de abril se inició a preparar en el INDRE para satisfacer las demandas del INER, al recibirse solicitudes de todo el país se contactó a BIRMEX entre el 13 y 17 de abril de 2009 para que apoyara con el proceso.

*“estrictamente fue INDRE quien, con quien coordinamos como se prepararía el medicamento, porque antes de desarrollar **este plan de preparación no estaba muy estructurado que era lo que se iba hacer**” (ENF2) (énfasis del autor de este documento)*

“se estuvieron haciendo las soluciones, lotes de entre 3 y 5 mil tratamientos y empezamos a producirlos como desde mitades de abril dado que la velocidad era relativamente pequeña en comparación con la demanda, se buscaron otras alternativas y la otra alternativa que se encontró fue hacerlos en cápsula” (ENF1)

Aunque BIRMEX fue capaz de empezar con la producción de la suspensión fue evidente que en el tiempo y progresión de los casos, se vieron rebasados para satisfacer la demanda en un inicio, Por lo que una alternativa de solución para alcanzar una producción de suficiente cantidad disponible fue optar por el encapsulamiento y realizar adquisiciones. Respecto al posterior encapsulamiento cinco entrevistados afirmaron que se realizó en un laboratorio del sector privado. De ellos dos añadieron que el medicamento al mandarse encapsular no cumplía con los requisitos necesarios para realizarse el encapsulamiento por otra instancia que no fuera el laboratorio que produce el Tamiflu TM, uno explico que se paró la producción en ese primer laboratorio y finalmente se envió a laboratorios Roche pero desconociendo si ese medicamento se había distribuido. Los entrevistados a nivel local únicamente tres sabían que se había preparado por BIRMEX, el resto solo sabía que eran producidos por laboratorios en México.

Dos entrevistados a nivel federal explicaron que ninguna instancia estaba supervisando la preparación de la suspensión dado que el país se encontraba en un estado de emergencia. Uno de ellos dijo:

“Los químicos responsables al momento de arrancarnos a hacer la preparación, la formulación no participo COFEPRIS, fue una situación de emergencia” (ENF2)

Tres entrevistados opinaron que la instancia responsable de la supervisión fue COFEPRIS pero no detallaron la forma en cómo supervisó la producción. Un entrevistado reportó:

“Todo COFEPRIS, totalmente COFEPRIS estuvo presente todo el tiempo sobre todo en la parte del encapsulado” (ENF3)

Tres entrevistados a nivel federal reportaron desconocer si existió alguna instancia que estuviera presente supervisando el proceso de producción.

Por su parte los entrevistados a nivel estatal, desconocen esta parte de la producción del medicamento.

Respecto a cómo se hizo la preparación del medicamento cinco entrevistados a nivel federal describieron el proceso todos ellos coincidiendo, al respecto un entrevistado a nivel federal menciona:

“Bueno pues es un polvo que se tiene que...básicamente formular con agua destilada y otros compuestos para obtener un jarabe, en esencia eso es lo que hay que hacer, evidentemente requieres de algunas máquinas especiales para hacer esto y hacerlo en gran volumen” (ENF2)

Y un entrevistado a nivel estatal expresó:

“Es un proceso complejo, yo he ido a verificar personalmente industrias farmacéuticas y utilizan maquinaria muy compleja, pero exactamente, no sé cómo se hizo.” (ENE12)

El resto de los entrevistados tanto a nivel federal como a nivel estatal, menciono desconocer este rubro.

Distribución de la reserva estratégica desde el nivel federal al nivel estatal

El proceso de distribución que se siguió durante el periodo de la pandemia lo describió un entrevistado de nivel federal como un proceso en el que el primero en recibir el medicamento fue el INER y que posteriormente antes de enviarse a las entidades federativas se envió antiviral al Honorable Congreso de la Unión y al ejército mexicano. Otros entrevistados coincidieron que inicialmente se estaban surtiendo al Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias que fue la primera institución en solicitar el medicamento. Posteriormente conforme se incrementaron los casos se envió medicamento al resto del país y aunque algunas entidades no solicitaran medicamento se les enviaba.

“Básicamente eso lo realizo todo BIRMEX y fue en función de la disponibilidad. En un inicio las primeras peticiones las recibimos del INER que como te decía fue más o menos como a mitades de abril. Empezamos hacerlas se las mandamos al INER y para mandarle cuando ya vimos que el problema era más generalizado en el país se empezó a mandar al país. Se siguieron los criterios en un momento dado se mandó una reserva aunque fuera mínima a todas las entidades independientemente de los casos que pudieran tener para que todo mundo tuviera. Y posteriormente fuimos atendiendo en funciones de petición” (ENF1)

Respecto al rubro si existió alguna fecha o fechas específicas para hacer solicitud de medicamento, cinco entrevistados a nivel federal explicaron que era conforme se iba necesitando, las entidades federativas se comunicaban de día o de noche mediante correos electrónicos, aunque de noche no se enviaba el medicamento. Los otros tres entrevistados de nivel federal desconocían este rubro.

Con respecto a la cantidad enviada a los estados y las instancias responsables para la toma de decisión existieron diferencias importantes en el reporte de los entrevistados: Tres entrevistados de nivel federal coincidieron en que cada entidad hacia su pedimento *directamente a CENAVECE*, revisándose la solicitud de manera individual y de acuerdo a la producción que se tenía en BIRMEX y los casos reportados por entidad se decidía cuanto medicamento se enviaba. La justificación para este procedimiento fue que existieron entidades que solicitaban mucho medicamento aunque tenían pocos casos registrados o viceversa (muchos casos y poca solicitud).

En contraste, otros entrevistados dijeron que estas solicitudes de las entidades fueron analizadas por un grupo integrado entre otros *por representantes de COFEPRIS* –y no CENAVECE- y era finalmente este grupo el que decidía cuanto medicamento se enviaba y cuales solicitudes tenían prioridad.

Finalmente otro entrevistado a nivel federal explicó que el primer paso fue la solicitud que elaboraba cada estado *al comité de logística del grupo de influenza* del comité nacional. Estas solicitudes eran analizadas y finalmente se enviaba el medicamento según necesidad y abastecimiento.

De los entrevistados a nivel local había discrepancia en la información sobre la forma de solicitudes. Uno menciona que se hacia la solicitud pero se recibía mucho menos de lo que se solicitaba. El resto de los entrevistados mencionó hacer el pedimento directamente a nivel estatal.

Distribución de la reserva estratégica en el estado de San Luis Potosí

Los entrevistados de nivel federal coincidieron en desconocer cómo se realizó la distribución dentro de las entidades federativas, pero mencionaron que sería muy importante conocer éste aspecto para saber cuál fue el uso que se le dio.

Un entrevistado al nivel local mencionó que se realizaban la detección de todos los casos, dándoseles el tratamiento hasta después de que se comprobaba el caso debido a que al inicio era muy escaso el medicamento.

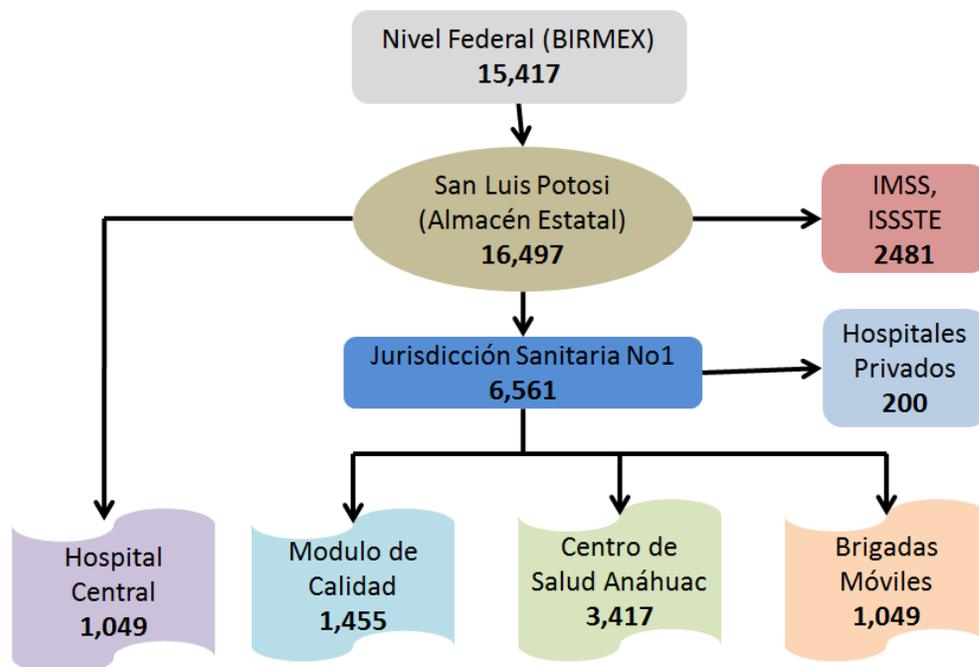
“inicialmente se les daba tratamiento hasta después de que se comprobaba el caso, esto debido a que hay que recordar que al principio el medicamento fue surtido a cuenta gotas y no se contaba con el insumo, de tal forma que se entregaba de forma personal a cada uno de los casos para su toma” (ENE1)

Una vez que empezó a fluir más medicamento, se decidió instaurar un lugar de concentración para los casos y distribuir el medicamento a todo caso que cumpliera con la definición operacional y a todos sus contactos, posteriormente se

volvió a dar el medicamento únicamente a los casos que tuvieran factores de riesgo para evitar la aparición de resistencia. El área de distribución del medicamento para personas que tuvieran recetas expedidas por médicos y hospitales particulares se estableció en la oficina central de la Secretaria de Salud en un sitio exprofeso donde las 24 horas el personal entregaba el medicamento a todos los casos procedentes del régimen particular (Modulo de Calidad). Además se contó con el medicamento en todos los hospitales públicos y privados. Se habilitó el centro de salud Anáhuac como unidad centinela en donde eran valorados todos los casos probables por presentar síntomas tipo influenza y se les daba tratamiento a ellos y a todos sus contactos. Además se habilitaron brigadas integradas por un médico, una enfermera y un promotor que dieron seguimiento a todos los casos y realizaban visitas diarias para valorar la evolución del caso en su domicilio y brindar medicamento profiláctico a sus contactos en caso de requerirlo.

Dos entrevistados mencionaron que el medicamento llegaba al departamento de epidemiología de la Jurisdicción Sanitaria directamente del almacén central y ahí se quedaba una parte para las brigadas, otra parte en los hospitales particulares y otra parte se enviaban al centro de salud Anáhuac (ver Esquema 2).

Esquema 2. Distribución de medicamento antiviral desde el almacén central del estado de San Luis Potosí a los puntos de surtimiento a la población



Lineamiento de la prescripción y entrega de medicamentos antiviral

Respecto a los lineamientos que marcaron la distribución de medicamento dos personas de nivel federal refirieron que CENAVECE los emitió y eran los que se seguían, señalaron también que el IMSS e ISSSTE debieron seguir sus propios lineamientos. Otra persona refirió que; Si clínicamente se catalogaba como influenza aun sin tener las pruebas de laboratorio se debía de dar tratamiento. Otro entrevistado agregó a este rubro que se pidió apoyo al sector privado para prevenir la dispersión de la enfermedad y así la adquisición de medicamentos por parte de la secretaria de Salud. Se resaltó que si se comercializaba el medicamento podrían darse compras de pánico de este, elevando el costo por lo que se decidió que la secretaria de salud sería la encargada de adquirir y distribuir el medicamento y sería de forma gratuita para los ciudadanos.

“Lo que se decidió hacer y eso fue una decisión no exclusivamente de la Secretaría de Salud, fue una decisión de Consejo de Salubridad General, fue temporalmente modificar la fracción del oseltamivir. El oseltamivir normalmente de hecho ahora otra vez también es fracción 4, se tomó la decisión de hacer una modificación temporal y ponerlo como fracción 2, porque sí, lo que se buscaba era el asegurar que la persona que en una farmacia adquiere el oseltamivir lo hace después de haber sido debidamente revisado por un médico, claro es decir la intención era evitar la automedicación del oseltamivir que la gente se volcara a las farmacias y empezara a distribuirse de manera indiscriminada el oseltamivir por el temor me parece en ese momento bastante justificado”(ENF3)

En el nivel estatal un entrevistado mencionó que los lineamientos en un inicio fueron los propios del estado al no contar con lineamientos del nivel federal en un inicio, posteriormente en el transcurso de la contingencia se igualaron con los del nivel federal.

“Todo lo que hay escrito fue precisamente política del estado. En ningún momento, en ningún momento estee, tuvimos una indicación de qué y cómo se podían hacer las cosas” (ENE1)

Dos entrevistados explicaron que los lineamientos que se siguieron fueron los que el estado consideró necesarios y pertinentes. Otro más agregó que la jurisdicción empezó a meter filtros en los centros de salud.

“Nosotros empezamos a meter filtros en los Centros de Salud” [...] “Empezamos a quitar de las áreas de trabajo al personal embarazado y al personal que considerábamos que era de mayor riesgo para la inmunodeficiencia” [...] “Entonces eso lo hicimos nosotros antes, ya después coincidió con lo que fueron parte de los lineamientos” (ENE5)

Dos entrevistados al nivel estatal explicaron que los pacientes que llegaban al centro de concentración debían de contar con una hoja de referencia en donde ya habían sido revisados previamente por algún médico del régimen público, después eran nuevamente valorados por los médicos de la unidad y si se consideraba necesario se otorgaba el medicamento antiviral, tomando muestra para estudio epidemiológico y dando tratamiento a todos los contactos. Este modelo de atención en donde se concentraron todos los casos, descrito por los entrevistados de nivel estatal fue excepcional en la república mexicana, desconociendo si se aplico este mismo modelo en otras entidades. Sin embargo, los entrevistados hicieron referencia que los criterios de entrega de antivirales cambiaron durante la pandemia. A partir de cierta fecha ya no se le otorgaba a los contactos, se hacía un estudio más estricto para darle antiviral solo a los contactos estrictamente más cercanos.

Cabe mencionar que todos los entrevistados coincidieron que durante este tiempo existió una deficiencia de comunicación entre nivel federal y el nivel estatal en cuanto a guías claras e indicaciones del uso de medicamento a pesar de darse actualizaciones de la situación diariamente del estado hacia a federación.

*“También de manera inicial habían muchas indicaciones, contra indicaciones, se cambió varias veces el, el... cómo se llama, la definición de caso. De México llegaba la indicación de que se agregaran más este, más... vamos más rubros, más preguntas. Entonces fue tomando forma poco a poco pero en un inicio si había indicaciones, contraindicaciones, de **un día para otro la indicación cambiaba**, entonces había mucho, mucho de eso” (ENE6)*
Énfasis del propio autor no del entrevistado.

“Exacto desde nivel federal había una... indicaban alguna cosa para el estado, el estado la bajaba a jurisdicción y después nivel federal brincaba al estado se comunicaba con nosotros y daba una indicación contraria” (ENE6)

Un entrevistado concluyo que a nivel estatal se cambiaron las guías del uso del medicamento antiviral desconociendo si fue en disponibilidad de medicamentos o a la evolución de la enfermedad.

Otro entrevistado agrego que faltó información, unificar criterios, mantener informada a la población y a los mismos trabajadores de la secretaria de salud desde el inicio, porque en cierto momento ellos mismos desconocían que era lo que estaba circulando. Al respecto un entrevistado aclaró:

“Las medidas que se debieron de haber tomado, fue el trabajar en equipo desde el nivel nacional hasta el nivel estatal, prácticamente en ese momento se tuvo que trabajar en el estado sin una dirección del nivel nacional y ante el problema lo que se tenía estandarizado en ese momento prácticamente no sirvió ¿no?” (ENE1).

Vida útil del medicamento antiviral

Existió mucha confusión entre los entrevistados de nivel federal sobre las fechas de caducidad de la suspensión de fosfato de oseltamivir producida por BIRMEX, aunque estaban de acuerdo en que la estabilidad del medicamento era muy corta. Cada entrevistado a nivel federal mencionó una duración diferente a partir de 10 días hasta 6 semanas. Por su parte los entrevistados a nivel estatal manejaron la fecha que estaba plasmada en las etiquetas de las suspensiones.

Respecto al apartado sobre si existió desperdicio de medicamento un entrevistado a nivel federal expuso que si se desperdició, debido a que la vida útil era muy corta y hubo instituciones que solicitaron mucho medicamento y después lo regresaron cuando estaba a un día de expirar. En contraste tres informantes mencionaron que no se desperdició nada del medicamento. tres entrevistados mencionó que no podrían contestar esta parte al desconocer que uso le dio cada estado.

A nivel estatal dos entrevistados refirieron que hubo familias “privilegiadas” a las que se les otorgo medicamento únicamente para su propia tranquilidad, así como a funcionarios de gobierno y a sus respectivas familias. Todo esto originado por el pánico y caos que se vivía en ese momento a nivel estatal y a nivel nacional.

Riesgos de la reserva estratégica

Dos entrevistados a nivel federal coincidieron que al encontrarse en cuñetes el fosfato de oseltamivir, la velocidad de transformación fue muy lenta para poder dar respuesta a todo un país en un periodo corto de tiempo y además únicamente una instancia participo en éste proceso. Dos entrevistados mencionaron que el principal riesgo es administrativo porque siempre existe el riesgo a que se caduque y esto llevaría a la institución a dificultades de tipo legales y administrativas además del elevado costo de mantener una reserva. Otro entrevistado menciona que México no requiere 50 millones de tratamientos de oseltamivir, porque los países que conformaron sus reservas con tanto medicamento tuvieron muchas dificultades, principalmente por la caducidad del medicamento. Un cuarto entrevistado menciona:

“La reserva estratégica en el 2009 estaba en riesgo de caducarse y ese hubiera sido el destino del medicamento en caso de que no se hubiera utilizado. Lo que estábamos planeando en ese momento era ir a donarlos a los hospitales que eran los que podían utilizarlos en la población y que se empleara para evitar que se desperdiciara el medicamento, afortunadamente pasó la pandemia y entonces ya no tuvimos que hacer toda la papelería para donarlos a los hospitales y darlos de baja ya fue más fácil hacer su distribución a nivel nacional.” (ENF5)

Dos entrevistados expresaron que se debía y se podía utilizar también para la influenza estacional desde que se adquirió la reserva y así darle rotación al medicamento para mantenerlo actualizado y evitar que expire.

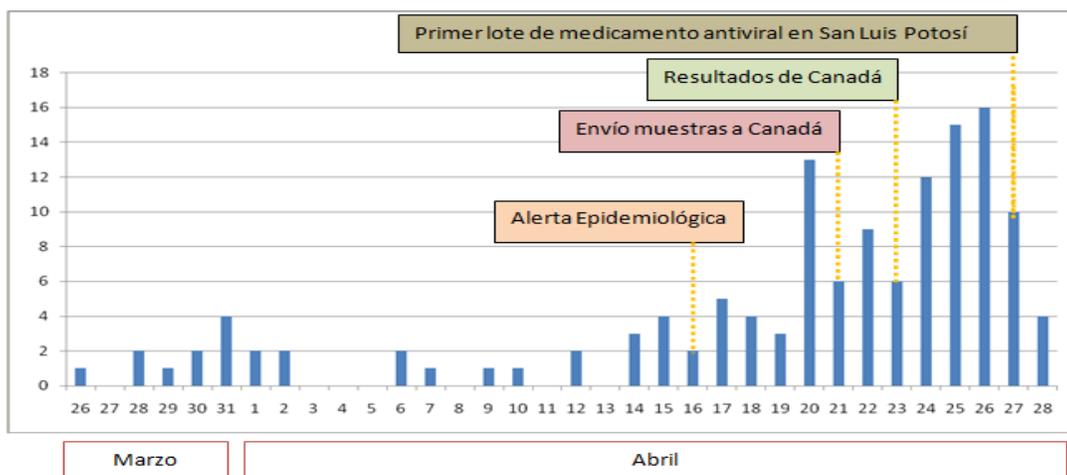
Finalmente respecto a la opción de establecer una cantidad de medicamento que corresponda a un porcentaje de la población, un entrevistado a nivel federal expreso que sería el 5% de la población como mínimo, dos entrevistados expresaron que sería lo indicado aunque el porcentaje exacto dependería del tipo de influenza y la tasa de ataque. Sugestivamente cuatro entrevistados no quisieron definir un porcentaje de la población en general y explicaron que no sería costeable por el alto precio, el riesgo de caducar y que la reserva estratégica es únicamente para la primera respuesta. Otro entrevistado mencionó no ser el indicado para opinar al respecto.

A nivel estatal, únicamente un entrevistado mencionó que sería lo ideal para garantizar tranquilidad a la población, dos mencionaron el costo que implicaría y la sustentabilidad del recurso y el resto no expreso su oposición a este rubro.

9.3 Análisis cuantitativo del surtimiento de medicamento antiviral de nivel Federal hacia el estado de San Luis Potosí

En la figura 1 se muestran el total de casos positivos con diagnóstico de influenza humana H1N1 en el estado de San Luis Potosí desde el 26 de Marzo hasta el 28 de Abril de 2009 con un total de 76 casos. Se resalta que el 17 de abril de 2009 fue el día en el que se dio la alerta epidemiológica y el 27 de abril fueron los primeros arribos de medicamento antiviral al almacén estatal de San Luis Potosí.

Figura 1 Casos de influenza H1N1 en el estado de San Luis Potosí del 26 de Marzo al 28 de abril de 2009.



Fuente: Registro nominal 2009 Secretaria de Salud de San Luis Potosí.

En la Tabla 5 se detalla las fechas en las que se realizó el envío de medicamento por parte de BIRMEX al estado de San Luis Potosí, las entradas al almacén estatal de SLP, entradas al almacén de la Jurisdicción Sanitaria No 1 de SLP, entradas al centro de salud Anáhuac y módulo de calidad. Esta información fue obtenida por los registros oficiales que existen en cada una de las dependencias mencionadas anteriormente, existiendo un dato faltante.

También se observan los envíos de BIRMEX hacia San Luis Potosí. El 26 de abril se realizaron 3 envíos con un total de 2,520 tratamientos en suspensión. El 28 de abril se enviaron 1,080 tratamientos en suspensión. Los envíos del 30 de abril y 3 de mayo fueron en capsulas con 1,755 y 10,062 tratamientos respectivamente. En total se enviaron **15,417** medicamentos, 3600 medicamentos en suspensión y 11,817 medicamentos en cápsulas.

Adicionalmente se ejemplifican las entradas de medicamento al almacén estatal de San Luis Potosí procedentes de BIRMEX desde el 27 de abril. El número de tratamientos registrados corresponde con los registros de BIRMEX con excepción de uno de 1,200 tratamientos en suspensión registrado en el almacén estatal el 13 de mayo de 2009 y que BIRMEX no tenía registrado en la información proporcionada. El almacén estatal tiene registrado un total de **16,497** medicamentos. Los primeros 2520 medicamentos estuvieron disponibles 10 días después de la alerta epidemiológica a nivel nacional y 32 días después de que se registraron los primeros casos en la entidad de acuerdo al registro nominal.

La Jurisdicción Sanitaria No. 1 recibió 2,400 tratamientos el 27 de abril y el 28 de abril 1080 tratamientos ambos en suspensión. La tercera y cuarta entrada fueron 1,755 cápsulas el 30 de abril y 3,786 el 6 de mayo respectivamente. En total el almacén de la Jurisdicción Sanitaria No. 1 recibió **9,021** medicamentos, 3,480 medicamentos en suspensión y 5,541 medicamentos en cápsulas.

Al Centro de Salud Anáhuac (unidad centinela que obedeció el tamizaje de todas las unidades de salud del estado) llegaron 426 medicamentos el 27 de abril en suspensión y el día siguiente 1,974 medicamentos en la misma presentación (Tabla 5). El 30 de abril de 2009 llegaron 300 tratamientos en cápsulas. El 8 de mayo 169 medicamentos en suspensión y 184 medicamentos en cápsulas. El 11 de mayo 184 medicamentos en suspensión. (El total de medicamentos en cápsulas que entraron el 8 y 11 de mayo de 2009 fue de 368 y se realizó una división entre los dos días para estimar la cantidad que entro en cada día). Finalmente el 20 de mayo de 2009 se recibieron 100 medicamentos en suspensión.

En total el Centro de Salud Anáhuac tuvo una disposición total de **3,337** medicamentos correspondientes a 2,669 medicamentos en forma de suspensión y 668 medicamentos en cápsulas.

Finalmente los servicios de salud estatales habilitaron un área expofesa para surtir el medicamento a la población que acudia a médicos y hospitales particulares habilitandose la oficina de calidad. Se solicitaba la receta para surtir el medicamento y otorgar la profilaxis indicada así como iniciar el estudio epidemiológico por parte de las brigadas. Ésta área funcionó desde el 29 de abril hasta el 15 de mayo de 2009. El 29 de abril ingresaron 300 tratamientos en suspensión, el 30 de abril 100 medicamentos en cápsulas y el 1 de mayo 300 medicamentos en suspensión y 755 medicamentos en cápsulas. En total el módulo de Calidad tuvo **1,455** medicamentos, de éstos 600 en forma de suspensión y 855 en forma de cápsulas.

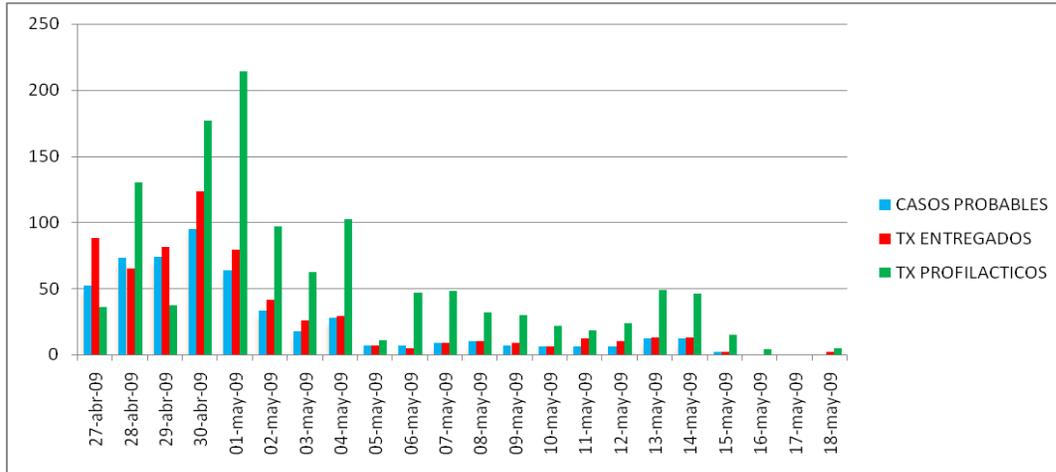
Tabla 5. Dependencias de la Secretaria de Salud en donde llego medicamento antiviral y las fechas en las que se tiene registrada la entrada del medicamento.

	26 Abril 2009	27 Abril 2009	28 Abril 2009	29 Abril 2009	30 Abril 2009	1 Mayo 2009	3 Mayo 2009	5 Mayo 2009	6 Mayo 2009	8 Mayo 2009	11 Mayo 2009	13 Mayo 2009
BIRMEX	2,520		1,080		<i>1,755</i>		<i>10,062</i>					Faltan datos
Almacén Central SLP		2,400	1,080		<i>1755</i>		<i>10,062</i>					1,200
Jurisdicción Sanitario No. 1		2,400	1,080		<i>1755</i>			<i>3786</i>				
Centro de Salud Anáhuac		426	1974		<i>300</i>					<i>184</i> 169	<i>184</i>	
Módulo de Calidad				300	<i>100</i>	300 <i>755</i>						

Leyenda: en negrita se marca aquellos envíos de medicamentos en forma de suspensión y en cursiva aquellos envíos que se entregaron en forma de capsulas

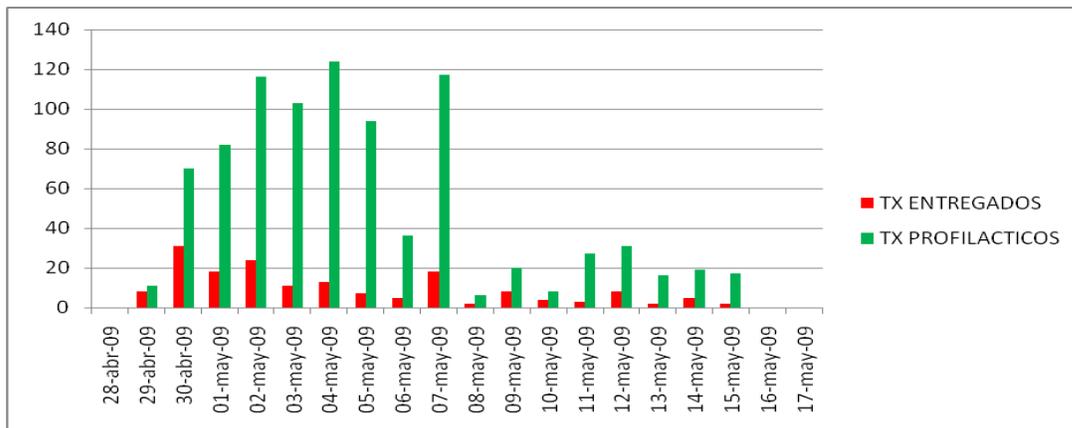
En la figura 3 se observan el número de casos probables de influenza H1N1 que se diagnosticaron en el centro de Salud Anáhuac, los tratamientos entregados a éstos casos y el tratamiento profilactico para los contactos de los casos desde el 27 de abril de 2009 hasta el 17 de mayo de 2009 periodo en que fungió como unidad centinela. En total se registraron **522** casos probables, entregandose **630** tratamientos y **1,206** medicamentos profilacticos a los contactos. Solo en dos fechas la cantidad de tratamientos fue menor que el numero de casos probables (28 de abril y el 6 de mayo) y unicamente en dos fecha la cantidad de tratamientos fue superior al número de la profilaxis (27 de abril y 29 de abril).

Figura 3. Casos probables y medicamento entregado en el centro de Salud Anáhuac



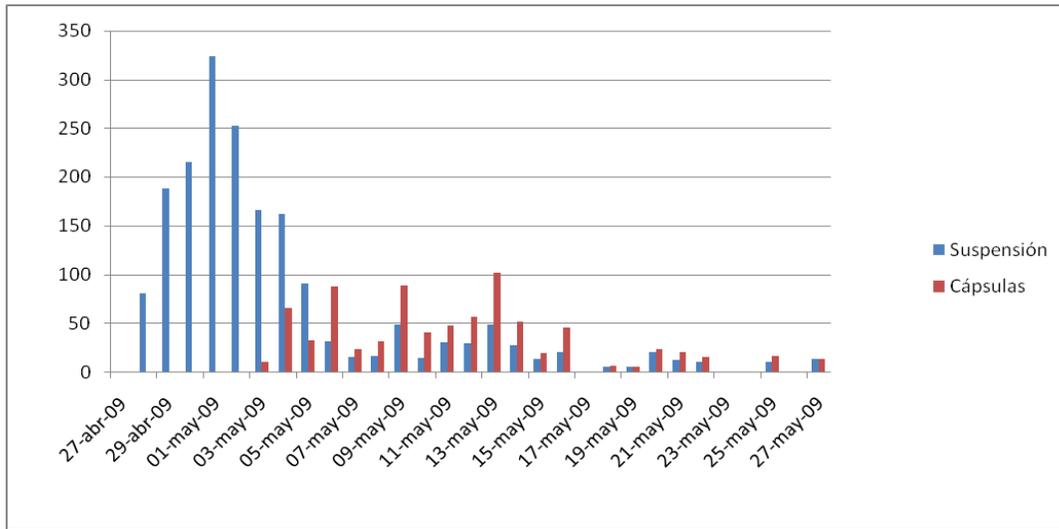
En la figura 4 se observa la cantidad de medicamento entregado en el modulo de calidad, diferenciandose el tratamiento para casos y la profilaxis para sus contactos. El medicamento que se entregaba en el modulo de calidad correspondio al prescrito por médicos y hospitales particulares.

Figura 4: Cantidad de oseltamivir y fechas en que se entrego el medicamento en el módulo de calidad.



En la figura 5 se observa que todas las dosis entregadas por las brigadas desde el inicio de la contingencia hasta el 3 de mayo 2009 fueron en forma de suspensión y a partir del 3 de mayo se inicio con las cápsulas. En total se entregaron **2,639** medicamentos de éstos, 1,844 en forma de suspensión y 795 en forma de cápsulas.

Figura 5. Cantidad de oseltamivir como tratamiento profiláctico y fechas de entrega de medicamento por parte de las Brigadas.



10. Discusión de resultados

Este es el primer estudio que revisa la reserva estratégica antiviral ante una pandemia de influenza en México y su funcionamiento durante la pandemia de H1N1 en 2009. No se encontró hasta el momento de concluir esta investigación otro estudio similar publicado. El único documento que se encuentra publicado es el ejercicio “Escudo Centinela” que se llevó a cabo por parte de las autoridades de la Secretaría de Salud guiadas por el Comité Nacional para la Seguridad en Salud en 2007 (57).

El presente estudio tiene la ventaja que documentó el envío de medicamento desde nivel federal hasta la unidad centinela y lugares de surtimiento de recetas en el estado de San Luis Potosí. Lo anterior permite un análisis panorámico sobre la distribución de la reserva estratégica en el estado de San Luis Potosí.

10.1 Comparación entre el Plan de Preparación y respuesta ante una pandemia de influenza en México y las recomendaciones internacionales

En agosto de 2006 se publicó en México el Plan Nacional de Preparación y Respuesta ante una Pandemia de Influenza (PNPRPI) originalmente creado por la administración de la Secretaría de Salud correspondiente al periodo 2000 – 2006 (7). Este plan fue editado e impreso nuevamente en diciembre de 2006 a cargo de la actual administración de la Secretaría de Salud 2007-2012 (37).

Desde su borrador hasta hoy en día no se han realizado modificaciones en el rubro de la reserva estratégica y medicamento antiviral correspondiente al capítulo VI del PNPRPI a pesar de existir nuevas recomendaciones y actualizaciones en los últimos años por parte de organismos internacionales como la OMS y la ONU (51, 52, 53, 54, 55, 58, 59, 60). La más reciente actualización antes de que ocurriera la pandemia en México publicada por la ONU en el año de 2008 arengando a los países miembros a renovar sus planes ante la ocurrencia inminente de una pandemia de influenza (55).

En términos de la cantidad de tratamientos recomendados para integrar una reserva estrategia nacional, los organismos internacionales no estipulan un número exacto, tampoco se hace una diferencia entre los países desarrollados ni países en vías de desarrollo. Al respecto la OMS únicamente menciona el mínimo con lo que debe de contar un país y es de 1 a 3 millones de tratamientos de acuerdo a su población (52, 53, 54). Por su parte la ONU recomienda a los países miembros cubrir el 40% de su personal de salud como mínimo y considerar el medicamento necesario para proteger a la mayor parte de su población nuevamente sin especificar un número exacto (55).

El 1 de Marzo de 2011 la OMS abordó la necesidad de garantizar a los países de bajos recursos medicamento antiviral suficiente para cubrir del 3% al 6% de la población como mínimo, derivado de la experiencia en 2009 (61).

Las recomendaciones internacionales aluden a tener medicamento antiviral para dar tratamiento profiláctico a personal de alto riesgo (como personal de salud y de primer contacto con pacientes infectados) hasta por 6 semanas, teniendo presente que no se dispondrá de una vacuna efectiva para el virus en un periodo de 4 a 6 meses por lo que el rol del medicamento antiviral será fundamental durante este periodo de tiempo (52, 53, 54, 55). El PNPRPI no describe el volumen de medicamento disponible como reserva estratégica ni en donde se encontrara en caso de requerirse.

Las presentaciones recomendadas para integrar la reserva estratégica (polvo para suspensión oral, capsulas, granel o discos para inhalación) son expresadas claramente por la OMS al mencionar que es necesario contar con; oseltamivir en capsulas de 30 mg, 45 mg, 75 mg y polvo para preparar suspensión oral (53, 54). Sin embargo el P NPRPI no menciona nada al respecto de las presentaciones disponibles, representando una vacío importante en la planeación.

Respecto al lugar para almacenar la reserva estratégica la OMS en 2005 y la ONU en 2008 recomendaron que debía estar distribuida en lugares estratégicos designados por cada país de acuerdo a sus necesidades para mitigar un brote y evitar que se origine una pandemia, evitando que se tenga centralizada. (51, 52, 53, 54, 55, 58).

El P NPRPI en México hace referencia a la creación de reservas de medicamento en 3 niveles; federal, estatal y jurisdiccional (37), agregando el ejercicio “escudo centinela” incluir las municipalidades (57). Sin embargo como se verificó en ésta investigación, la reserva estratégica de medicamento antiviral se encontraba concentrada a nivel federal.

10.2 Los procesos de suministro de la reserva estratégica.

La presentación del medicamento antiviral a granel, implico a México dos grandes desafíos:

En primer lugar el espacio en donde se planeó originalmente producir la solución no cumplió con la demanda del país y los laboratorios estatales de salud pública no fueron involucrados en el proceso de transformación como se especifica en el ejercicio “escudo centinela” (57). La producción antiviral se dio en primera instancia en el INDRE y posteriormente se solicitó apoyo a BIRMEX. El no tener México estipulado claramente un lugar para transformar el fosfato de oseltamivir en caso de una pandemia, restó tiempo importante para la producción y entrega inmediata conllevando a adquisiciones de medicamento en su forma comercial para satisfacer la demanda nacional.

En segundo lugar, existe una ausencia de información sobre la fecha de caducidad de la solución oral utilizando fosfato de oseltamivir a granel. La literatura es estricta en éste rubro especificando que la fecha de caducidad de la suspensión oral que existe de forma comercial (no por granel) es de 10 días una vez preparada inclusive en refrigeración (de 2 a 8°C) y de 5 días a temperatura ambiente. Si se prepara suspensión oral con el contenido de capsulas de 75 mg la estabilidad es 35 días en refrigeración (de 2 a 8°C) (26, 62).

La información proporcionada por Roche indica que la suspensión oral reconstituida a partir de granel es de 10 días a temperatura ambiente y 17 días en refrigeración, representando un desafío para la distribución y utilización. Sin embargo en 2005 y 2009 la European Medicines Agency y la American Society of Health System Pharmacists respectivamente, reportaron que la vida útil cuando se utiliza granel en suspensión oral es de 3 semanas a temperatura ambiente de 25 °C y de 6 semanas a 5 °C (63 y 64). En Brasil un estudio realizado en la segunda ola de la pandemia en 2009 reportó estabilidad de 21 días a temperatura ambiente (62). Debido a la discrepancia publicada por la literatura se requiere mayor investigación en éste rubro.

En países con una mejor economía como Canadá, se tiene la Reserva Antiviral Nacional (National Antiviral Stockpile NAS), una Reserva Nacional para Emergencias (National Emergency Stockpile System NESS) y adicionalmente las reservas que tienen cada provincia o territorio (65, 66). Las presentaciones disponibles incluyen cápsulas de 75 mg, 45 mg y 30 mg y polvo para reconstituir suspensión pediátrica. Conjuntamente Canadá cuenta con una reserva de fosfato de oseltamivir a granel almacenado en el laboratorio de Roche TM en Suiza. Sin embargo esta reserva no se considera de emergencia dado que para solicitar su encapsulamiento se tarda 6 meses para que se realice en la forma óptima (66).

En el “hospital das Clinicas” en Sao Paulo, Brasil los farmacéuticos hospitalarios transformaron fosfato de oseltamivir a granel en suspensión oral. En el estudio se *resaltó* la debilidad del proceso por los problemas técnicos que implicó, como impurezas encontradas en las suspensiones, pérdida del principio activo y fecha de caducidad reducida (62). Este estudio muestra que otros países prepararon solución de oseltamivir fuera de instalaciones exclusivamente farmacéuticas (como estipula el ejercicio escudo centinela de utilizar los laboratorios estatales de salud pública) y que encontraron grandes desafíos al utilizar granel. Sin embargo fue la única forma viable en su momento para utilizar el antiviral como en el caso de México.

Al respecto de que los países cuenten con fosfato de oseltamivir a granel para ser preparado en suspensión oral o encapsulado, Balicer y colaboradores en 2005 mencionan que resulta ser costo-efectiva esta medida, al ser 3 veces más económico que el producto terminado y tener una vida útil de hasta 10 años. Sin embargo también afirman que debería de tenerse en consideración los *problemas de logística* que incluyen la preparación y distribución al elegir el granel (67).

Las posibles explicaciones derivadas de las entrevistas para que México haya tenido su reserva estratégica de medicamento antiviral integrada con fosfato de oseltamivir a granel pueden atribuirse a:

- a. Bajo costo de almacenar el fosfato de oseltamivir a granel, comparado con la presentación de capsulas.
- b. Vida útil del granel puede ser de hasta 10 años comparada con la presentación en capsulas que era de 5 años (actualmente 7 años) y el polvo para preparar suspensión oral que es de 2 años (67).
- c. La legislación en México es precisa respecto a cuándo se caduca el medicamento. Se pueden atribuir cargos legales a la institución que incurra en este hecho y a las personas involucradas (68).

Con respecto a la cantidad adquirida por México para conformar la reserva estratégica desde 2005, se constató que estaba integrada por 1,036, 000 (Un millón treinta seis mil) tratamientos de fosfato de oseltamivir a granel para transformarse en suspensión oral en caso de una pandemia de influenza. México aparece por debajo de los países de ingresos medios como Brasil y Polonia que tienen cubierto un 5% de su población con medicamento antiviral, resaltando que la mayoría de los países industrializados tienen cubierto como mínimo a un 25% de su población (69).

La población de la República Mexicana para el año de 2005 fue de 103, 263, 388 habitantes (70), por lo que la población cubierta con antiviral era del 1 %. Para el año 2009 época en que ocurrió la pandemia la población estimada era de 107, 122,328 (71), y la población cubierta con medicamento antiviral era del 0.96%.

La literatura revela diversos modelos matemáticos para calcular el porcentaje de población cubierta por un país con medicamento antiviral para garantizar protección a sus habitantes dependiendo de la tasa de ataque. Sin embargo todos ellos presentan alguna limitación al no contemplar; Más de una ola de ataque, soslayar la resistencia antiviral, no considerar un retraso en la asignación, no evaluar problemas de logística y no suponer la aparición de otras cepas durante la pandemia (72, 73).

El comprar una reserva federal que incluya medicamento antiviral para el 25% de la población como la mayoría de países desarrollados, implica para países como México un gasto del 12.9% del presupuesto anual en salud y en contraste este gasto corresponde únicamente al 0.11% de los países de primer mundo (74).

Se ha calculado que cubrir más del 15% de la población podría causar un exceso de medicamento y que en realidad no se utilizaría (75).

Sin embargo los países que han considerado cubrir el 25% de la población asumen cometer un error en el diagnóstico del 30%, esto derivado a que se presentaran otras enfermedades de vías aéreas sin que necesariamente se trate de la infección por el virus pandémico (75).

En los modelos matemáticos que analizan medicamento antiviral limitado se sugiere dar tratamiento a los casos y evitar el tratamiento profiláctico a la población en general aunado a las medidas de distanciamiento social (75).

Actualmente el costo de los antivirales implica para los países en desarrollo un gasto elevado, a pesar de que Roche TM maneja un precio especial a los países cuando hacen adquisiciones para conformar reservas estratégicas de medicamento antiviral (76). El costo que maneja Roche TM es de 2 a 2.55 Euros por tratamiento de 30 mg, 3 a 3.65 Euros por tratamiento de 45 mg y de 5 a 6 Euros para tratamiento de 75 mg (76). Es importante mencionar que únicamente se puede destinar este medicamento en caso de una pandemia no pudiéndose utilizar de otra forma por los contratos establecidos con el proveedor. Excepcionalmente Roche permite a México utilizar el antiviral que integra la reserva estratégica para tratar influenza estacional.

La logística de distribución que siguió México durante la pandemia de 2009 tuvo un papel crucial, demostrando que todavía existe oportunidad para perfeccionar los procesos que existen para enviar, recibir y distribuir el medicamento antiviral entre las diferentes instituciones prestadoras de servicios de salud y hacer asequible el medicamento a la población de manera rápida y oportuna.

Al no contar México con una clara cadena de distribución operacional en las guías del P NPRPI fue ésta razón suficiente para que el medicamento antiviral tomara más tiempo de lo esperado en arribar desde el nivel federal hacia San Luis Potosí. El estado para el 15 de abril de 2009 ya tenía reportado un importante incremento en los casos de infecciones respiratorias con cuadro compatible a influenza (77), esto retraso el acceso al medicamento y favoreció la presencia de complicaciones al no iniciarse el medicamento en las 48 horas después de que inician los síntomas.

La centralización del medicamento dificulta la logística de distribución al involucrar numeroso personal en todos los procesos, desde el transporte de su lugar de origen hasta su entrega en el sitio en donde se requiere, favoreciendo la propagación del virus entre la población y restando vida útil al medicamento en caso de que se prepare suspensión oral con granel.

Al no contar con una reserva a nivel estatal, jurisdiccional y/o municipal el virus se propaga limitando la oportunidad de mitigar y controlar el brote en sus fases iniciales.

Los lugares en los que se iba a dispensar el medicamento a la población tampoco están plasmados en el P NPRPI. No se menciona si se habilitarán lugares específicos o si se enviara a todos los centros de salud y unidades médicas del país. También falta especificar si en caso de una pandemia se va a solicitar apoyo a la iniciativa privada para agilizar la distribución del medicamento o inclusive adaptar lugares especiales durante un periodo de emergencia para hacer más asequible a la población el surtimiento de medicamento.

Al respecto el ejercicio “Escudo centinela” contemplaba descentralizar los puntos de almacenamiento y distribución (57) pero como se corroboró esta propuesta no llegó a la práctica.

El reporte NACCHO en los Estados Unidos enfatizó que las guías proporcionadas por el CDC eran muy clínicas en un inicio, perdiendo herramientas importantes de la salud pública y no especificando en que sitios la población podía acudir por el medicamento. Sin embargo también se menciona que posteriormente algunas farmacias del sector privado apoyaron a distribuir el medicamento (56).

La carencia de información sobre la distribución y administración de antivirales en caso de una pandemia no incumbe únicamente a México, sino que también la mitad de los planes europeos tienen ausencia de este componente y resalta la interrogante de cómo garantizar la entrega a los pacientes en un lapso menor a las 48 horas de que se iniciaron los síntomas (58). Resultado de lo anterior los países con alto poder adquisitivo han optado por aumentar el tamaño de las reservas estratégicas nacionales (58).

Mensua y colaboradores refirieron que México al igual que otros 16 países latinoamericanos abordan muy débilmente el apartado de antivirales, también señalaron que para 2009 el P NPRPI era uno de los más completos en la región pero que la operabilidad del plan requería ser evaluada (78).

Una excepción a pesar de los retos que involucra la distribución de medicamento en la mayoría de los países, existen 4 países europeos (Francia, Inglaterra, Holanda y Suiza) que contemplan el envío de antivirales a sus ciudadanos que radican o se encuentran en el extranjero (58), consecuentemente solo Francia, Inglaterra y Holanda son los únicos países que han realizado ejercicios de simulacro a escalas reales pero no han comunicado sus resultados (79).

En relación al momento de la distribución del medicamento antiviral, Los reportes oficiales de la Secretaría de Salud de San Luis Potosí tienen registrados un total de 88 casos de neumonía por influenza desde el 26 de marzo hasta el 24 de abril de 2009 una vez que se contó con la confirmación de laboratorio (77).

Por su parte la base de datos del INDRE de acuerdo a la información publicada en la página de la dirección de epidemiología reporta casos desde el 12 de marzo de 2009, resaltando que la alerta epidemiológica inicio el **16 de abril de 2009** (80). Como se corroboró, el medicamento inicio a repartirse en el estado el 27 de Abril de 2009, existiendo un lapso de 11 días desde que se dio la alerta epidemiológica y de un mes desde que se reportaron los primeros casos de enfermedad tipo influenza en el estado que posteriormente fueron corroborados al guardarse muestras, recordando que fue hasta el 23 de Abril que Canadá comunicó la nueva cepa circulante. Resultado de lo anterior pacientes enfermos entre el 26 de marzo y el 27 de abril no fueron tratados con medicamentos antivirales en el sector público dado que no se contó con el insumo.

Con respecto a los criterios de priorización de la distribución entre la población los resultados mostraron lagunas legales sobre la autorización para su distribución entre la población. Hubo grupos privilegiados a los que se les otorgó el medicamento sin que lo necesitaran y estas prácticas ya habían sido descritas por Verweij (30) reafirmadas por el reporte NACCHO al indicar que en EUA en algunas localidades personas de altos mandos demandaron profilaxis para ellos y sus familias, caprichosamente una escuela solicitó profilaxis para su equipo de futbol Americano, describiendo irregularidades a todos los niveles (56). Es probable que la ausencia de una normatividad que regule éste tipo de eventos diera camino a estas prácticas.

Las entrevistas manifestaron el reto de manejar una “definición operacional de caso” y que en un inicio no existió buena comunicación entre el nivel federal y estatal. Conjuntamente se presentaron debilidades en la definición de lineamiento para los criterios de prescripción del medicamento antiviral que se vio reflejado por la falta de información que se tenía en un inicio y no existía una guía clara si el tratamiento antiviral se iba a otorgar únicamente a los casos o también prescribir tratamiento profiláctico post-exposición a los contactos cercanos.

A nivel local el estado siguió sus propios lineamientos posteriormente con la progresión de la pandemia cuando fueron estandarizados por el nivel nacional se unificaron los criterios. Esta información es fundamental debido al limitado medicamento antiviral con el que cuenta México.

La definición operacional de caso que manejo el estado de San Luis Potosí inicialmente fue:

“Se considera **caso probable de influenza** a toda persona que presente **fiebre de 38 °C o más, tos y cefalea** acompañada de uno o más de los siguientes signos o síntomas: **rinorrea, coriza, artralgias, mialgias, postración, odinofagia, dolor torácico, dolor abdominal, congestión nasal**. **NOTA: En menores de 5 años se considera como un signo cardinal la irritabilidad en sustitución de la cefalea**”

La información que inicia en el centro de salud o en el Hospital General, es necesario que se utilice a nivel jurisdiccional, posteriormente al estado y finalmente el nivel federal. En el Reino Unido se cuenta desde 2006 con registros diarios de todos los casos de influenza que se presentan, la información está disponible en las 24 horas posteriores a que el paciente acudió a consulta con su médico y está disponible para guiar disposiciones en caso de una epidemia o una pandemia (81). Países como Holanda, Irlanda y España han trabajado en sistemas de información para disminuir notablemente el retraso de la información, además estos sistemas alertan cuando se presenta un brote (82). Sin embargo pese a que países como Suecia y Alemania han invertido en sistemas de información, los resultados no son tan específicos como se esperaría (82). Por su parte Estados Unidos debido a su gran número de habitantes se encuentra en la transición de adoptar estos sistemas para manejar información en tiempo real (82).

10.3 Secretaria de Salud como rector a respuesta organizada ante la brote de influenza

La Secretaria de Salud como cabeza del Sector Salud, debió ejercer su capacidad de rectoría, orientando y unificando criterios haciendo partícipe a la secretaria de salud de nivel estatal y jurisdiccional como se señala en el programa operativo estatal de respuesta (83).

Los objetivos claros a perseguir por parte de la Secretaria de Salud y contar con una reserva estratégica nacional de medicamento antiviral debieron incluirse desde la creación del P NPRPI, y tener como fin el minimizar las complicaciones y muertes causadas por el virus manteniendo al mínimo la ruptura social. El gobierno es el encargado en decidir el tamaño de la reserva estratégica y de estipular que individuos recibirán el antiviral primero y en qué casos se indicará tratamiento profiláctico (75).

La OMS recomienda que los proveedores de servicios esenciales incluidos los trabajadores de salud, bomberos y policías estén incluidos para recibir el medicamento independientemente de los grupos prioritarios establecidos por cada país (14).

La Secretaría de Salud es la encargada de revisar periódicamente el stock antiviral adecuándolo a las nuevas presentaciones disponibles, garantizando que el medicamento este activo y no en riesgo de caducar y en presentaciones para dar respuesta inmediata (65).

El registro de medicamento enviado desde el nivel federal al estado es divergente. Las entrevistas concluyen que el medicamento no se surtió a cada estado como se estaba solicitando, la razón se atribuye a que todas las solicitudes eran sometidas a una segunda revisión por parte de autoridades de nivel federal y ellos eran los que finalmente de acuerdo a la capacidad de producción decidían cuanto medicamento se enviaba. Esto pone de manifiesto que se requiere contar con mejores sistemas de información que estén trabajando en tiempo real y no se estén actualizando cada semana o cada mes.

Derivado de lo anterior Idrovo y cols. mencionan que un problema en los países de Latinoamérica durante la pandemia fue que existió desigualdad en los diferentes sistemas de vigilancia y una baja cobertura en el diagnóstico (84).

La claridad y flexibilidad que pueda existir en un Plan Nacional aunado a un buen sistema de información será determinante para generar una respuesta rápida, confiable y oportuna a los tomadores de decisiones.

En la contingencia faltó un documento oficial que explicara a la población detalladamente los eventos y reacciones adversas que ocasiona el medicamento antiviral y en caso de presentarlas, explicar las medidas a seguir.

Tomando la tasa de ataque de 16 por 100,000 habitantes como menciona el resumen ejecutivo de San Luis Potosí se presentaron en el estado 4,224 casos probables y se tuvo una positividad del 43.5 por ciento. El promedio de contactos por caso probable fue de 3.3 por lo que en el estado requirió **13,939** tratamientos.

En el estado hay un total de 4,481 médicos (85) y 8618 enfermeras (85), en total 13,099 personal de salud. Siguiendo las guías internacionales se debería dar cobertura al 40% de este personal en caso de una pandemia y equivale a **5,240** dosis.

Por lo anterior se necesitaría en total contar con **19,179** tratamientos antivirales tomando en cuenta la tasa de ataque para la pandemia de H1N1 en 2009. Asumiendo que BIRMEX produjera 5,000 tratamientos diarios, se necesitarían 4 días para cubrir las demandas solamente del estado de San Luis Potosí con una población de 2, 585,518 (91) y que representa el 2.3 % de la población nacional.

10.4 Preguntas para futuras investigaciones

En México existía una reserva estratégica de antiviral adquirida 4 años antes de la pandemia de influenza en 2009, resguardada por el ejército en la ciudad de México. Sin embargo se requiere realizar más investigación en los siguientes rubros:

Investigar porque se inició a producir el medicamento antiviral desde inicios de abril y la alerta epidemiológica fue hasta el 16 de abril aún sin la confirmación diagnóstica de las muestras enviadas a los laboratorios de clase IV en Manitoba y en Atlanta.

Investigar porque si existían casos sospechosos de influenza a finales de febrero e inicios de marzo se enviaron las muestras hasta el 21 de abril a Manitoba y el 22 de abril al CDC de Atlanta.

Investigar las razones porque México y otros países prefieren tener granel aunque implica problemas para su preparación y distribución si existen en el mercado otro tipo de presentaciones disponibles.

Confirmar la estabilidad del medicamento antiviral cuando se prepara como suspensión oral utilizando fosfato de oseltamivir a granel en refrigeración y a temperatura ambiente.

Investigar sobre los criterios para distribuir el medicamento antiviral, grupos vulnerables, su priorización y evitar prácticas de sectarismo.

Investigar las razones por las cuales se cambiaron recomendaciones clínicas durante el brote y su relación con la disponibilidad de los medicamentos antiviral.

11. Limitaciones

Este estudio presentó las siguientes limitaciones;

Primero, la información de la estabilidad del medicamento publicada en la literatura es una y la proporcionada por ROCHE TM es otra, encontrando puntos divergentes respecto a productos terminados y productos a granel.

Segundo, información importante sobre los primeros lotes de medicamentos, su distribución y el primer arribo de medicamento a los estados están documentados únicamente en las experiencias personales de los entrevistados. No hay documentos oficiales que ratifiquen que gente fue la primera en recibir el medicamento una vez que se conocía que una nueva cepa de virus estaba circulando y si estaban o no en riesgo de contraer la infección.

Tercero, se solicitó al portal de transparencia el costo total de la reserva antiviral cuando se adquirió en 2005 y no se obtuvo respuesta hasta la fecha en que se terminó éste documento.

Finalmente, no existe información publicada sobre el origen de la influenza H1N1 en 2009 a nivel nacional y/o estatal que determine cuando fue el caso inicial para determinar el tiempo real transcurrido entre la sospecha clínica de éstos y la disponibilidad del medicamento.

12. Recomendaciones

Con base en los resultados encontrados en México y las guías internacionales se sugieren las siguientes recomendaciones para futuras acciones relacionadas con la reserva estratégica de medicamento antiviral en México:

12.1 Recomendaciones a nivel nacional

1. El que México contara con una reserva estratégica de medicamento antiviral que incluyera al 15% de la población general sería un escenario ideal (75). Sin embargo debido al costo actual del medicamento y el riesgo de expirar y no utilizarse, resulta en un gasto elevado para economías como la nuestra. Siguiendo modelos matemáticos proyectados ante futuras pandemias de influenza aunado a las medidas de distanciamiento social, aislamiento y medidas de higiene personal, México debe garantizar una reserva nacional de medicamento antiviral suficiente para cubrir al 5% de su población total (86) distribuida a nivel federal, estatal y jurisdiccional. Esta Reserva estará conformada por 5, 600,000 tratamientos a nivel nacional que podrían distribuirse en 2, 800,000 centralizados y 2, 800,000 distribuidas en las entidades federativas. Considerar la profilaxis en los trabajadores de la salud hasta por 6 semanas.
2. Un tercio del medicamento antiviral oseltamivir (87) podría existir en forma de cápsulas y este debe corresponder al medicamento disponible en los estados porque esto facilita la distribución del fármaco para mitigar los brotes iniciales. Actualmente la vida útil del mismo se ha establecido en 7 años, pudiéndose extender ésta vida útil hasta por dos años más previa supervisión del laboratorio productor. Los dos tercios restantes pueden estar en forma de granel para reconstituirse en forma de suspensión oral en lugares que garanticen su uso inmediato después de reconstituirse o para su encapsulamiento con los estrictos lineamientos que debe incluir el proceso (87). En caso de contar con el recurso ex profeso para el medicamento su recomendación constituir la reserva estratégica con producto terminado
3. La adquisición del medicamento antiviral debe realizarse en forma escalonada para evitar tener una sola fecha de caducidad, así mismo considerar que la reserva tanto a nivel federal como a nivel estatal este integrada en un 80% por oseltamivir y en un 20% por zanamivir (87), contemplando que pueden surgir nuevas opciones terapéuticas.

4. Mejorar los sistemas de información:
 - a) Para el control detallado de los lotes que se tienen en existencia, su distribución entre las entidades federativas y los puntos de distribución, evitándose duplicidad o falta de registro del medicamento, ésta medida ayudará también a conocer el medicamento próximo a expirar.
 - b) Para la revisión constante de los casos probables en el país y conocer si el stock estatal es suficiente o dictar cuándo es el mejor momento para emplear la reserva estratégica nacional.
5. Establecer los criterios de priorización de la entrega de medicamentos. Se sugiere que el personal de salud que vaya a estar en contacto directo con los casos debe tener prioridad sobre otros grupos de población sin riesgos particulares.
6. Realizar revisiones constantes del PNPRPI adaptando actualizaciones cuando se consideren pertinentes, así como invitar a las diferentes entidades federativas a construir y mantener su propia reserva gestionando recurso para contar con ésta.

12.2 Recomendaciones a nivel estatal

1. Invitar al estado a crear su propia reserva antiviral y ayudar a cubrir el 5% (88) de la población total de país, para no depender únicamente del nivel federal, esto agiliza la distribución entre la población que así lo requiera con oportunidad de controlar un brote. Además invitar a los hospitales públicos y privados a contar con un stock para ser utilizado en caso de una emergencia y garantizar que su personal tenga medicamento en caso de ser necesario.
2. Contar con vehículos adecuados y personal capacitado para ayudar a distribuir el medicamento a los diferentes puntos y regiones del estado en caso de una emergencia, haciendo asequible el medicamento dentro de las primeras 12 horas que se haya detectado un brote y que no tarde más de 48 horas en llegar a los lugares más alejados del estado.
3. Distribuir el medicamento en las farmacias registradas del estado solicitando cooperación al sector privado y asegurar una adecuada comunicación y control entre éstas, evitando aglomeraciones en un solo sitio. Repetir y confirmar las indicaciones de surtimiento de medicamento al

personal que labora en las farmacias y puntos estratégicos diariamente cada 8 horas.

4. Se recomienda al estado actualizar y publicar la guía que detalle los objetivos y procedimientos para seguir en caso de una pandemia de influenza. Esta guía puede tomar como piedra angular las indicaciones que dictan los organismos internacionales y el PNPRPI para tomar en cuenta las circunstancias en las que se puede actuar paralelamente y además que la guía sea flexible para adaptarse inmediatamente en caso de que ocurran cambios inesperados durante una pandemia.

Es evidente que el uso de la reserva estratégica antiviral aunado a las medidas de distanciamiento social, el aislamiento y los buenos hábitos higiénicos que adopte la población serán factores definitivos para encausar el curso de la enfermedad, guiados por una adecuada información por parte de las autoridades y de los Servicios de Salud.

13. CONCLUSIONES

La reserva estratégica antiviral de un país implica el presupuesto que dicho país ha puesto en pro de su población en caso de que ocurra una pandemia de influenza. Algunos países publican la cantidad de antiviral que tienen mientras que otros prefieren mantener esta cifra reservada.

Esta investigación muestra cómo hacer más eficiente el abastecimiento y distribución de la reserva estratégica en México y en San Luis Potosí garantizando un adecuado surtimiento a la población.

El Plan Nacional de Preparación y Respuesta ante una Pandemia de Influenza mostro no ser operacional en su totalidad al verse expuesto a una escala real y mostrar debilidades en el rubro de la reserva estratégica.

La flexibilidad del P NPRPI permitirá modificaciones durante el curso de la pandemia con alternativas de solución a las barreras que se presenten. El plan requiere actualizaciones de acuerdo a las nuevas guías internacionales y no mantenerlo estático, porque una futura pandemia de influenza con una tasa de ataque más elevada que la de 2009, México enfrentara mayores pérdidas en vidas humana e importantes golpes a la economía, esto al concluir que México está en desventaja de los estándares mínimos necesarios para hacer frente a una pandemia de influenza en el rubro de antivirales.

La cooperación por parte de los organismos internacionales en apoyo a economías como la de México y las alianzas creadas con países vecinos en el aspecto de antivirales, serán fundamentales para poder enfrentar una futura pandemia de influenza.

Mención especial merecen las autoridades federales al determinar que el medicamento antiviral fuera gratuito para la población, siendo una medida acertada que evito incrementos desmesurados en el costo de éste y brindo seguridad a todas las personas que se infectaron con el virus.

Una vez que el medicamento estuvo disponible en San Luis Potosí, se realizo una adecuada distribución en el centro de salud centinela, el modulo de calidad y se dio un adecuado seguimiento por parte de las brigadas que llevaron a los contactos medicamento profiláctico en disponibilidad del medicamento que se recibió

México y el estado de San Luis Potosí enfrentaron la pandemia de una adecuada forma al no existir lineamientos únicos de cómo almacenar el fosfato de oseltamivir ante una pandemia ni existir una recomendación específica del total de población que debe estar cubierta por medicamento antiviral, dando oportunidad a mejorar con la lección aprendida.

Finalmente los resultados aquí presentados no son exclusivos de un país como México y el estado de San Luis Potosí, las recomendaciones pueden ser de utilidad para otras entidades federativas de la república Mexicana y extensiva a países que se encuentren en el mismo nivel de desarrollo económico que México.

14. Referencias

1. Brooks G, Butel J, Morse S. Microbiología médica de Jawetz, Melnick y Adelberg. Manual Moderno 2002; 17(39):569-581
2. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. Microbiología Médica: Ortomixovirus. 5ª ed. España: ELSEVIER 2006:609-617.
3. Palese P, Shaw ML. Orthomyxoviridae: The viruses and their replication. *Fields Virology*. Knipe DM, Howley PM, eds. Fields virology. 5th ed. Vol. 2. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, **2007**:1647–90.
4. Pappas C, Aguilar P, Basler C, Solórzano A, Zeng H, Perrone L, Palese P, García A, Katz J, Tumpey T, "Single gene reassortants identify a critical role for PB1, HA, and NA in the high virulence of the 1918 pandemic influenza virus" PNAS 2008;105(8):3064-3069 disponible en: www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.0711815105
5. Wallensten A, Oliver I, Lewis D, Harrison S. Compliance and side effects of prophylactic oseltamivir treatment in a school in South West England. Euro Surveill. 2009;14(30):pii=19285. Disponible en: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19285>
6. Merck Sharp & Dohme. Infecciones víricas. España, (2005).
7. Frenk Mora J, Ruelas Barajas E, Tapia Conyer R, De León May E, Velázquez Monroy O, Kuri Morales P, Plan Nacional de Preparación y Respuesta ante una Pandemia de Influenza, Secretaría de Salud, México, agosto 2006.
8. C, Napalkov P, Wegmuller Y, Jefferson T, Jick H, "Population-Based Study on Incidence, Risk Factors, Clinical Complications and Drug Utilisation Associated with Influenza in the United Kingdom". Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2000 Nov;19(11):834-42
9. Siddiqui R, Edmunds J. Cost-effectiveness of antiviral stockpiling and near-patient testing for potential influenza pandemic, Emerging Infectious Diseases 2008;14:2
10. Melegaro A, Edmunds WJ. Cost-effectiveness analysis of pneumococcal conjugate vaccination in England and Wales. Vaccine. 2004;22:4203-14.
11. World Health Organization. WHO fact sheet No 310/February 2007.
12. Update of WHO Global Influenza Preparedness Plan. The role of WHO and recommendations for national measures before and during pandemics, World Health Organization. 2005 (WHO/CDS/CSR/GIP/2005.5
13. World Health Organization. WHO Global Surveillance for Pandemic Influenza. 2009. Disponible en: <http://www.who.int/csr/disease/influenza/>.
14. Organización Mundial de la Salud. Guías de la OMS para el uso de vacunas y antivíricos en las pandemias de influenza. Departamento de Vigilancia y Respuesta de Enfermedades Transmisibles. 2005 (WHO/CDS/CSR/RMD/2004.8)
15. Lee S, Chowell G, Castillo C, Optimal control for pandemic influenza: The role of limited antiviral treatment and isolation. J. Theor. Biol. 2010, doi:10.1016/j.jtbi.2010.04.003
16. Ferguson N, Cummings D, Fraser C, Cajka J, Cooley P, Burke D, Strategies for mitigating an influenza pandemic. Nature 2006;Nature 442(7101):448-452

17. Arinaminpathy N, Savulescu J, Mclean A. Effective use of a limited antiviral stockpile for pandemic influenza, *Bioethical Inquiry* 2009;6:171-179 Springer Science.
18. Guidance on early empiric antiviral treatment for patients with progressive or severe influenza-like illness, regardless of underlying medical conditions. <http://www.cdc.gov/h1n1flu/recommendations.htm#c>
19. National Institute for Clinical Excellence (NICE). Guidance on the use of zanamivir, oseltamivir and amantadine for the treatment of influenza. 2003.
20. Jain S et al. Pacientes hospitalizados con influenza H1N1 2009 en los Estados Unidos, abril-junio de 2009. *NEJM* 2009 oct. 8 [publicación electrónica previa a la edición impresa];
21. Dominguez-Cherit G et al. Pacientes críticos con influenza A (H1N1) 2009 en México. *JAMA*. 2009 de octubre de 12. [publicación electrónica previa a la edición impresa].
22. Jefferson T, Jones M, Doshi P, Del Mar C. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2009;339:b5106.
23. Hardman J. Limbird L. GOODMAN & GILMAN Las bases farmacológicas de la terapéutica. 10 edición Volumen II, Capítulo 50 pp 1329-1363, 2004.
24. Treanor, JJ, Hayden F, Vrooman P, et al. Efficacy and safety of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in treating acute influenza: a randomized controlled trial. US Oral Neuraminidase Study Group. *JAMA*, 2000, 283:1016-1024.
25. Whitley R, Hayden F, Reisinger K, Young N, Dutkowski R, Ipe D, Mills R, and Ward P. Oral oseltamivir treatment of influenza in children. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 2001. 20:127-133.
26. TAMIFLU ®. Product Monograph. Hoffmann-La Roche Limited. Date of Revision: April 4,2008 www.rochecanada.com
27. Lipsitch M, Cohen T, Murray M, Levin BR (2007) Antiviral resistance and the control of pandemic influenza. *PLoS Med* 4(1):e15. (doi:10.1371/journal.pmed.0040015)
28. Mc Caw J, Wood J, McBryde E, Nolan T, Wu J, Lipsitch M, McVernon J, Understanding Australia's influenza pandemic policy on the strategic use of the antiviral drug stockpile, *MJA* 2009; 191 (3):136-137
29. Australian Government Department of Health and Ageing. Australian health management plan for pandemic influenza (2008). Canberra: DoHA, 2008. Disponible en: <http://www.flupandemic.gov.au/internet/panflu/publishing.nsf/Content/ahmppi> (consultado en Mayo 2010).
30. Verweij M, Moral Principles for Allocating Scarce Medical Resources in an Influenza Pandemic, *Springer Bioethical Inquiry* 2009;6:159-169.
31. Global Health Security Action Group Pandemic Influenza Planning and Preparedness Survey, 2008, The Management of the National Antiviral Stockpile: Options Report. Appendix 4. Disponible en: <http://www.phac-aspc.gc.ca/alert-alerte/h1n1/antivir/app-ann4-eng.php>
32. Deutsche Welle. DW-WORLD.DE Disponible en <http://www.dw-world.de/dw/article/0,,4210806,00.html>
33. Instituto Nacional de Estadística España, cifras calculadas al 1 de abril de 2010, consultado el 28 de Mayo 2010, <http://www.ine.es/jaxiBD/tabla.do>

34. El comisionado de los secretarios para influenza. La reserva de antivirales en Bélgica. (Titulo original: Belgische voorraad antivirale middelen). Reporte de prensa 14 diciembre 2005. Disponible en: www.influenza.be (consultado 20 de junio de 2010)
35. Lee Vernon, Yap Jonathan, Cook A, Chen M, Tay J, Tan B, Phang J. Oseltamivir Ring Prophylaxis for Containment of 2009 H1N1 Influenza Outbreaks. *NEJM*. 2010;362:2166-74.
36. Harrington JE, Hsu EB, Stockpiling Anti-Viral Drugs for a Pandemic: The role of Manufacturer Reserve Programs. *ELSEVIER* 2010;29:438-444
37. Plan Nacional de Preparación y Respuesta ante una Pandemia de Influenza, Comité Nacional para la Seguridad en Salud. Secretaría de Salud, México. Diciembre 2006.
38. Perez-Padilla R, de la Rosa-Zamboni D, Ponce de Leon SP, Hernandez M, Quinones-Falconi F, Bautista E, Ramirez-Venegas A, Rojas-Serrano J, Ormsby CE, Corrales A, Higuera A, Mondragon E, Cordova-Villalobos JA, Pneumonia and Respiratory Failure from Swine-Origin Influenza A (H1N1) in Mexico, *N Engl J Med* 2009;361:680-89
39. Gómez-Gómez A, Magaña-Aquino M, García Sepúlveda C, Ochoa-Pérez U, Falcón-Escobedo R, Comas-García A, Aranda-Romo S, Contreras-Treviño H, Jiménez-Rico V, Banda-Barbosa M, Dominguez-Paulín F, Bernal-Blanco J, Pérez-González L, Noyola D, Severe Pneumonia Associated with Pandemic (H1N1) 2009 Outbreak, San Luis Potosí, México, 2010;16(1):27-34
40. Fajardo-Dolci G, Hernández-Torres F, Santacruz-Varela J, Rodríguez-Suárez J, Larry P, Arboleya-Casanova H, Gutiérrez-Vega R, Manuell-Lee G, Córdova-Villalobos JA. Perfil epidemiológico de la mortalidad por influenza humana A (H1N1) en México. *Salud Pública Mex* 2009;51:361-371.
41. Perez-Padilla R., de la Rosa-Zamboni D, Ponce de León S, Hernández M. et al., Pneumonia and Respiratory Failure from Swine-origin Influenza A (H1N1) in Mexico. *N Engl J Med* 2009; 361:1-10. (doi:10.1056/NEJMp0904252).
42. Uyeki T, Presentación "Clinical Issues Pandemic Influenza A (H1N1) Virus Infection" Influenza Division, US Centers for Disease Control and Prevention.
43. Boletín. Acciones para contener la transmisión de influenza A (H1N1) en el país. Secretaría de Salud. 30 de abril 2009.
44. Outbreak Notice 2009 H1N1 Flu: Global Situation 29 June 2010 <http://wwwnc.cdc.gov/travel/content/outbreak-notice/novel-h1n1-flu-global-situation.aspx>
45. Cormier S, Septimus E, Moody, J, Perlin J. A Community Health System Response to the Pandemic of Novel H1N1, *World Medical & Health Policy*; 2009;1:4 <http://www.psocommons.org/wmhp/vol1/iss1/art4>.
46. Centers for Disease Control and Prevention. 2009, April 27. "CDC Travel Health Warning for Novel H1N1 Flu in Mexico." Atlanta, GA, USA.
47. Centers for Disease Control and Prevention. 2009, May 13 "Interim Guidance for Infection Control for Care of Patients with Confirmed or Suspected Novel Influenza A (H1N1) Virus Infection in a Healthcare Setting." Atlanta, GA, USA.
48. Sala de prensa del Gobierno Federal. Cuenta México con reserva suficiente de antivirales para influenza A H1N1. Comunicado 141/09. Dirección de Comunicación Social. Secretaría de Salud. Ciudad de México 6 de Mayo de 2009. Consultado 20 de Junio de 2010. <http://www.presidencia.gob.mx/prensa/?contenido=44703>.

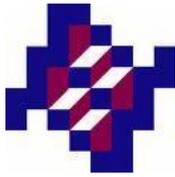
49. Secretaría de Salud. Se recibieron 3 mil 400 tratamientos de antirretroviral para la influenza porcina Comunicación Social. Boletín de Prensa. San Luis Potosí. 27 Abril de 2009, consultado el 20 de junio de 2010.
50. Plan Estatal de Preparación y Respuesta ante una Pandemia de Influenza. San Luis Potosí, 2006.
51. World Health Organization. Responding to the avian influenza pandemic threat. Recommended strategic actions. WHO/CDS/CSR/GIP/2005.8
52. World Health Organization. Who Guidelines for the establishment and use of the Stockpile of Oseltamivir. New Delhi. 2005.
53. Organización Mundial de la Salud. Alerta Epidémica y Respuesta. Lista de verificación de la OMS del plan de preparación para una pandemia de influenza. Suiza. 2005. WHO/CDS/CSR/GIP/2005.4. http://www.who.int/csr/resources/publications/influenza/WHO_CDS_CSR_GIP_2005_4SP.pdf
54. World Health Organization. WHO pandemic influenza draft protocol for rapid response and containment. Updated 30 May 2006.
55. United Nations. Influenza Pandemic Guidelines. United Nations Medical Directions Influenza Pandemic Guidelines. May 2008.
56. Public Health Use and Distribution of antivirals: NACCHO Think Tank Meeting Report. National Association of Country & City Health Officials. The National Connection for Local Public Health. Dec 2010.
57. Comité Nacional para la Seguridad en Salud. Ejercicio “Escudo Centinela” Simulacro Nacional para la Evaluación de la Respuesta ante una Pandemia de Influenza. México, 2007.
58. Mounier-Jack S, Jas Ria, Coker Richard. Progress and shortcomings in European national strategic plans for pandemic influenza. Bulletin of the World Health Organization 2007;85:923-929.
59. World Health Organization. World Health Assembly. Strengthening pandemic-influenza preparedness and response: WHA58.5. May 2005. Disponible en http://www.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA58/WHA58_5-en.pdf
60. Opciones de tratamiento antiviral, incluyendo peramivir intravenoso para el tratamiento de la influenza en pacientes hospitalizados durante la temporada 2009-2010, 26 Octubre 2009, Centros para el control y la prevención de Enfermedades CDC, consultado el 11 de mayo 2010.
61. World Health Organization. Donor report (Draft). Pandemic influenza A(H1N1). March 2011.
62. Marin MLM, Oliveira BBC, Cipriano SL, Suslik CA, Faintuch J. Oseltamivir compounding in the hospital pharmacy during the (H1N1) influenza pandemic. Clinics. 2010;65(11):1081-1086.
63. European Medicines Agency. Summary Report. Review on influenza antiviral medicinal products for potential use during pandemic. Londres, Octubre 2005 (Ref. Doc: EMEA/CHMP/339972/2005). Disponible en: <http://www.emea.eu.int>
64. American Society of Health-System Pharmacist. Monografía – Fosfato de Oseltamivir. Noviembre 2009. Disponible en: http://www.asph.org/DocLibrary/Policy/Influenza/oseltamivir_essential.pdf
65. The Canadian Pandemic Influenza Plan for the Health Sector. The use of Antiviral Drugs During a Pandemic. Annex E. May 2009.

66. The Management of the National Antiviral Stockpile: Options Report. Addendum. Consultado el 28 de febrero de 2011. Disponible en: <http://www.phac-aspc.gc.ca/alert-alerte/h1n1/antivir/add-eng.php>
67. Balicer RD, Huerta Michael, Davidovitch Nadav, Grotto Itamar. Cost-Benefit of Stockpiling Drugs for Influenza Pandemic. *Emerging Infectious Diseases* 2005;11(8):1280-1282
68. Ley General de Salud. Disponible en: <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/legis/lgs/index-indice.htm>
69. Roche TM. Published targeted levels of stockpiles > 5% in % of total population base don treatment. Roche March 2010.
70. Página electrónica oficial del INEGI. http://www.inegi.org.mx/lib/Olap/consulta/general_ver4/MDX
71. Página electrónica oficial del Concejo Nacional de Población. <http://www.conapo.gob.mx/index.php>
72. Rebekah H. Borse, Casey Barton Behraves, Tamara Dumanovsky, Jane R. Zucker, David Swerdlow, Paul Edelson, Julia Choe-Castillo, and Martin I. Meltzer. Closing Schools in Response to the 2009 Pandemic Influenza A H1N1 Virus in New York City: Economic Impact on Households. *Clinical Infectious Diseases* 2011 52: S168-S172.
73. Kelso JK, Milne GJ, Kelly H. Simulation suggests that rapid activation of social distancing can arrest epidemic development due to a novel strain of influenza *BMC Public Health* 2009, 9:117doi:10.1186/1471-2458-9-117
74. Oshitani H, Kamigaki T, Suzuki A. Major issues and challenges of influenza pandemic preparedness in developing countries. *Emerg Infect Dis* [serial on the Internet]. 2008 Jun [cited March 31st 2011]. Available from <http://www.cdc.gov/EID/content/14/6/875.htm> volume 14,number 6-june 2008.
75. Carrasco LR, Lee V, Chen M, Matchar D, Thompson J, Cook AR. Strategies for antiviral stockpiling for future influenza pandemics: a global epidemic – economic perspective. *J. R. Soc. Interface online* 4 february 2011. (Doi: 10.1098/rsif.20100.0715)
76. Roche launches novel program to ease Tamiflu access to developing economies. Media Release. Roche TM. Basilea, Suiza1 Julio 2009
77. Presentación de la Secretaria de Salud del Estado de San Luis Potosí. Registro nominal 2009
78. Mensua A, Mounier-Jack S, Coker R. Pandemic influenza preparedness in Latin America: analysis of national strategic plans. *Health Policy and Planning* 2009;24: 253 - 260 (doi:10.1093/heapol/czp019)
79. Mounier-Jack S, Coker R. How prepared is Europe for pandemic influenza? Analysis of national plans. *Lancet* 2006;367:1405-11.
80. Presentación de la Secretaria de Salud. Situación actual de la epidemia 19 julio 2010. Base de datos InDRE
81. Hippisley-Cox J, Smith S, Smith GE, Porter A, Heaps M, Holland R, Fenty J, Harcourt S, George R, Charlett A, Pebody RG, Painter M. QFLU: new influenza monitoring in UK primary care to support pandemic planning. *Euro Surveill.* 2006;11(25):pii=2980. Disponible en : <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=2980>
82. González Morán Francisco, Muñoz Criado Isabel, Vanaclocha Hermelinda. La información en tiempo real: Una herramienta necesaria en vigilancia epidemiológica. *Gac Sanit* [revista en la Internet]. 2008; 22(2):162-167. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0213-91112008000200013&lng=es.

83. Programas Operativos Estatales de Respuesta ante una Pandemia de Influenza AH1N1. San Luis Potosí (consultado el 1 de abril de 2011). http://www.cenave.gob.mx/programas_influenza_ah1n1/San%20Luis%20Potosi.pdf
84. Idrovo AJ, Fernandez-Niño JA, Bojórquez-Chapela I, Moreno-Montoya J. Performance of public health surveillance systems during the influenza A(H1N1) pandemic in the Americas: testing a new method based on Benford's Law. *Epidemiol. Infect.* 2011(1-8),1469-4409 (doi:10.1017/S095026881100015X)
85. Instituto de salud del Gobierno del Estado. Datos referidos al 31 de diciembre de cada año. <http://www.inegi.org.mx/sistemas/mexicocifras/default.aspx?ent=24> Consultado el 20 de mayo de 2011.
86. Raymond G, Hughes H, Fleming D, Griffin T, Medlock J, Leach S. Potential Impact of Antiviral Drug Use during Influenza Pandemic. *Emerging Infectious Diseases* 2005: vol 11; No. 9
87. Lugner A, Postma M. Investment decisions in influenza pandemic contingency planning: cost-effectiveness of stockpiling antiviral drugs. *European Journal of Public Health* 2009 19:5;516-520
88. Organización Mundial de la Salud. Pautas de la OMS para el tratamiento farmacológico del virus de la influenza pandémica (H1N1) 2009 y otros virus de influenza. Revisado febrero 2010.

ANEXOS

Anexo 1: Guía de entrevista



Instituto Nacional de Salud Pública
Cuernavaca, Morelos, México.

Guía de entrevista semiestructurada para informantes clave.

Reserva estratégica:

- ¿Podría explicarme cómo opera la reserva estratégica para una pandemia de influenza en México? (San Luis Potosí para entrevistados a nivel local)
- ¿Podría hablarme como operó la reserva estratégica *en la pandemia de influenza en México* en 2009?
- ¿Sabe usted con cuánto medicamento antiviral se disponía antes de la pandemia de 2009?
- ¿Podría decirme con cuánto medicamento antiviral se disponía durante la pandemia de 2009?
- ¿Podría decirme con cuánto medicamento antiviral cuenta actualmente nuestro país?
- ¿Se desperdició medicamento antiviral?
- ¿De dónde llegó el medicamento antiviral al estado?
- ¿Existió un calendario de fechas para solicitar medicamento en la pandemia?

Selección:

- ¿Quién tomó/toma la decisión sobre **la selección** de los medicamentos antivirales que se utilizarán durante una/la pandemia de influenza a nivel federal y/o estatal?
- ¿Bajo **qué consideraciones** (más barato, menos efectos adversos) **se seleccionaron** los medicamentos antivirales para integrar la reserva estratégica?

Almacenamiento:

- ¿Quién y en donde se almacena la reserva estratégica de medicamento antiviral?
- ¿Podría hablarme como fue **el proceso de distribución** de medicamento de nivel federal hacia las entidades federativas?
- ¿Existían problemas con el nivel del abasto de fármacos antivirales a nivel estatal?
- Si es así ¿Por qué no se contaba con una reserva suficiente en el estado?

Distribución:

- ¿Qué **lineamientos regularon la distribución** de medicamento antiviral desde el nivel federal hacia los estados?
- ¿Cómo se distribuyó el medicamento antiviral en el estado y a la población?
- ¿Qué criterios se siguen y se siguieron para distribuir el medicamento antiviral en las 6 jurisdicciones sanitarias?
- ¿Qué criterios se siguen y se siguieron para abastecer los centros de salud y hospitales del estado?

¿Se surtieron todas las recetas que se indicaban como tratamiento y como profilaxis antiviral a la población?

Producción de antivirales:

¿Quién o qué dependencia/laboratorio envió el medicamento para que se preparara en sus instalaciones?

¿Ustedes recibieron el medicamento antiviral de alguna otra dependencia?

¿Cómo fue el proceso de fabricación del medicamento antiviral?

¿Quién supervisó la cantidad de medicamento para preparar las suspensiones de medicamento antiviral?

¿Qué vida tenía la preparación de la suspensión desde su elaboración hasta la fecha de caducidad?

¿La suspensión de medicamentos antiviral cuenta con un registro sanitario emitido por COFEPRIS?

¿Existió un calendario de fechas para solicitar medicamento en la pandemia de parte de las entidades federativas?

CIERRE:

¿Qué recomendaría usted para mejorar el manejo de la distribución y el surtimiento de medicamento antivirales a nivel federal? ¿Qué recomendaciones tiene para el nivel estatal?

¿Cuál es su opinión sobre establecer un porcentaje de reserva en el país para una pandemia?

¿Desde su punto de vista, ¿cuáles identifica como los riesgos principales en el manejo de la reserva estratégica?

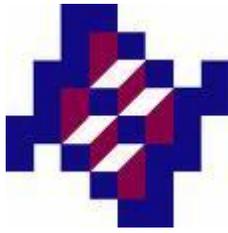
¿Qué ha observado usted después de la pandemia del 2009 respecto al medicamento antiviral?

¿Existe otro aspecto que quiera mencionar que no hemos mencionado antes pero que considere relevante?

Ya estamos al **final de la entrevista**, podría pedirles algunos datos personales:

- ❖ *¿Cuántos años ha estado en su puesto actual?*
- ❖ *¿Dónde ha trabajado anteriormente?*
- ❖ *¿Qué capacitación recibió anteriormente?*
- ❖ *¿Cuál es su formación?*
- ❖ *¿Cómo se llama el departamento a que pertenece usted?*

Muchas Gracias por su participación.



Anexo 2:

INSTITUTO NACIONAL DE SALUD PÚBLICA
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

**Abastecimiento, distribución y surtimiento de medicamento antiviral en la
pandemia de influenza humana A (H1N1) en el estado de San Luis Potosí, en
2009.**

Estimado/a

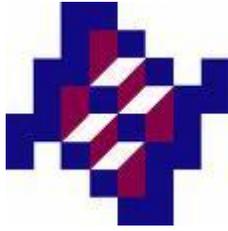
Mi nombre es Luis Meave Gutiérrez, soy alumno de Maestría en Salud Pública del INSP y realizando mi tesis sobre el tema de medicamentos antivirales durante el brote de influenza A H1N1 en San Luis Potosí. El objetivo general de mi tesis es evaluar el abastecimiento, la distribución y el surtimiento de fármacos antivirales en el estado de San Luis Potosí durante la pandemia de influenza humana A (H1N1) en 2009.

Dado su conocimiento sobre el tema me gustaría invitarle a participar en esta investigación. Su participación consistiría en una entrevista de aproximadamente 45 minutos y tiene el propósito de recolectar información sobre el manejo del abastecimiento, distribución y el surtimiento de medicamentos antivirales a nivel federal así como a nivel del Estado de San Luis Potosí. De preferencia grabaré la entrevista con una grabadora de voz; sin embargo si no está de acuerdo con que se grabe la entrevista, se tomarán notas. Las grabaciones serán guardadas bajo llave por un servidor y destruidas después de la conclusión de la investigación.

La participación no tiene beneficios directos, sin embargo si acepta participar, estaría contribuyendo a la creación de conocimiento que apoya a la toma de decisiones sobre el manejo de medicamentos antivirales para el tratamiento de influenza.

Su participación es absolutamente voluntaria. Usted está en plena libertad de negarse a participar o de retirar su participación de la investigación en cualquier momento. Su decisión de participar o de no participar no lo afectará de ninguna manera en su situación laboral.

Todos los datos que nos proporcione serán anónimos para efectos de publicación en forma de la tesis. En caso de ser publicados serán presentados de forma global sin mencionar nombres para que no sea posible identificar a las personas que colaboraron con las entrevistas.



Anexo 3:

INSTITUTO NACIONAL DE SALUD PÚBLICA

FICHA INFORMATIVA

Abastecimiento, distribución y surtimiento de medicamento antiviral en la pandemia de influenza humana A (H1N1) en el estado de San Luis Potosí, en 2009.

Si tiene usted alguna pregunta o comentario con respecto a su participación, por favor comuníquese de 9:00am a 6:00 de la tarde con el Dr. Luis Meave Gutiérrez Mendoza investigador responsable del proyecto, al teléfono 777 201 09 22, o bien puede escribirle a la siguiente dirección de correo electrónico luis.gutierrez@espm.insp.mx. Si quiere hablar con la supervisora de ésta investigación favor de comunicarse con la Dra. Veronika Wirtz, al teléfono 01 777 329 3040 o escribirle a vwirtz@correo.insp.mx

Si tiene Usted preguntas generales acerca de sus derechos como participante en un estudio de investigación, puede comunicarse con la Dra. Julieta Ivone Castro, Presidente de la Comisión de Ética del INSP al teléfono (777) 320-3000 ext. 7424 entre las 9:30 a.m. y las 5:30 p.m. O si lo prefiere puede escribirle a la siguiente dirección de correo etica@correo.insp.mx

Anexo 5: PRESUPUESTO

PRODUCTO	COSTO APROXIMADO	CANTIDAD	TOTAL
Transporte	\$500.00	20	\$10,000.00
Alimentos	\$300.00	40	\$12,000.00
Hospedaje	\$2,000.00	6	\$12,000.00
Equipo de computó	\$10,000.00	1	\$10,000.00
Grabadora digital	\$500.00	1	\$500.00
Pilas	\$40	1	\$40.00
Unidad de USB	\$400.00	1	\$400.00
Impresora	\$1,200.00	1	\$1,200.00
Cartuchos negros	\$400.00	5	\$2,000.00
Cartuchos a color	\$450.00	5	\$2,250.00
Lápices	\$5.00	5	\$25.00
Bolígrafo	\$30.00	10	\$300.00
Hojas Blancas	\$90.00	2 paquetes 500 hojas	\$180.00
Libretas	\$25	2	\$50.00
Carpetas tamaño carta	\$2.50	20	\$50.00
DVD caja 10 discos	\$100	2	\$200.00
Grapas	\$30.00	1 caja	\$30.00
Clips	\$20.00	1 caja	\$20.00
Fotocopias	\$0.30	1000	\$3,000.00
Engargolado	\$40.00	5	\$200.00
Boleto avion Mex-Can-Mex	\$4,500.00	2	\$9,000.00
Alimentos en el extranjero	\$400	90 días	\$36,000
Renta en Toronto, ON	\$8,000.00	3 meses	\$24,000.00
Transporte Toronto, ON	\$2,000.00	3 meses	\$6,000.00
Recurso Humano	\$200.00	180 días	\$36,000.00
		TOTAL	\$165,445.00