



FARMACO epidemiología vigilancia

Farmacovigilancia: Eventos Temporalmente Asociados a la Vacunación.

Llamamos Evento Temporalmente Asociado a la Vacunación (ETAV) a cualquier manifestación clínica que se presente durante los siguientes 30 días posteriores a la aplicación de una o más vacunas y que no pueden ser atribuidos a alguna enfermedad nosológica específica.¹

En México, las acciones de Vacunación Universal fueron establecidas por el Consejo Nacional de Vacunación en 1991, dando como resultado que a la fecha contemos con uno de los sistemas de vacunación más completos de Latinoamérica.²

Además del esquema marcado en la Cartilla Nacional de Vacunación, durante la Semana Nacional de Salud aumenta de manera exponencial la aplicación de diversas dosis de vacunas a lo largo del país, aumentando también la probabilidad de que se presenten los ETAV. En el caso del Distrito Federal, se cuenta con programas de vacunación propios como son las campañas contra la influenza y ahora contra el virus del papiloma humano (VPH).

Es por eso que se deben informar también los efectos observados en los vacunados; de la misma forma en que al reportar una Sospecha de Reacción Adversa se debe esperar a que se evalúe la causalidad para conocer si el medicamento causó la reacción observada; los incidentes médicos presentados después de aplicar una o más vacunas pueden ser solo coincidencias o deberse a errores técnicos en la aplicación. Para encontrar su causa, los trabajadores de la salud deben primero detectarlos y luego notificarlos.

Tomando en cuenta lo anterior, el personal de salud debe notificar:

- Todos los eventos leves, moderados y graves presentados dentro de los 30 días posteriores a la vacunación.
- Todos los eventos por asociación epidemiológica.
- Todas las Defunciones temporalmente asociadas con la vacunación.
- Todos los casos de personas hospitalizadas, relacionados con la vacunación.

ADEMÁS EN ESTE NÚMERO:

**FARMACOEPIDEMIOLOGÍA:
HERRAMIENTA EN LOS
SISTEMAS DE SALUD.**

**VIGILANCIA DURANTE LA
APLICACIÓN MASIVA DE
MEDICAMENTOS.**



Los ETAV se clasifican de acuerdo a dos características principales: su expresión clínica y su asociación farmacológica. En la primera, se separan en leves, moderados y graves; mientras que en la segunda se dividen en causales, coincidentes, errores técnicos y desconocidos.

A continuación se enlistan a detalle algunas de estas manifestaciones para facilitar su identificación:

1. Eventos Locales

Evento en el sitio de la inyección: se observa una lesión que fluctúa o drena líquido en el sitio de aplicación del biológico y que puede o no acompañarse de fiebre.

Linfadenitis: ésta se debe reportar ya sea que se encuentre al menos un ganglio con un tamaño de 1.5 en adelante o que se encuentre un sitio de drenaje por encima del mismo. La vacuna BCG (bacilo de Calmette-Güérin) suele presentar una pápula a las dos semanas de la inoculación y generalmente evoluciona a una ulceración que tarda varios meses en sanar dejando una cicatriz.

Reacción local severa: ésta puede limitarse a rubor y edema en el sitio de la aplicación del biológico, extenderse mas allá de la articulación mas cercana, presentar dolor que se prolongue por mas de tres días y llegar a necesitar hospitalización.

2. Eventos del Sistema Nervioso Central.

Parálisis flácida aguda: se debe notificar si ésta ocurre entre 4 a 35 días después de haber inoculado la vacuna VOP (Vacuna oral de poliovirus atenuados tipo Sabin) o entre 4 a 75 días después de un contacto con un vacunado. Si se presenta Síndrome de Guillain-Barré (SGB) el cual caracteriza por una parálisis aguda flácida simétrica, sin fiebre y con pérdida sensorial; en los 30 días posteriores a la aplicación de una vacuna.

Encefalopatía: se debe reportar a más tardar en 48 horas si dentro de los siguientes 7 días posteriores a la vacunación se presentan crisis convulsivas, alteración severa del estado de la conciencia o trastorno de la conducta por un día o más.

Encefalitis: éstas deben ser informadas si en las cuatro semanas posteriores a la inmunización ocurren los signos y síntomas anteriores debidos a inflamación cerebral en la cual puede observarse pleocitosis del líquido cefalorraquídeo (LCR) e incluso en algunos casos aislamientos virales.

Meningitis: se debe reportar la aparición aguda de la enfermedad con fiebre elevada y signos meníngeos y confirmación por examen del LCR.

CLASIFICACIÓN DE ETAV SEGÚN SU EXPRESIÓN CLÍNICA:

LEVES: Incluye a las manifestaciones clínicas locales en lo referente a la aplicación de la vacuna y a las manifestaciones sistémicas que se tratan en forma ambulatoria y no dejan secuelas.

MODERADOS: Son aquellas manifestaciones clínicas que aún cuando requieren de hospitalización, no ponen en riesgo la vida del paciente y las secuelas presentadas no afectan la capacidad funcional del individuo.

GRAVES: en este caso, las manifestaciones clínicas ponen en riesgo la vida del paciente, sus secuelas afectan la capacidad funcional del individuo o incluso ocasionan la muerte.



CLASIFICACION DE ETAV SEGÚN SU ASOCIACIÓN EPIDEMIOLOGICA.

CAUSALES.

Eventos ocasionados por la administración de la vacuna y que requieren ser demostrados por los hallazgos clínicos, epidemiológicos y de laboratorio.

COINCIDENTES.

Son incidentes médicos que habrían ocurrido de igual manera en el individuo con o sin la aplicación de la vacuna como por ejemplo, crisis convulsivas por epilepsia.

ERRORES TÉCNICOS.

Son incidentes médicos que fueron causados por errores en el transporte, almacenamiento, manejo o administración de la vacuna. El error es generalmente causado por el vacunador. En general, pueden prevenirse mediante capacitación y adiestramiento adecuado del personal y con el suministro de equipo adecuado para la aplicación, que debe ser, desechable y estéril.

DESCONOCIDOS.

Son aquellos incidentes cuya causa no se conoce o no puede clasificarse bajo ninguna de las anteriores.



Crisis convulsivas: pueden durar desde poco hasta más de 15 minutos, ser febriles o afebriles y no necesariamente estar acompañadas por signos y síntomas neurológicos focales. Se deben informar si ocurren en un periodo de 20 días después de la vacunación.

3. Otros ETAV.

Reacción alérgica: caracterizada por manifestaciones de la piel (urticaria, rash, eczema), sibilancias y/o edema.

Reacción anafiláctica: ocurre generalmente dos horas después de la inmunización, es una reacción aguda exagerada (hipersensibilidad) que presenta además de los síntomas de la reacción alérgica, disnea debida a bronco y/o laringoespasmos.

Choque anafiláctico: ocurre inmediatamente después de la inmunización.

Artralgia: dolor que afecta las pequeñas articulaciones, puede ser persistente o transitorio.

BCGosis: se debe notificar si ocurre dentro de los primeros 12 meses después de la inmunización con BCG.

Fiebre: solo deben notificarse fiebre alta e hipertermia (más de 38.3°C).

Osteítis/Osteomielitis: solo se notifica si se presenta entre 8 a 16 meses después de la inmunización con BCG.

Llanto persistente: solo aquél que dure más de 48 horas.

Septicemia: presencia aguda de enfermedad generalizada grave, confirmada por hemocultivo.

Síndrome de choque tóxico: aparición súbita de fiebre, vómitos y heces líquidas pocas horas después de la vacunación, que a menudo conducen a la muerte en 24 a 48 horas.

4. Otros ETAV graves poco comunes.

Se debe informar de manera inmediata cualquier muerte que ocurra hasta cuatro semanas después de aplicar la vacuna.

Finalmente, recordarles que lo más importante es notificar, para lo cual, el Centro de Farmacovigilancia de la Secretaria de Salud del Distrito Federal está a sus órdenes de 9 a 18 horas en Xocongo 225, 4to piso, Col Tránsito, Deleg. Cuauhtémoc; al teléfono 51320900 ext. 1579 y al correo electrónico farmaco.vigilancia@salud.df.gob.mx.

Farmacoepidemiología

HERRAMIENTA DE LOS SISTEMAS DE SALUD.

El término Farmacoepidemiología es relativamente nuevo en nuestro país, por lo que a algunos profesionales de la salud puede parecerles desconocido. Los que están familiarizados con la epidemiología, tal vez lo relacionen con estudios de población y medicamentos.

Efectivamente, la Farmacoepidemiología según su definición académica es la aplicación del razonamiento, métodos y conocimiento epidemiológico de los usos y los efectos de los medicamentos en las poblaciones humanas. Pero más allá de la definición, es importante enfatizar su utilidad. Sus objetivos son evaluar la eficacia, seguridad y eficiencia de las intervenciones y los programas de salud en torno a la utilización de medicamentos, como prevención o tratamiento, pero también analizar los patrones de utilización de los medicamentos para conseguir su uso racional.

Para explicarlo con mayor claridad, hay que dividirla en tres áreas: Evaluación de la eficacia para lo que se utilizan los Ensayos Clínicos, evaluación de la eficiencia en donde se aplican Estudios de Utilización de Medicamentos y evaluación de la seguridad en la cual se encuentra la Farmacovigilancia. (Fig. 1)

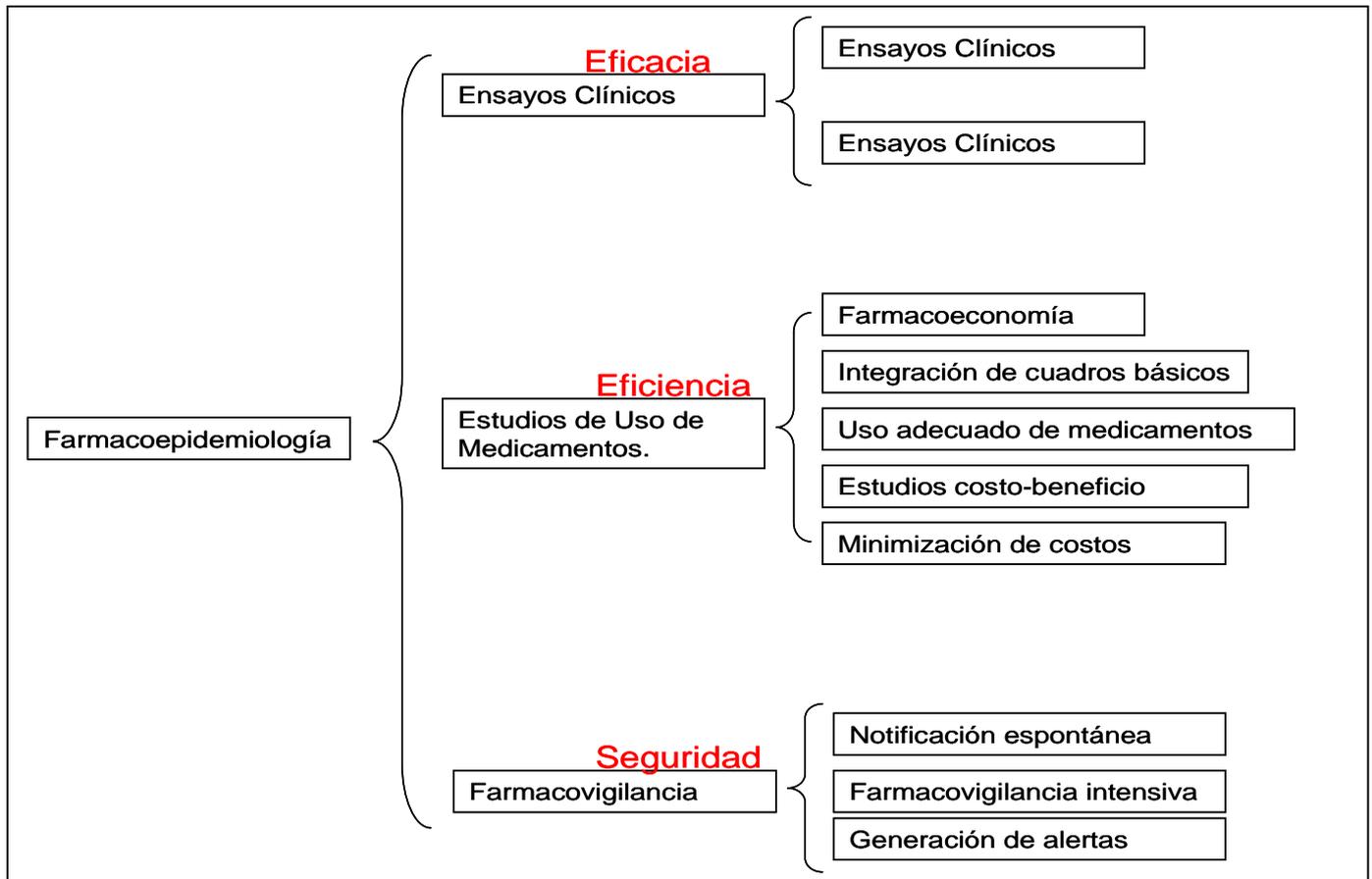


Fig.1. Principales componentes de la Farmacoepidemiología.

A continuación, se muestran ejemplos en donde se aplicaron los métodos farmacoepidemiológicos para detectar o solucionar problemas de salud pública.

Estudio de Utilización de Medicamentos en un centro Penitenciario.

Estudio de Utilización de psicofármacos en el Establecimiento penitenciario de Valencia.

FOS-CLAVER S, SOLER-GARCÍA V, *Ars Pharm* 2008; 49 (2): 113-125.

Este estudio se realizó en el Centro Penitenciario de Valencia, España. Su finalidad era conocer el promedio de consumo de psicotrópicos en su población dado un aumento de su gasto en comparación con el año anterior. Para realizarlo, utilizaron un parámetro de comparación denominado Dosis Diaria Definida.

La Dosis Diaria Definida (DDD) es una unidad técnica internacional de medida del consumo de medicamentos, que se establece de manera arbitraria según las recomendaciones de las publicaciones científicas, las recomendaciones del laboratorio fabricante y la experiencia acumulada con cada producto. Se define como la dosis media diaria de un fármaco cuando se usa en su indicación principal y la OMS ha definido valores de DDD para casi todos los fármacos.

En este caso, compararon la DDD con la Dosis Media de Prescripción (PDD), calculada a partir de los datos de prescripción almacenados en su programa informático.

El siguiente es sólo uno de los varios resultados que obtuvieron:

Nombre del medicamento: Diazepam

Tratamientos con diazepam por día: 601 (24.3% del total de los presos)

Costo anual estimado: 17.670 €

DDD: 10 mg/día

PDD: **19.4** mg/día.

Cómo puede observarse, la Dosis Promedio Utilizada en dicho centro penitenciario es casi el doble de la dosis diaria definida lo cual da pie a formular varias hipótesis de trabajo: ¿Una intervención podrá disminuir la dosis utilizada? ¿Esto se verá reflejado en la disminución del gasto? ¿El beneficio será el mismo si se disminuye la dosis? Lo cierto es que gracias al estudio estas discrepancias pudieron ser detectadas.

Adherencia terapéutica: definir una causa de abandono de tratamiento.

Reacciones adversas a medicamentos, causa de abandono del tratamiento farmacológico en hipertensos.

Centro para el desarrollo de la Farmacoepidemiología, Cuba 2008. En: <http://www.cdf.sld.cu/Investigaciones/adherenciam.pdf>, consultado el 21 de abril de 2009.

Este estudio se realizó con el propósito de caracterizar las causas que generan la no adherencia al tratamiento farmacológico en hipertensos. Para ello, se aplicó un estudio de tipo descriptivo transversal, obteniendo por medio de un muestreo aleatorizado, una farmacia por provincia de la cual se obtuvieron los pacientes que estuvieran tomando alguno de los siguientes medicamentos para la hipertensión arterial (HTA): atenolol 100 mg, captopril 25 mg, captopril 50 mg, clortalidona 25 mg, dihidralazina, enalapril 20 mg, hidroclorotiazida 25 mg, metildopa 250 mg, nifedipino 10 mg, propranolol 10 mg, propranolol 40 mg, reserpina 0.25 mg y verapamilo 80 mg.

La muestra quedó constituida por 375 pacientes a los cuales se les aplicó en su domicilio un cuestionario validado con los criterios de Moriyama y diseñado para obtener las siguientes variables: edad, sexo, cumplimiento terapéutico, motivos del no cumplimiento, tipos de reacciones adversas y severidad de las mismas.

La tabla 1 muestra uno de los resultados que obtuvieron, en el cual se confirma que la presencia de reacciones adversas es una de las principales causas de que el paciente no cumpla con su tratamiento y también muestra que el olvido sigue siendo la causa principal.

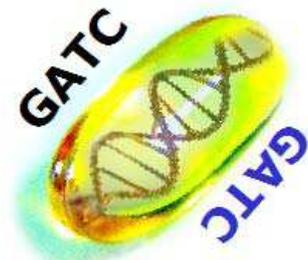
Para disminuir ésta cifra, se deberán diseñar nuevas intervenciones.

Tabla 1. Motivo del incumplimiento terapéutico antihipertensivo.

Motivo del incumplimiento	No.	% (n = 83)
Por olvido	46	55.4
Por presencia de Reacciones Adversas	18	21.6
No control de los síntomas	9	10.8
Le molesta tomarlo	8	9.6
Costo	3	3.6
Disponibilidad	3	3.6
Otras	10	12.0

Farmacogenómica: aplicando la Farmacovigilancia activa para prevenir reacciones adversas a los medicamentos.

Pharmacogenetics of neonatal opioid toxicity following maternal use of codeine during breast feeding: a case-control study. P. M. Adadi, C. J. D. Ross, M. R. Hayden, B. C. Carleton, A. Gaedigk, J. S. Leeder and G. Koren. Clinical Pharmacology & Therapeutics. Canada, 2007.



Este estudio se realizó como parte de un proyecto canadiense de farmacovigilancia activa denominado GATC (Genotypic Adjustment of Therapies in Childhood) el cual tiene como finalidad establecer relaciones causales entre el genotipo y la presencia de reacciones adversas. En él, participan más de 33 Unidades de Atención Médica a lo largo del país, realizando el perfil genético de los niños que ingresan para atención médica. Con estos datos, realizan diferentes tipos de estudios relacionando la presencia de genes específicos en los pacientes que presentan reacciones adversas a los medicamentos.

Este artículo en particular, se refiere al uso de la combinación de codeína-paracetamol (muy común en ese país) en mujeres en etapa de lactancia. A partir de un caso de muerte por envenenamiento con opioides en un neonato cuya madre resultó tener un gen CYP2D6 metabolizador ultra rápido (UM); decidieron hacer un estudio de casos y controles examinando las características de madres e hijos con o sin depresión del SNC después de que la madre hubiese ingerido la combinación antes mencionada.

Las madres de los bebés sintomáticos ingirieron dosis 59% mas altas que las de los bebés asintomáticos (1.62-0.79 mg/Kg/día contra 1.02-0.54 mg/Kg/día), lo que concuerda en 71% con el aumento de depresión en el SNC. Hubo dos casos de infantes que exhibieron toxicidad neonatal severa y sus madres tenían el gen CYP2D6 UM además del gen UGT2B7*2/*2.

Los resultados obtenidos indican que la codeína no es un medicamento seguro durante la lactancia ya que el 22% de los bebés mostraron depresión del SNC. Además el riesgo es aumentado cuando la madre es portadora del gen CYP2D6 UM, especialmente en combinación con el UGT2B7*2/*2.

A partir de éstos resultados, el GATC ha comenzado a realizar el genotipo de varias madres para comprobar si los genes CYP2D6 UM y UGT2B7*2/*2 pueden ser una de las causas de muertes de cuna por madres que han ingerido la combinación codeína-paracetamol.

Después de la publicación de éste artículo, la FDA realizó el ajuste del IPP del medicamento agregando la restricción para su uso durante la lactancia.

Vigilancia durante la aplicación masiva de medicamentos.

Una pandemia ocurre cuando aparece una nueva cepa de un virus que causa una enfermedad humana fácilmente transmisible, contra la cual la mayor parte de la población carece de inmunidad.

La historia muestra que las pandemias de gripe típicamente ocurren con muy poca advertencia y afectan grandes áreas geográficas en múltiples oleadas con una duración de dos a tres meses por vez.

En el caso de la Influenza A H1N1, estamos a la espera de una segunda oleada que se podría prolongar durante los meses de invierno.

Esto ha implicado que desde el inicio de la alerta epidemiológica, se administren medicamentos en forma intensiva: antibióticos, analgésicos, antihistamínicos, antivirales y próximamente la vacuna contra la influenza.

En México, el antiviral que se ha estado utilizando es el Oseltamivir, del cual hasta la fecha se tienen reportados como efectos secundarios únicamente ligeros trastornos gastrointestinales.

Sin embargo, como la mayoría de los medicamentos, los estudios se han realizado en poblaciones diferentes a la mexicana; por lo cual es muy importante estar al tanto de posibles efectos que puedan manifestarse en su aplicación en nuestro país.

Por éste motivo, se invita a los profesionales de la salud a notificar todo signo o síntoma adverso que aparezca en una persona tratada con oseltamivir y que no tenga otra causa alternativa, aunque no pueda confirmarse la relación causa-efecto.

De la misma forma, se debe estar pendiente de los efectos adversos que puedan presentarse cuando inicie la vacunación. Por lo que la invitación se hace extensiva para que notifiquen cualquier Evento Temporal Asociado a la Vacunación (ETAV), una vez que la vacuna comience a ser aplicada.

De antemano, el Centro de Farmacovigilancia del Distrito Federal agradece su colaboración.

QFB. Gabriela Rodríguez Quintino.
Centro de Farmacovigilancia
del Distrito Federal.



DIRECTORIO

**Lic. Marcelo Ebrard
Casaubon.**

Jefe de Gobierno del
Distrito Federal

**Dr. Armando Ahued
Ortega**

Secretario de Salud del
Distrito Federal.

**Dr. Ignacio Villaseñor
Ruiz.**

Subsecretario de
Servicios Médicos e
Insumos.

**Dr. Jorge Camarillo
Muñoz**

Director de
Medicamentos, Insumos
y Tecnología.

**Q.F.B. Héctor Salgado
Schoelly**

Coordinador de
Medicamentos.

**M. en A. Francisco
Tomás Delgado Cruz.**

Subdirector de
Farmacoterapia.

**Q.F.B. Gabriela
Rodríguez Quintino.**

JUD de
Farmacoepidemiología y
Farmacovigilancia.

Dudas, comentarios o aclaraciones
acerca de este boletín:
farmaco.vigilancia@salud.df.gob.mx