

**Ministerio de Salud Pública
Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí"**

*Diseño, implementación y evaluación de
la vigilancia de eventos adversos a vacunas
en Cuba. 1999-2010*

**Tesis presentada en opción al grado científico de
Doctor en Ciencias Médicas**

AUTOR: Dra. Belkys María Galindo Santana, MSc

La Habana

2013



Ministerio de Salud Pública

Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí"

*Diseño, implementación y evaluación de la
vigilancia de eventos adversos a vacunas
en Cuba. 1999-2010*

Tesis presentada en opción al grado científico de

Doctor en Ciencias Médicas

AUTOR: Dra Belkys María Galindo Santana, MSc

TUTOR: Dra. María Eugenia Toledo Romani

La Habana

2013

*Las vacunas de una clase u otra han beneficiado enormemente a la humanidad, pero tienen sus peligros igual que los aviones y los automóviles....”
Nosotros y las generaciones que nos sigan tenemos la responsabilidad de cuidar de que la espada que las vacunas y los antisueños nos han puesto en la mano nunca se empañe debido a la confianza excesiva, la negligencia, el descuido o la falta de previsión de nuestra parte.*

Sir Graham S. Wilson,

The hazard of immunization, 1967

AGRADECIMIENTOS

Hay momentos en la vida que son especiales por si solos. .Compartirlos con las personas que quieres, los convierte en inolvidables. Difícilmente se puede expresar con palabras mi gratitud.

Me parecía imposible llegar al final. Sin embargo tengo que gratificar a varias personas que han sabido llenarme de confianza y conducirme hasta el final.

Especial agradecimiento a Maria Eugenia Toledo, porque llegó a mi puerta y tocó mi sensibilidad; porque estarás siempre como una gran amiga, que no miró el tiempo que dedicó a ayudarme, sin apenas una frase de descortesía. Por su empeño y tenacidad siempre presentes para que realizara ese sueño, que para mi estaba bien lejano.

A Clara Savón por su ayuda desinteresada, demostrando que las verdaderas amistades son para siempre.

A Maribel por su apoyo, paciencia y sensatez

A Yoandra, que donde quiera que estes, siempre serás la misma amiga

A Damaris, Irene y a todos mis compañeros de la subdirección de Epidemiología con los cuales he compartido muchos momentos felices.

Al Instituto Pedro Kourí que permitió mi formación profesional.

En fin a todos aquellos que me quieren así como soy.

A todos MUCHAS GRACIAS

DEDICATORIA

A mi madre, que hubiese disfrutado mucho de esta alegría

A mis hijos, por existir y por formar parte inseparable de mi vida

A mi nieto que ha sido el obsequio más grande para mí

A mi padre, por estar siempre presente, por conducirme por el camino

correcto, quien ha sido un ejemplo y podrá ver terminada mi obra

ABREVIATURAS

ACC: Academia de Ciencias de Cuba
APS: Atención Primaria de Salud
ARN: Autoridad Regulatoria Nacional
BCG: Bacilo de Calmette y Guérin
BPM: Buenas Prácticas de Manufactura
CDC: Centro de Control de Enfermedades
CECMED: Centro de Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos
CCMSV: Comité Consultivo Mundial sobre Seguridad de las Vacunas (GACVS, por su sigla en inglés).
CH: Ciudad Habana
CIGB: Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología
CMF: Consultorio del Médico de Familia
DNE: Dirección Nacional de Epidemiología
DA: Dosis aplicadas
DD: Dosis distribuídas
EMEA: Agencia Europea de Medicamentos
EPV: Enfermedades prevenibles por vacunas
ESAVIs: Eventos Supuestamente Atribuidos a la Vacunación o Inmunización
EE.UU: Estados Unidos
EUVAX: Vigilancia de las Vacunas de la Unión Europea
FDA: Agencia de Drogas y Alimentos
GTAV: Grupo Técnico Asesor de Vacunas
GT: Guantánamo
Hib: *Haemophilus influenzae tipo b*
IBM: Buró de Medicina Irlanda
IMPACT: Sistema Activo de Monitoreo de las Inmunizaciones
IOM: Instituto de Medicina (EE.UU)
IPK: Instituto Pedro Kourí
ISS: Investigación en Servicios y Sistemas
MINSAP: Ministerio de Salud Pública
MSAEFI: Sistema de Monitorización de Eventos Seguidos a la Inmunización
MPRD: Modelo Primario de Recolección de Datos
OMS: Organización Mundial de la Salud
OPS: Organización Panamericana de la Salud
PAI: Programa Ampliado de Inmunización
PAF: Parálisis Aguda Flácida
PNI: Programa Nacional de Inmunización
PPAV: Parálisis poliomiéltica asociada con la vacunación
SNS: Sistema Nacional de Salud
SMSR: Servicio Médico Social Rural
SVEAV: Sistema de Vigilancia de Eventos Adversos a la Vacunación
UATS: Unidad de Análisis y Tendencia en Salud
UNICEF: Fondo de Naciones Unidas para la Infancia
VAERS: Sistema de Reporte de Eventos Adversos a la Vacunación (EE.UU)
Vacuna BCG: Bacilo de Calmette y Guérin
Vacuna HB: Vacuna contra la Hepatitis B

ABREVIATURAS

Vacuna DPTe-Hib-HB : Vacuna pentavalente, contra difteria, tosferina (células enteras), tétanos , *Haemophilus influenzae tipo b*, hepatitis B.

Vacuna AM-BC: vacuna contra el meningococo B y C

Vacuna PRS. Vacuna contra parotiditis, rubéola y sarampión.

Vacuna DPTa: Vacuna contra difteria, tosferina (acelular), tétanos

Vacuna DPTe: Vacuna contra difteria, tosferina (células enteras), tétanos

Vacuna DT. Vacuna contra difteria y tétanos

Vacuna Hib: Vacuna contra el *Haemophilus influenzae tipo b*

Vacuna AT: Vacuna Antitifoídica

Vacuna TT: Vacuna Toxoide Tetánico

Vacuna OPV: Vacuna oral contra la poliomielitis

Vacuna Pandemrix: Vacuna antipandémica contra la influenza A (H1N1)

VPP: Valor Predictivo Positivo

SÍNTESIS

Por ser la vigilancia de los eventos adversos a la vacunación parte integrante de los programas de vacunación, se diseñó una investigación operacional, insertada en el funcionamiento del Programa Nacional de Inmunización de Cuba, que abarcó un horizonte temporal de 12 años (1999-2010) e incluyó un estudio de intervención (consistente en la implementación de un nuevo sistema de vigilancia de eventos adversos a la vacunación) y tres estudios observacionales anidados, para la evaluación de: 1) estructura y principales atributos (2006 y 2009), 2) resultados de la implementación (1999-2008) y 3) utilidad y flexibilidad para la vigilancia activa de nuevas vacunas en tiempo real (Pandemrix, 2010) Se diseñó, implementó y evaluó el sistema de vigilancia de eventos adversos a la vacunación en Cuba, que alcanzó cobertura universal, estandarización de los sistemas de reportes, confiabilidad de la información y contribuye al mejoramiento continuo del Programa Nacional de Inmunización. Se demostró la necesidad de monitorear los atributos del sistema de vigilancia para resolver oportunamente los problemas detectados. Los resultados de la implementación, evidenciaron las bajas tasas de eventos adversos severos asociados con las vacunas. El sistema de vigilancia de eventos adversos a la vacunación fue útil y flexible para desarrollar la vigilancia activa ante la introducción de nuevas vacunas.

TABLA DE CONTENIDOS

I. INTRODUCCIÓN	1
1.1 Introducción.....	1
1.2 Hipótesis	4
1.3 Objetivos de la investigación.....	4
1.4 Novedad científica	5
1.5 Valor metodológico	5
1.6 Valor práctico e introducción de los resultados.....	5
II. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA	6
2.1 Antecedentes históricos de la vacunación en el mundo.....	6
2.2 Progresos en la inmunización versus eventos adversos.....	7
2.3 Clasificación de los ESAVI según gravedad y tasas de frecuencia.....	11
2.4 Desarrollo de la Atención Primaria de Salud (APS) en Cuba e integración del Programa de Inmunización.....	13
2.5 Sistema de vigilancia de eventos adversos en Cuba.....	16
2.6 Experiencias de algunos sistemas de vigilancia de eventos adversos a las vacunas en el mundo	19
2.7 Evaluación de los sistemas de vigilancia.....	22
III. METODOLOGIA GENERAL	29
3.1 Diseño general del estudio.....	29
3.1.1 Contexto	29
3.1.2 Definiciones operacionales.....	30
3.1.3 Investigación de Eventos Supuestamente Atribuidos a la Vacunación o Inmunización (ESAVIs).....	31
3.2 Organización de la investigación.....	32
3.3 Recolección de la información	33

3.4 Consideraciones éticas del estudio	34
3.5 Presentación de los resultados	34
IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	35
4.1 CAPÍTULO 1	35
4.1.1 Diseñar e implementar un sistema de vigilancia de eventos adversos a la inmunización en Cuba	35
4.1.1.1 Descripción del estudio	35
4.1.1.2 Recolección y análisis de la información	36
4.1.1.3 Resultados y discusión	36
4.1.1.3.1 Descripción general del sistema	36
4.2 CAPÍTULO 2	44
4.2.1 Evaluar la estructura y el proceso del sistema de vigilancia de eventos adversos consecutivos a la inmunización en dos provincias del país	44
4.2.1.1 Descripción del estudio	44
4.2.1.2 Selección de las localidades	44
4.2.1.3 Resultados y discusión	54
4.3 CAPÍTULO 3	64
4.3.1 Describir los principales resultados de la implementación del sistema de vigilancia de eventos adversos a la vacunación.	64
4.3.1.1 Descripción del estudio	64
4.3.1.2 Análisis y recolección de la información	65
4.3.1.3 Resultados y discusión	65
4.4 CAPITULO 4	77
4.4.1 Explorar la utilidad y flexibilidad del sistema ante la introducción de nuevas vacunas para la vigilancia activa en tiempo real.	77
4.4.1.1 Descripción del estudio	77
4.4.1.2 Recogida y análisis de la información	79
4.4.1.3 Resultados y discusión	80
V. DISCUSION GENERAL	86
VI. CONCLUSIONES	90

VII. RECOMENDACIONES	91
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	92
PRODUCCIÓN CIENTÍFICA DEL AUTOR SOBRE EL TEMA DE LA TESIS	110
PRESENTACIÓN EN EVENTOS CIENTÍFICOS	112
ANEXOS	115

I. INTRODUCCIÓN

1.1 Introducción

El uso de productos biológicos con la finalidad de conferir protección contra las enfermedades infecciosas es antiguo. Las primeras comunicaciones datan del siglo VII, cuando budistas indios ingerían veneno de serpiente con el fin de ser inmune a sus efectos. El pueblo chino desde el siglo X practicaba la variolización, con el objetivo de inocular el virus de la viruela de un enfermo a una persona susceptible (Arevalo *et al.*, 2007).

Edward Jenner, en 1796, en Inglaterra, demuestra que el virus de las lesiones de la viruela bovina, al ser inoculadas en el ser humano producían una lesión similar e inducían inmunidad contra la viruela humana (Henderson y Fenner., 1994; Arevalo *et al.*, 2007).

En la lucha contra las enfermedades infecciosas, la vacunación ha permitido ganar diversas batallas en la erradicación de enfermedades como la viruela y la poliomielitis, así como controlar otras, entre las que figuran el sarampión, la tosferina y el tétanos.

Para finales del siglo XIX, ya existían algunas vacunas de uso en humanos, entre ellas las obtenidas contra la viruela, la rabia, la peste y el cólera (Levine, 1990).

En el siglo XX, se realizan importantes innovaciones en el desarrollo y producción de las mismas. A fines de este siglo, el impulso de la biología molecular y la incorporación de las técnicas de ingeniería genética, constituyen avances indiscutibles (Basch, 1994).

A medida que la vacunación induce inmunidad en el individuo, es posible que se presenten también algunos eventos adversos. La mayoría tienen un carácter leve, en raras ocasiones son eventos más graves y no siempre se conocen los mecanismos de esas reacciones. (WHO, 2000). Ningún producto biológico o farmacéutico alcanza los niveles máximos de seguridad y eficacia (Chen *et al.*, 1998; WHO 2000).

Desde el establecimiento del Programa Ampliado de Inmunización (PAI) en las Américas en 1974, se intensifican las acciones de vacunación que benefician a una proporción muy importante de niños con la aplicación de vacunas incluidas en ese programa. En el desarrollo de estas acciones se han logrado coberturas sin precedente, con lo que se ha logrado evitar miles de muertes y reducir la morbilidad. Los beneficios alcanzados se consideran como uno de los avances más significativos de la atención sanitaria de la población y constituyen el primer gran propósito social (López, 2004). Los compromisos internacionales incluyen, sobre todo el logro y mantenimiento de coberturas elevadas de inmunización en los menores de cinco años y el control eficaz de las enfermedades prevenibles por vacunación (EPV), entre los que se incluyen la erradicación del virus salvaje de la poliomielitis en el mundo y la eliminación del sarampión en el continente (De Cuadros *et al.*, 2000; Whittembury y Ticona, 2009).

Se recomienda que los países dispongan de un sistema de monitoreo orientado a la detección y el manejo de los ESAVIs, pues las vacunas difieren de otros productos farmacéuticos debido a su naturaleza y a la población destinataria de estas, pues se aplican a personas sanas para que continúen sanas. Ello evitaría que se conviertan en una amenaza para el programa de vacunación con la consiguiente pérdida de confianza de la población en los beneficios de las vacunas (CDC, 1996; OPS 2007).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) plantea que todo programa de inmunización debe procurar que las vacunas no supongan riesgos adicionales innecesarios. Sus responsables deben estar preparados para atender cualquier motivo de preocupación de la población en torno a la inocuidad de la inmunización (WHO, 1997; OPS, 2007).

Por tanto, la vacunación segura es un componente prioritario y debe garantizar la utilización de productos farmacéuticos de calidad, su transportación y el almacenamiento de los mismos a las temperaturas adecuadas, así como la aplicación de prácticas de inyección seguras, la vigilancia de los eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización (ESAVIs) y el fortalecimiento de los vínculos con los medios de comunicación, para brindar mensajes claros a la población (OPS/OMS, 2010).

Cuando la incidencia de las enfermedades prevenibles por vacunas se reduce asociada con el incremento de las coberturas vacunales, se le presta mayor importancia a los eventos adversos que aparezcan después de su administración. Esto podría repercutir en la detención de un programa de vacunación.

Cuba inicia el Programa Nacional de Inmunización (PNI) en 1962; 12 años antes que el PAI se estableciera en la región de las Américas y constituye el primer país en eliminar en cuatro meses la poliomielitis. Posteriormente vendrían otros logros relevantes en la eliminación de algunas enfermedades inmunoprevenibles (Heymann, 2005), considerado el más amplio programa de vacunación en el mundo (Franco *et al.*, 2007).

Teniendo en cuenta lo anteriormente expuesto, se plantean las siguientes preguntas de investigación:

¿Cómo podrá insertarse la vigilancia de eventos adversos a la vacunación en la dinámica del PNI en Cuba?

¿Cuáles serán los resultados de la evaluación de la estructura y el proceso del sistema de vigilancia de eventos adversos a la vacunación?

¿Cuáles serán los principales resultados de la implementación del sistema de vigilancia de eventos adversos a la vacunación?

¿Se considerará útil y flexible el sistema ante la introducción de nuevas vacunas para la vigilancia activa en tiempo real?

1.2 Hipótesis

La implementación de un sistema de vigilancia de eventos adversos a la vacunación en la dinámica del Programa Nacional de Inmunización de Cuba, permitirá el monitoreo continuo de los indicadores, la evaluación de los resultados y la toma oportuna de decisiones.

1.3 Objetivos de la investigación

1. Diseñar e implementar un sistema de vigilancia de eventos adversos a la vacunación en Cuba.

2. Evaluar la estructura y el proceso del sistema de vigilancia de eventos adversos consecutivos a la inmunización en dos provincias del país.

3. Describir los principales resultados de la implementación del sistema de vigilancia de eventos adversos a la vacunación.

4. Explorar la utilidad y flexibilidad del sistema ante la introducción de nuevas vacunas para la vigilancia activa en tiempo real.

1.4 Novedad científica

- Por primera vez en Cuba, se diseña, implementa y evalúa un sistema de vigilancia, que aporta información sistemática y en tiempo real de los eventos adversos a las vacunas.

1.5 Valor metodológico

- El sistema de vigilancia de eventos adversos a la vacunación representa una metodología de trabajo, que confiere los elementos exigidos por el Programa Ampliado de Inmunizaciones de la Organización Panamericana de la Salud.
- Constituye una propuesta metodológica para la enseñanza de posgrado, así como para el diseño, la implementación y evaluación de las intervenciones de salud

1.6 Valor práctico e introducción de los resultados

- Permite realizar el análisis oportuno de los eventos adversos consecutivos a la inmunización.
- Los resultados de la vigilancia de eventos adversos contribuyen a que los decisores del Programa Nacional de Inmunización tomen medidas y acciones de control inmediatas para minimizar los riesgos.
- Tiene una cobertura universal, la capacidad de ser flexible y comportarse como un sistema de vigilancia activo para la vigilancia en tiempo real a partir de la introducción de nuevas vacunas.
- La información y el análisis que se recoge a partir de la vigilancia de los eventos adversos permite la discusión con las autoridades competentes.

II. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

2.1 Antecedentes históricos de la vacunación en el mundo

Corresponde al médico británico Edward Jenner, el honor de haber sido el primer científico en el mundo en descubrir la vacuna contra la viruela, que diezmo poblaciones enteras. A partir de ese gran descubrimiento, se comienza el desarrollo de otras vacunas que evitarían muertes e incapacidades. Es el mismo Jenner, en 1796, quien detecta los primeros eventos adversos a la vacuna antivariólica pocos días después de su aplicación (Escobar *et al.*, 1992; Plotkin, 2002). En esa época, el proceso de producción de las vacunas comienza a generar problemas, pues los métodos estandarizados para comprobar la pureza de las semillas bacterianas utilizadas, y el grado de atenuación no eran suficientes, dado que su elaboración y control se comportaban como puros procesos artesanales. Al no siempre existir pruebas estrictas de esterilidad y tampoco realizarse las pruebas de potencia en animales, la mayoría de las veces, el producto se aplicaba directamente en humanos y solo se vigilaba la aparición temprana de eventos adversos.

Estas fallas de precaución originan graves accidentes en el mundo; entre los mismos se mencionan a continuación tres ejemplos elocuentes.

- Uno de los primeros ocurre en la India, cuando en 1902 una vacuna contra la peste bubónica se contamina con *Clostridium tetani*, provocando la muerte de 19 personas por tétanos (Escobar *et al.*, 1992).

- En 1930, en la ciudad de Lubeck, Alemania, fallecen 75 lactantes después de vacunarse con BCG, el cual contenía una cepa de *Mycobacterium tuberculosis* (Escobar *et al* 1992).

- En 1955, los laboratorios Cutter de Estados Unidos cometen errores en la producción de un lote de polio sometida a una insuficiente inactivación. Su aplicación provoca casos y muertes por poliomielitis (Escobar *et al.*, 1992).

Para evitar estos desastres, en Inglaterra se establecen las regulaciones de las sustancias terapéuticas con la intención de controlar la pureza, potencialidad y calidad de las sustancias inmunobiológicas (Escobar *et al.*, 1992).

Un paso fundamental para disminuir al máximo los riesgos de eventos adversos consecutivos a la inmunización, es el establecimiento de los estudios de campo de las vacunas que contemplan entre sus requisitos la realización de estudios previos en voluntarios para demostrar que la preparación no es tóxica y que produce pocas reacciones a corto o largo plazo. En los momentos actuales la OMS establece requisitos muy rigurosos para la elaboración de las vacunas, recogidos en el Manual de Buenas Prácticas de Fabricación, lo que contribuye a una notable disminución de los eventos adversos posvacunales (Escobar *et al.*, 1992; WHO, 1997).

2.2 Progresos en la inmunización versus eventos adversos

A los síntomas clínicos que aparecen después de la administración de algunas vacunas, se le conoce como ``*eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización*`` (ESAVI) y es la terminología utilizada en la región de las Américas (Severini *et al.*, 2005; Oliveira *et al.*, 2007; Pickering *et al.*, 2009).

Los beneficios de la inmunización contribuyen extraordinariamente a la disminución de las enfermedades transmisibles o prevenibles por vacunas y se consideran uno de los grandes logros de la salud pública en el mundo (Hinman, 1988; CDC, 1996; OPS, 2002; Ehreth, 2003; Hernández, 2005; Vargas, 2006; Iskander *et al* 2008., Morice *et al* 2008., Whitembury y Ticona., 2009). La vacunación se considera la acción de salud con el mejor balance costo-beneficio que contribuye al aumento de la esperanza de vida y el tiempo dedicado a las actividades productivas, y consecuentemente a la reducción de la pobreza (OMS, 2010a; Ochoa, 2005). El verdadero potencial de las vacunas no se reconoce hasta 1977, cuando se logra erradicar la viruela en el mundo (OPS, 2002; Abarca, 2007). Las vacunas se crean para prevenir enfermedades y se aplican, por lo general, a las personas sanas, fundamentalmente en la población infantil.

Las vacunas difieren de los medicamentos, por su naturaleza biológica, se desarrollan para prevenir enfermedades y se aplican, por lo general a personas sanas, por tanto su fabricación, control y reglamentación exigen conocimientos y procedimientos especiales. Su distribución y comercialización se realiza a través de los programas de vacunación con estructuras sanitarias bien organizadas y además genera una vigilancia posterior a la vacunación que permite la entrega de información sobre los eventos no pesquisados en los ensayos clínicos (Chen, 1999; OPS, 2007).

Asegurar que las vacunas sean seguras, eficaces y de calidad es un elemento decisivo para su desarrollo y distribución. El aseguramiento comienza con las primeras fases de la vacuna, casi siempre en el laboratorio, donde sus componentes se someten a ensayos para determinar aspectos como la pureza y la potencia. A continuación se inicia el ensayo clínico de la inocuidad y la eficacia en los seres humanos y, después de su autorización,

los lotes de vacunas se someten a ensayos poscomercialización para verificar la uniformidad del proceso de producción y se realizan actividades de vigilancia, para detectar todo incidente adverso que pudiera relacionarse con la vacuna (OMS, 2010a) y prevenir las inquietudes y preocupaciones de la población (OPS, 2002; Inostroza, 2008). En síntesis, se puede expresar que la seguridad de una vacuna se estudia a lo largo de su desarrollo y la mayor información de la seguridad se obtendrá luego de su aplicación a un gran número de personas. A pesar de esto, hasta los ensayos verdaderamente más extensos que incluyen hasta más de 70 000 participantes, no han sido capaces de detectar eventos infrecuentes; por tanto las consideraciones de seguridad de las vacunas deben evaluarse con rigor científico; pero las decisiones políticas deben tomar en consideración los beneficios y los riesgos documentados (Vesikari *et al.*, 2006; Ruiz –Palacios *et al.*, 2006; Iskander *et al.*, 2008).

Las vacunas ahora son más seguras que hace 40 años, aunque no están exentas de presentar riesgos en el ser humano, siendo la gran mayoría de estos eventos leves y transitorios y generalmente tienen una relación temporal, pero en muchos de los casos no son causados por la vacuna, sino que se corresponden con una coincidencia o un error de su administración (OPS, 2002).

A pesar de los importantes avances obtenidos en el control de las enfermedades infecciosas mediante la inmunización, la aplicación de vacunas no está libre de polémicas, ya que al disminuir la frecuencia de las enfermedades, adquieren mayor importancia los eventos adversos que pueden aparecer después de la aplicación de las vacunas, lo que trae como consecuencia las dudas sobre ellas entre el público. Un estudio británico realizado en 1999 donde se vincula la vacuna combinada contra la parotiditis, la rubéola y el sarampión con el

autismo fue objeto de una gran difusión entre la población; muchos padres dejan de vacunar a sus hijos, con el resultado negativo de que al cabo de 10 años aparecen casos de sarampión y muertes relacionadas (Wakefield, 1999). Países como Austria, Israel, Italia, Suiza, y Estados Unidos notifican también brotes de esta enfermedad. Después de varios estudios se comprueba la no existencia de autismo después de la inmunización, aunque hubo que lamentar nuevos casos y muertes por sarampión (Scanlon, 2002; De Stefano, 2007; Morice *et al.*, 2008; Combes, 2009).

El PAI de la OMS recomienda desde 1991 que en todos los programas nacionales de vacunación se implemente un sistema de vigilancia de los eventos adversos tras la vacunación (WHO/EPI, 1991; Magdzik, 1992).

El Comité Consultivo Mundial sobre Seguridad de las Vacunas (CCMSV) de la OMS revisa, recopila y publica con regularidad informaciones referentes a la seguridad de las vacunas para ofrecer valoraciones científicas rápidas y fiables (Chen, 1999; Duclos, 2002; Halsey, 2002; Folb *et al.*, 2004; Kroger *et al.*, 2006; Iskander *et al.*, 2008). La evaluación de la seguridad de las vacunas posterior a la aprobación o etapa de poscomercialización (fase IV de los ensayos clínicos) es fundamental porque las reacciones infrecuentes o raras no son capaces de detectarse en las etapas previas a la aprobación de las vacunas (Vesikari *et al.*, 2006; Ruiz- Palacios *et al.*, 2006).

Los programas de inmunización son los responsables de responder a cualquier preocupación pública relacionada con las vacunas, brindando a los trabajadores de la salud la información más actualizada sobre las prácticas seguras de la vacunación. Por tanto, la vacunación segura es un componente prioritario y debe garantizar la utilización de vacunas de calidad, el transporte y el almacenamiento de las mismas a las

temperaturas adecuadas, la aplicación de prácticas de inyección seguras, vigilar los posibles eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización y además, fortalecer los vínculos con los medios de comunicación para brindar mensajes claros a la población (OPS/OMS, 2010).

2.3 Clasificación de los ESAVI según gravedad y tasas de frecuencia

Las tasas de eventos adversos correspondientes a una determinada vacuna pueden variar según la forma de medirse. En algunas ocasiones las tasas se basan en investigaciones específicas, otras en estudios con diseños diferentes. Ante la incertidumbre sobre cuál es el estudio más confiable, la autora decide mostrar en las siguientes tablas, las tasas actuales y más utilizadas como referencia en la literatura internacional (OPS 2007a). Se necesita tener en cuenta que la frecuencia de una reacción puede registrar un aumento aparente en ciertas situaciones, por ejemplo, durante las campañas masivas de vacunación.

Tabla 1. Tasas de eventos leves atribuibles a la vacunación.

Vacuna	Reacción local (dolor, tumefacción, enrojecimiento)	Fiebre	Irritabilidad, malestar y síntomas no específicos
<i>Haemophilus influenzae</i> tipo b (Hib)	De 5% a 15%	De 2% a 10%	Inusual
Hepatitis B	Hasta 30% en adultos y hasta 5% en niños	De 1% a 6%	Poco frecuente
Antisarampionosa/SRP	Hasta 10% ^a	Hasta 5%	Hasta 5%
Antipoliomielítica oral (VPO)	Ninguna	Menos de 1%	Menos de 1% ^b
Tétanos toxoide/Toxoide diftérico pediátrico (TT/TD)	Hasta 10% ^c	Hasta 10%	Hasta 25%
Difteria, tos ferina, tétanos (DPT) ^d	Hasta 50%	Hasta 50%	Hasta 60%
Bacilo Calmette-Guérin (BCG) ^e	Común ^f	–	–

Fuente: OPS 2007a

- a) Exantema leve durante 2 ó 3 días.
- b) Diarrea, cefalea y dolores musculares.
- c) Es probable que las tasas de eventos locales aumenten con las dosis de refuerzo, desde 50% a 85%.
- d) Para la vacuna de células enteras contra la tos ferina. Las tasas para la vacuna acelular son más bajas.
- e) La reactogenicidad local de una vacuna a otra varía en función de la cepa y el número de bacilos viables.
- f) El episodio consiste en la aparición de un nódulo, ulceración y cicatriz.

Nota: Las tasas correspondientes a la administración de las vacunas serán más bajas, puesto que estos síntomas se presentan normalmente en la niñez, al margen de las vacunas.

Tabla 2. Tiempo transcurrido entre la vacunación y el inicio del evento y tasas de eventos graves atribuibles a la vacunación

Vacuna	Evento	Tiempo que tarda en aparecer	Tasas por 1 000 000 de dosis
BCG	Linfadenitis supurativa	2 a 6 meses	100 a 1000
	Osteítis por BCG ("becegeítis")	1 a 12 meses	1 a 700
Hib	Ninguna conocida	–	–
Hepatitis B	Anafilaxia	0 a 1 hora	1 a 2
	Síndrome de Guillain-Barré (vacuna derivada de plasma)	0 a 6 semanas	5
Antisarampionosa /SRP ^a	Meningitis aséptica	18 a 34 horas	0,002 - 1160 dependiendo de la dosis
	Convulsiones febriles	5 a 12 días	333
	Trombocitopenia	15 a 35 días	33
	Anafilaxia	0 a 1 hora	1 a 50
Antipoliomielítica oral (VPO)	Poliomielitis paralítica asociada con la vacuna (PPAV)	4 a 40 días	Menos de 1 ^b
TT/Td	Neuritis del plexo braquial	2 a 28 días	5 a 10
	Anafilaxia	0 a 1 hora	1 a 6
	Absceso estéril	1 a 6 semanas	6 a 10
DPT	Llanto persistente que dura más de 3 horas	0 a 24 horas	1000 a 60 000
	Convulsiones febriles	0 a 2 días	570 ^a
	Episodio de hipotonía e hiporreactividad (EHH)	0 a 24 horas	570
	Anafilaxia	0 a 1 hora	20
	Encefalopatía	0 a 3 días	0 a 1
Fiebre amarilla	Encefalitis consecutiva a la vacunación	7 a 21 días	500 a 4000 en menores de 6 meses
	Reacción alérgica/anafilaxia	0 a 1 hora	5 a 20 ^d

Fuente: OPS 2007a

- a) No hay reacciones (excepto la anafilaxia) cuando hay inmunidad (~90% de los que reciben una segunda dosis). Las convulsiones febriles son raras en niños mayores de 6 años.
- b) El riesgo de poliomielitis paralítica asociada a la vacunación (PPAV) es más alto para la primera dosis (1 por 1 400 000-3 400 000 dosis) que para las posteriores y los contactos, 1 por 5 900 000 - 13 030 000 y 1 por 6 700 000 dosis, respectivamente.
- c) Las convulsiones son principalmente de origen febril; la tasa depende de los antecedentes personales y familiares y de la edad, con un riesgo más bajo en los lactantes menores de 4 meses.
- d) Los casos aislados sin denominador dificultan la evaluación de la tasa en niños mayores y adultos, pero son muy raros (menos de 1 caso por 8 000 000 de dosis).

2.4 Desarrollo de la Atención Primaria de Salud (APS) en Cuba e integración del Programa de Inmunización

La característica principal de la salud pública cubana a partir de 1959 se encamina a fortalecer la voluntad política de transformar la situación encontrada y acabar con todo lo que atentara contra la salud de la población. El desarrollo de la formación de recursos humanos, el desarrollo de la estadística y la planificación como instrumento básico de trabajo, constituyen pilares básicos para direccionar la medicina en este país. En agosto de 1960, por Ley del Gobierno Revolucionario se designa al Ministerio de Salud Pública (Minsap) como el organismo rector de la salud en el país y se crea además, el Servicio Médico Social Rural (SMSR) que da la posibilidad de ubicar a los médicos y las enfermeras en los sitios más intrincados para brindar una atención médica a la población cubana (Cuba, 1959; MINSAP, 1959; Cuba 1960).

En 1961, la creación del Sistema Nacional de Salud (SNS) constituye el resultado más trascendente en la política de la revolución. Este sistema unificado, descentralizado en su gestión, de amplia cobertura global, muy eficaz, económicamente sustentable y abierto a su perfeccionamiento constante, desde 1962, incluye en sus decisiones el

apoyo multisectorial a las campañas de vacunación (Cuba, 1961; Delgado, 1996; Navarro, 1972).

Se considera como una estrategia fundamental el fortalecimiento y desarrollo de la APS, para solucionar los principales problemas de salud de la población.

El Policlínico Integral creado en 1964 comienza a desarrollar acciones de promoción, prevención de las enfermedades infecciosas, así como la asistencia a los enfermos, los lesionados y la rehabilitación, sintetizada en una sola institución más cercana a la población. Esta concepción evoluciona y en 1974 se le introducen modificaciones donde se define un nuevo modelo que se denominó Policlínico Comunitario con diferentes especialidades médicas para mejorar la atención a la población. Al continuar el desarrollo de los servicios, prevalece como principio básico la integralidad de las acciones y conduce a la formación de un nuevo especialista: el Médico de Familia, definido por su principal patrocinador, nuestro líder Fidel Castro, como "guardián de la salud" para trabajar en la promoción y prevención de las enfermedades (Torre, 2005).

Prevalece como principio la integralidad de las acciones y la formación de un nuevo especialista en Medicina General Integral, de modo que se destaca en el desarrollo, la promoción de salud y la prevención de enfermedades.

Desde su creación, las actividades del PNI en 1962, se integran a la APS, y se comienza con la primera campaña de vacunación contra la poliomielitis, la difteria, el tétanos y la tosferina, además se protege contra las formas graves de meningitis tuberculosa y la vacunación con el toxoide tetánico a la mujer embarazada (González *et al.*, 2009). Así queda conformado el primer esquema de vacunación en Cuba, mediante actividades programadas. Con ello se inicia un proceso sistemático, la ampliación y el

perfeccionamiento que hace posible alcanzar logros y mantener su plena vitalidad. Desde sus inicios hasta los momentos actuales este programa se sustenta en cuatro principios básicos (MINSAP, 1997; González *et al.*, 2009):

- Las actividades de vacunación están dirigidas a toda la población cubana.
- Integrado a la APS.
- Con activa participación comunitaria.
- Totalmente gratuito

Desde hace varios años, todos los niños cubanos, sin excepción, cuentan con una protección asegurada contra 13 enfermedades, antes potencialmente letales o discapacitantes y actualmente, con el desarrollo biotecnológico alcanzado en Cuba, ocho de los preparados vacunales son de producción nacional. (excepto la vacuna BCG (contra las formas graves de tuberculosis), vacuna PRS (contra la parotiditis, rubéola y sarampión) y la vacuna OPV (vacuna oral contra la poliomielitis)

Tabla 3. Esquema vigente de vacunación infantil en Cuba

Edad de aplicación	Vacunas										OPV	
	BCG	HB	DTPe +Hib +HB	AM-BC	PRS	DTPe	Hib	DT	TA	TT		
Al nacer	x	x										Solo se aplica 2 veces al año en la modalidad de campaña (febrero y abril)
2 meses			x									
3 meses				x								Febrero: niños desde 1 mes, hasta 2 años, 11 meses y 29 días de edad.
4 meses			x									
5 meses				x								Abril: segunda dosis para niños desde 1 mes, hasta 2 años, 11 meses y 29 días de edad.
6 meses			x									
12 meses					x							Dosis de reactivación para niños de 9 años de edad.
18 meses						x	x					
6 años					x			x				
10 años									x			
13 años										x		
14 años											x	
16 años									x			

AM-BC: meningococos B y C
 AT: fiebre tifoidea
 BCG: formas graves de tuberculosis
 DT: difteria y tétanos
 DTPe: vacuna triple bacteriana contra difteria, tétanos y pertusis
 DTPe+HB+Hib: vacuna pentavalente contra difteria, tétanos, pertusis, hepatitis B y Haemophilus influenzae tipo b
 HB: hepatitis B
 Hib: Haemophilus influenzae tipo B
 OPV: vacuna oral contra la poliomielitis
 PRS: parotiditis, rubeola y sarampión
 TT: toxoide tetánico

Fuente: adaptado de: Reed y Galindo 2007

El notable impacto sobre las enfermedades inmunoprevenibles se manifiesta por la eliminación de cinco enfermedades (poliomielitis, difteria, sarampión, tos ferina y rubéola), la eliminación de dos formas clínicas severas (tétanos neonatal y meningitis tuberculosa), la eliminación de dos complicaciones graves (síndrome de rubéola congénita y meningoencefalitis post parotiditis); otras enfermedades no constituyen un problema de salud como el tétanos, la fiebre tifoidea, la parotiditis y las infecciones por *Haemophilus influenzae* tipo b. La enfermedad meningocócica y la hepatitis B reducen su morbilidad y mortalidad por encima del 95%.

2.5 Sistema de vigilancia de eventos adversos en Cuba

En Cuba existen antecedentes de eventos adversos aislados en las vacunas que acontecían. Se mencionan algunos de ellos; como por ejemplo en el Hospital Héroes de Baire perteneciente a la Isla de la Juventud ingresan 40 pacientes en la sala de infecciosos con un diagnóstico de hepatitis B, después de la aplicación de una vacuna antitifoídica que no cumplía con las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM). Desde 1962 hasta 1999 se notifican 18 casos de parálisis aguda flácida (PAF), diagnosticadas como poliomielitis paralítica asociada a la vacuna (PPAV) oral de la polio (OPV). Un gran paso de avance se logra con el establecimiento del Sistema de Farmacovigilancia (1991), donde se vigilaban más de 400 productos farmacológicos. Este sistema incluye el estudio de los eventos adversos a las vacunas, pero por su enorme universo hace imposible la profundización de un análisis detallado que permitieran hacer una correcta valoración documentada de dichos eventos. En 1992, se presentan más de 70 casos de

abscesos estériles en niños recién nacidos vacunados contra la hepatitis B. A través de la Unidad de Análisis y Tendencia en Salud (UATS) se recopilan un total de 372 eventos adversos durante el período de 1996 a 1997. Se realizan dos estudios retrospectivos para la búsqueda de eventos asociados a la vacuna VA-MENGOC-BC[®]. (vacuna contra la meningococcal meningitis meningocócica de los serogrupos B y C) y a la vacuna contra la hepatitis B, con el propósito de obtener su aval para la comercialización internacional (MINSAP, 1999 comunicación personal Dr. Miguel Angel Galindo Sardiña, Dirección Nacional de Epidemiología sito en 23 y N, diciembre 1998).

La implementación del sistema de vigilancia de eventos adversos a la vacunación, comienza su ejecución y generalización en Cuba a partir de 1999, al contar con un potencial médico capacitado para su realización; y aunque las enfermedades prevenibles por vacunas no constituyen ya un problema de salud en este país, se precisa conocer la real magnitud y trascendencia de los eventos adversos, cumplir un requisito exigido por el Centro Estatal de Control de la Calidad de los Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (Cecmed, la Autoridad Regulatoria Nacional (ARN), apoyar a las industrias productoras de vacunas en los estudios de poscomercialización y de esta forma se contribuye con la seguridad y protección de la familia. El médico de familia representa sin dudas, el principal ejecutor de la vigilancia de los eventos adversos a la vacunación, y su conocimiento sobre el tema es importante, puesto que se trata de un aspecto muy sensible, por el riesgo de crear un efecto negativo y provocar un antagonismo en la comunidad (MINSAP, 1999).

Al contar con el Cecmed, institución que tiene como objetivos establecer la metodología de la investigación, la interrelación y las responsabilidades de esta entidad con vistas a la detección temprana y la respuesta apropiada a los eventos que pueden presentarse después de la vacunación, se cumple una de las funciones básicas establecidas por la OMS con la finalidad de recopilar, y evaluar información sobre la calidad, la efectividad y la seguridad de los medicamentos o vacunas durante su comercialización (CECMED, 2008; OPS, 2007a). Esta institución trabaja en estrecha colaboración con el sistema de vigilancia de los ESAVIs del PNI (MINSAP, 1999).

Se necesita proveer a los productores nacionales, de los datos sobre la seguridad de sus vacunas, lo cual es parte de la garantía de calidad de las producciones para cumplir con las exigencias de las autoridades reguladoras y la elaboración de los informes periódicos actualizados de seguridad vacunal (Reed y Galindo 2007., Evenson, 2007).

La estructura del sistema de salud y su capacidad organizativa permite la compilación de todos los datos desde la atención primaria, pues toda la población se encuentra dispensarizada. Esto facilita el acceso a toda la información y la realización de los análisis necesarios. Como la información se encuentra registrada en los diferentes niveles del sistema de salud, se pueden calcular las tasas con una mayor exactitud.

En la evaluación internacional del PNI realizada por la Organización Panamericana de la Salud (OPS), en diciembre de 2004 se plantea por los evaluadores internacionales que: *“Existe un sistema nacional de vigilancia de Eventos Supuestamente Atribuidos a la Vacunación e Inmunización (ESAVIs) desde 1999, es independiente del programa de vacunas y de la producción de vacunas y es una de las seis funciones básicas de la*

ARN, es universal, sensible, y se realiza desde el consultorio del médico de familia” (OPS/MINSAP 2004a).

2.6 Experiencias de algunos sistemas de vigilancia de eventos adversos a las vacunas en el mundo

Para la vigilancia de los eventos adversos a la vacunación los sistemas se pueden comportar como pasivos o activos. La vigilancia pasiva es espontánea, o sea la información no se busca, se obtiene de los registros establecidos. La vigilancia activa es aquella donde se ejecuta la búsqueda de la información y la vigilancia especializada se realiza a un evento de salud en particular (Abarca, 2007; Berdasquera, 2002; Klaucke *et al.*, 1988).

De forma general los sistemas de vigilancia de eventos adversos a la vacunación en el mundo se comportan como pasivos. En caso de que el programa de vacunación decida realizar una vigilancia más intensiva, la vigilancia es activa.

En Estados Unidos desde 1978 hasta 1990, el Centro de Control de Enfermedades (CDC) condujo el Sistema de Monitorización de Eventos Adversos Seguidos de la Inmunización. Este sistema se reemplaza en 1990 por el Sistema de Reporte de Eventos Adversos a la Vacunación (VAERS), que incluye reportes del sector público y privado. Los reportes pueden efectuarse tanto por los médicos y el personal de salud como por la industria, los pacientes y los padres de los niños (Iskander *et al.*, 2004; Plotkin, 2002; Varricchio *et al.*, 2004).

Canadá implementa un sistema de vigilancia en 1987, a través de un formulario con casilleros a chequear, en el que se incluye la definición de caso, complementado con un sistema de vigilancia activa de las hospitalizaciones por efectos adversos que se

denominó Programa Activo de Monitoreo de las Inmunizaciones a partir de 1990 (Abarca, 2007).

En Inglaterra, la farmacovigilancia se realiza sobre la base de la “*Yellow Card Scheme*” (Esquema de Tarjetas Amarillas, en español) que se diseña para facilitar el reporte de las reacciones adversas a las drogas y vacunas.

En Italia, el sistema de vigilancia se inicia en 1993 y en una revisión publicada en 2005 encuentran 3 023 reportes de 5 386 eventos adversos (Zanoni *et al.*, 2005).

Chile implementa su sistema en 1994 y los reportes se realizan casi siempre por las enfermeras del PAI (Abarca, 2007; Inostroza, 2008).

Brasil inicia su sistema de vigilancia de eventos adversos a nivel nacional en noviembre de 1999 (Ministerio de Saúde, Brasil, 1998 1ra edición; Ministerio de Saúde, Brasil 2da edición 2008).

En Australia se implementa un sistema de vigilancia de eventos adversos entre los años 2002 y 2003; en 2004 se recogen 1 744 reportes, con 9% de eventos adversos graves y nueve muertes, pero sin una relación causal con la vacuna. El evento adverso más frecuente fue la reacción en el sitio de la inyección de la vacuna DTP acelular, mientras que la vacuna con mayor número de reacciones adversas comunicadas fue la antimeningocócica C (Lawrence *et al.*, 2003).

La EUVAX (*Vigilancia de las Vacunas de la Unión Europea, en español*) es uno de los Sistemas Globales de Vigilancia de eventos adversos que existen en el mundo; incluye a la Unión Europea más Suiza y Noruega, lo que permite la comparación de eventos adversos entre los países (Lankinen., *et al* 2004).

La OMS desarrolla una guía para implementar el monitoreo de eventos adversos a las vacunas, que tiene como objetivos la detección de errores programáticos y facilitar la respuesta rápida y la conformación de equipos de evaluación frente a los brotes de eventos adversos graves o las muertes. En 1997, el 14% de los países con un programa ampliado de inmunización tiene implementado este sistema de vigilancia (Inostroza, 2008).

La OMS y la Unicef (Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia) crearon, en 2003, una red de seguridad de vacunas, para obtener información confiable y contar con un comité de evaluación de seguridad (Inostroza, 2008).

Disponer de una definición de casos globalmente aceptadas, constituye uno de los pilares en la estandarización de la seguridad de las vacunas. La OMS en 1997, dicta una guía para los gerentes de los programas de inmunización con definiciones de casos en la vigilancia de los eventos adversos seguidos de la inmunización, y Ball *et al*, en 2002, publican el desarrollo de algunas definiciones de caso, sobre la base y los reportes del VAERS de EE.UU. uno de los pioneros en desarrollar un sistema de vigilancia de eventos adversos a la vacunación en el mundo (Bonhoeffer *et al.*, 2004; Kohl *et al.*, 2007).

En la actualidad existe una organización que trabaja para desarrollar y difundir las definiciones estandarizadas de casos para los eventos adversos asociados con la vacunación, compuestos por experimentados voluntarios internacionales en la seguridad de vacunas, la asistencia de pacientes, los productos farmacéuticos, los asuntos preceptivos, la salud pública y el suministro de vacunas, denominada *Brighton Collaboration*. Esto constituye el primer esfuerzo estructurado para elaborar un

consenso internacional sobre un ‘lenguaje común’ necesario para una comprensión científica y adicional de la seguridad de las vacunas. Actualmente, el empleo de las definiciones de casos de la *Brighton Collaboration* es recomendado por organizaciones clave en la seguridad de las vacunas, entre las que destacan la OMS y el Instituto de Medicina de los EE.UU (IOM), la Agencia de Drogas y Alimentos (FDA) y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA). Ya se dispone de una lista completa que puede descargarse a través de un proceso de registro rápido en <http://www.brightoncollaboration.org/internet/en/index/html>. (Kohl *et al.*, 2007; Iskander *et al.*, 2008; Ruggeberg *et al.*, 2007; OPS, 2010).

2.7 Evaluación de los sistemas de vigilancia

La vigilancia epidemiológica es y ha sido la base para conocer el comportamiento de las enfermedades en la fase previa a la introducción de una vacuna a los programas nacionales, para evaluar la efectividad del programa una vez incorporada la vacuna a los esquemas de rutina, y para monitorear los eventos adversos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización; así como evaluar el impacto de su aplicación (OPS, 2000).

La vigilancia esta sujeta también a un sistema de evaluación con el objetivo de verificar si es eficaz y eficiente (CDC 2001). Es un conjunto de acciones o actividades organizadas y sistemáticas que se realizan para conocer los avances y logros de un programa y detectar los problemas y obstáculos, para hacer las modificaciones y evitar los errores. Como resultado de una evaluación, se puede renovar el programa o discontinuarlo. Esta debe valorar si el sistema desempeña la función para la cual fue

creado, y cumple sus objetivos mediante el análisis de su estructura, proceso y resultados (OPS, 1996; Buehler *et al.*, 2004). También ayuda a mejorar el desarrollo y el uso de los recursos, la planificación general y facilitar el mejor uso de los servicios médicos y sanitarios (Fariñas, 2005).

El objetivo de la evaluación es garantizar servicios apropiados de alta calidad. Por consiguiente ambos tienen que ser una parte integral del diseño, desarrollo y ejecución del sistema de vigilancia. Mientras más integrado esté el sistema de vigilancia tendrá un mayor éxito y una menor probabilidad de que los médicos pierdan su interés en el mismo o que lo encuentren indebidamente molesto.

Es necesario entonces establecer un mecanismo de evaluación de dicho sistema para sus tres componentes fundamentales: *estructura, proceso y resultados*.

Evaluación de la estructura

Para evaluar este aspecto se tendrán en cuenta la organización del sistema, la conformación de sus partes o componentes, su integración, los niveles de que consta y si esa estructura se corresponde con la organización del sistema de salud en ese nivel de atención. De igual forma se evalúan los aspectos relativos a los recursos con que cuenta el sistema, ya sean materiales, humanos o financieros, en términos de cantidad, calidad y costos. (Batista y González, 2002)

Evaluación del proceso

Esta evaluación tendrá en cuenta el funcionamiento a partir del cumplimiento de una serie de atributos (Thacker, 1988; Klaucke *et al.*, 1988; Klaucke, 1994), que se describen a continuación:

-Simplicidad

El sistema deberá reunir las características de sencillez que le permitan una fácil operación, sin que se afecte su eficiencia y el cumplimiento de sus objetivos. La observación del diagrama del flujo de información puede ayudar a valorar la simplicidad o complejidad de un sistema de vigilancia. También se puede valorar respondiendo a los siguientes parámetros: volumen de datos a recoger, tipos de datos necesarios para reunir la información, cantidad de requerimientos y documentación a confeccionar para recoger y transmitir los datos, el número y las características de las fuentes, los métodos y la distancia recorrida en la transmisión de datos, la existencia de aspectos que lo hacen más complejo y afectan la eficiencia del sistema, como: la duplicidad de los datos recogidos, y la recolección de datos que no son utilizados.

-Flexibilidad

Describe la capacidad del sistema para adaptarse a las necesidades cambiantes de la información, de la vigilancia, de las condiciones de operación; permitir la incorporación o exclusión de datos según la transformación de la situación epidemiológica o sanitaria, sin afectar la organización del sistema o el costo de las operaciones. En general este atributo es mejor evaluarlo de manera retrospectiva.

-Aceptabilidad

Refleja la voluntad, la disposición de los individuos y las organizaciones participantes de intervenir y contribuir al funcionamiento del sistema de vigilancia. Se refiere al interés de utilizar el sistema por personas o entidades ajenas a este y se les pide su colaboración o aporte. Por lo tanto, se tendrá en cuenta si los participantes cumplen con las actividades del sistema (envío, recogida, análisis, comunicación), y si su cumplimiento

tiene la calidad requerida para su funcionamiento (rapidez, regularidad y suficiencia de los datos).

-Sensibilidad

Indica la capacidad del sistema para detectar y reportar un determinado problema (una enfermedad, brote, epidemia, entre otros.) Para ello se requiere de una norma, un patrón de "oro" o de certeza, que a veces no existe o no está bien definido. Puede establecerse entonces un patrón de predicción. La medición de la sensibilidad requerirá de: la validación de la información recolectada por el mismo sistema y la recolección de información externa al sistema para determinar la frecuencia de la condición en la comunidad: encuestas de morbilidad, captura-recaptura, entre otros.

De esta forma se evaluará el comportamiento del evento según lo describe el sistema, teniendo en cuenta: la comparación de casos detectados por el sistema con el valor pronóstico establecido, según el comportamiento tradicional del fenómeno; la detección de casos; el número o la proporción de casos no detectados por el nivel correspondiente que se descubren y reportan en otra instancia o territorio; la proporción de casos detectados tardíamente; la identificación del total de casos ocurridos de un evento, en la realidad, detectados por el sistema y cuántos no lo fueron.

-Valor predictivo positivo (VPP)

Proporción de casos o eventos detectados y reportados por el sistema que realmente tienen la condición bajo vigilancia que se atribuye. Se determinará por la relación.

VPP = Casos verdaderamente positivos (confirmados)

Total de casos reportados como positivos (sospechosos)

-Representatividad

Describe de la manera más exacta posible la ocurrencia de un evento de salud en una comunidad, de acuerdo con su distribución en el tiempo, el lugar y la persona. En este último debe reconocerse el comportamiento en cuanto al sexo, la edad, el grupo racial o étnico, así como los grupos con riesgo o exposición a determinado factor. La representatividad puede medirse al comparar los datos obtenidos por el reporte de un problema, con los resultados de una muestra presumiblemente completa o de una muestra aleatoria de la población en riesgo; de fuentes múltiples de datos para comparar (informes de mortalidad con series cronológicas, informes de laboratorio con informes médicos).

-Oportunidad

Refleja la rapidez o la demora en el tiempo que transcurre entre los diferentes pasos del sistema de vigilancia, una vez que ocurre el evento. Puede separarse en:

- a) Primer paso. Detección y notificación por el servicio de salud.
- b) Segundo paso. Confirmación, definición del problema (brote, epidemia, tendencia) y transmisión de la información a los niveles superiores.
- c) Tercer paso. Planteamiento de acciones y medidas de control.

El dinamismo y la rapidez en el uso de la información depende de las características del proceso. En ello es determinante el período de latencia entre la exposición y la aparición de la enfermedad o daño, con el objetivo de desarrollar acciones inmediatas

(enfermedades infecciosas con un corto período de incubación, brotes epidémicos) o para la planificación de un programa a largo plazo (enfermedades crónicas no transmisibles). Para evaluar e identificar las tendencias, los brotes o el efecto de las acciones, se tendrá en cuenta el punto de partida al estimar la oportunidad; así en las enfermedades agudas se toma como referencia el comienzo de los síntomas, mientras que en las crónicas se tomará la fecha del diagnóstico. El creciente empleo de microcomputadoras permite mejorar la recolección y el análisis de datos de vigilancia; al mismo tiempo reducen el tiempo de transmisión de esos datos en ambos sentidos (CDC, 1980; Graitcier y Burton, 1987; Gonzalez *et al.*, 1991).

-Capacidad de autorrespuesta

Indica la capacidad del sistema para generar medidas y actuar sobre los problemas identificados, controlándolos o eliminándolos. En ello es decisivo y además muy útil no sólo la intervención de los servicios de salud y la atención médica, sino la participación de la comunidad (CDC, 1980).

-Integralidad

Está dada por la capacidad del sistema de reconocer y abordar, el papel que desempeñan los aspectos biológicos, psicológicos, sociales, ambientales y de la organización de los servicios médico - sanitarios en los problemas que atentan contra el bienestar de la población. Indica asimismo la capacidad de los participantes para analizar y actuar con un enfoque amplio en la atención al individuo, la familia y la comunidad (CDC, 1980).

Evaluación de los resultados

Los resultados se evaluarán al determinar si el sistema es útil, si contribuye a la prevención y el control de eventos adversos a la salud, si ayuda a comprender mejor las implicaciones de cualquier evento para la salud pública. Un sistema de vigilancia es útil si es capaz de generar información para dar respuestas a los problemas adversos a la salud, que permita desarrollar acciones de control y prevención o a un mejor conocimiento del problema, lo que ocasiona una mejor preparación ante un evento nocivo (Thacker, 1988). La forma más simple para evaluar la utilidad de un sistema es preguntar a los involucrados en la práctica de la salud pública, así como a los otros usuarios.

Otra forma más compleja es mediante la evaluación del impacto de los datos de la vigilancia en las políticas e intervenciones o por medio de su impacto en la ocurrencia de un evento dañino a la salud. Este análisis permite determinar si el sistema responde satisfactoriamente a los objetivos para los que fue concebido y diseñado.

Aún más importante: la evaluación debe valorar si el sistema desempeña una función útil para la Salud Pública y si cumple sus objetivos al analizar tanto los componentes de estructura, del proceso, como los resultados del sistema objeto de vigilancia (Corey, 1988; Donabedian, 1991).

III. METODOLOGIA GENERAL

3.1 Diseño general del estudio

Se diseñó una investigación en servicios y sistemas (ISS), de tipo operacional insertada en el funcionamiento del PNI de Cuba. Este trabajo abarcó un horizonte temporal de 12 años (1999-2010) e incluyó un estudio de intervención (consistente en la implementación de un nuevo sistema de vigilancia de eventos adversos a la vacunación) y tres estudios observacionales anidados, para la evaluación de: 1) su estructura y principales atributos (2006 y 2009), 2) los resultados de la implementación (1999-2008) y 3) la utilidad y flexibilidad del sistema para la vigilancia activa de nuevas vacunas en tiempo real (vacuna contra la influenza

A (H1N1), Pandemrix, 2010)

3.1.1 Contexto

El Programa Nacional de Inmunización se inició en 1962. Tiene una cobertura nacional y en los momentos actuales incluye 10 vacunas para la protección de 13 enfermedades. La eliminación de varias enfermedades como: la poliomielitis, la difteria, el sarampión, la tosferina y la rubéola; la eliminación de dos formas clínicas severas como: el síndrome de rubéola congénita y la meningitis tuberculosa; así como la reducción de la fiebre tifoidea, el tétanos, la parotiditis, las infecciones por *Hib influenzae*, de la enfermedad meningococcica y la hepatitis B, manifiesta el impacto alcanzado por este programa. En 1999 se introduce el sistema de vigilancia de eventos adversos a la vacunación, con un alcance nacional, donde se vigila fundamentalmente la edad

pediátrica, pues la gran mayoría de los reportes de ESAVIs ocurren entre 0 y 16 años de edad, teniendo en cuenta que las coberturas de vacunación en estas edades son superiores al 95 %, como premisa fundamental para evitar la transmisión de enfermedades inmunoprevenibles.

3.1.2 Definiciones operacionales

Eventos Supuestamente Atribuidos a la Vacunación o Inmunización (ESAVIs): Se consideró cualquier accidente médico que ocurrió después de la vacunación, que causó preocupación y puede estar relacionado o no con la aplicación de la vacuna. También se consideró, cualquier caso de muerte que ocurrió en un receptor de vacunas antes de las cuatro semanas de su aplicación y cuya etiología no estuvo bien precisada (OPS, 2007a).

Clasificación según su expresión clínica:

a) Según gravedad:

- Leves: fueron las reacciones ligeras y benignas como consecuencia del proceso de vacunación. Se trataron ambulatoriamente y no dejaron secuelas.
- Moderadas: fueron aquellas manifestaciones clínicas que aún cuando requirieron hospitalización, no pusieron en riesgo la vida del paciente o cuyas secuelas no afectaron la capacidad funcional del individuo.
- Graves o severos: los que pusieron en riesgo la vida, ocasionaron discapacidad, una hospitalización prolongada o la muerte

b) Según frecuencia de aparición:

- Comunes: Son eventos muy frecuentes y entre ellos se mencionan: dolor, enrojecimiento e inflamación en el sitio de inyección y la fiebre.

- Raros: fueron los eventos no esperados y muy poco frecuentes. Se caracterizaron por su remisión espontánea y no causaron problemas posteriores, ni secuelas. (ej. convulsiones, trombocitopenia, hipotonía e hiporreactividad, llanto persistente)

c) Según causa:

- Por errores programáticos: los que ocurrieron por causa de errores en la conservación, el almacenaje, la manipulación, transportación o en la administración de las vacunas.

- Inducidas por las vacunas. Eventos relacionados con las propiedades inherentes a la vacuna como respuesta de la persona que la recibió, generalmente se reportan en individuos susceptibles que se les administró la vacuna por primera vez.

- Coincidentes. Aquellos que ocurrieron aún si la persona no hubiese sido vacunada (por ejemplo una convulsión febril).

- Desconocidas. Se desconoce la causa que produce el evento adverso.

3.1.3 Investigación de Eventos Supuestamente Atribuidos a la Vacunación o Inmunización (ESAVIs).

Se refiere a la investigación realizada a todos los eventos graves o severos, que permitieron concluir que:

- ESAVIs relacionados con la vacunación:

a) Inducido por la vacuna

b) Errores operativos del programa de vacunación

- ESAVIs no relacionados con la vacunación

- ESAVIs no concluyente

- De causa desconocida

3.2 Organización de la investigación

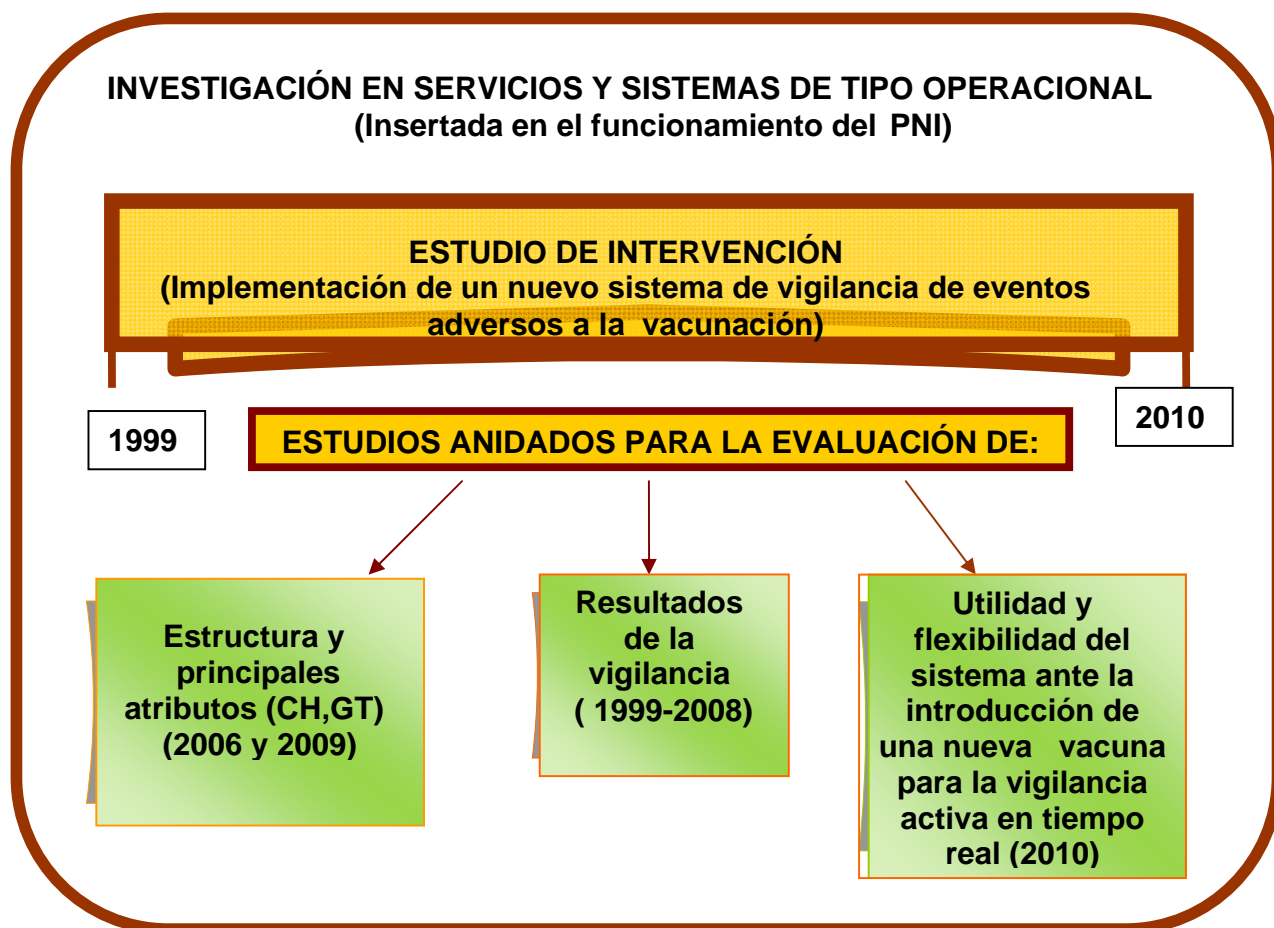


Figura 1. Organización de la investigación.

CH- Ciudad de la Habana, GT- Guantánamo

Para cumplimentar el objetivo 1

Se realizó una intervención en el periodo de 1999-2010, consistente en la introducción en el PNI de un sistema para la vigilancia de eventos adversos consecutivos a la vacunación.

Para cumplimentar el objetivo 2

Se diseñó un estudio observacional para la evaluación de la estructura y proceso del Sistema de Vigilancia. Se llevó a cabo en dos provincias del país (Ciudad de La Habana y Guantánamo) con una diferencia de tres años entre ellos (atendiendo a los criterios de factibilidad y teniendo en cuenta que la mayoría de los ESAVIs severos y fatales ocurrieron en esas dos provincias, en 2006 y 2009, respectivamente).

Para cumplimentar el objetivo 3

Se evaluaron los resultados de implementación de la vigilancia de eventos adversos a la vacunación, en el periodo comprendido entre enero de 1999 y diciembre de 2008.

Para cumplimentar el objetivo 4

Entre el 1ro de abril y el 30 de junio del año 2010 se diseñó un estudio observacional para evaluar la utilidad y flexibilidad del sistema en la vigilancia activa de eventos adversos ante la introducción de la vacuna Pandemrix.

3.3 Recolección de la información

Para la recolección de la información se combinaron técnicas de la investigación cuantitativa (cuestionario estructurado) cualitativa (entrevistas semiestructuradas, y revisión documental). En cada uno de los capítulos de resultado, se precisaron los detalles de los procedimientos de recolección de la información.

Se construyeron criterios, indicadores y estándares sobre la base de un proceso de discusión y consenso de especialistas y expertos en el tema. Se utilizaron técnicas de consenso (cuestionario Delphi) para la evaluación final de los componentes estudiados.

3.4 Consideraciones éticas del estudio

Los protocolos de investigación de cada uno de los estudios se evaluaron por la Comisión Científica y de Ética del IPK y de las provincias involucradas. Se obtuvo el consentimiento informado de cada uno de los participantes en la investigación, quienes fueron debidamente informados sobre los objetivos y la posibilidad de retirarse en el momento que lo consideraran necesario. El consentimiento de todos los profesionales se recogió mediante su firma en los correspondientes anexos 3 y 4.

Todos los datos se custodiaron por el investigador principal y se utilizaron con fines científicos. En ningún caso se permitió su manipulación por un personal ajeno. La divulgación de los resultados se realizó según lo acordado por las partes.

Se estableció un plan de comunicación de los resultados a través de publicaciones científicas, contando con la participación y el consentimiento de los involucrados y de acuerdo con lo establecido en las normas éticas para la investigación.

3.5 Presentación de los resultados

Cada uno de los cuatro capítulos que conforman el cuerpo de los resultados de este documento de tesis, se publicaron como artículos científicos.

Se describió en cada uno de ellos, el diseño del estudio, la recolección y análisis de la información correspondiente, así como los resultados y discusión. Al final se incorporó una sección de discusión general, que recogió los aportes principales de cada investigación.

IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1 CAPÍTULO 1

4.1.1 Diseñar e implementar un sistema de vigilancia de eventos adversos a la inmunización en Cuba

4.1.1.1 Descripción del estudio

Se realizó un estudio de intervención en el periodo de 1999-2010; consistente en la introducción en el PNI de un sistema para la vigilancia de eventos adversos consecutivos a la vacunación.

Se elaboró un protocolo para el diseño del sistema de vigilancia de eventos adversos a las vacunas insertado en el PNI, de manera que se tuvieron en cuenta las metodologías estandarizadas establecidas para el funcionamiento de dicho programa (MINSAP, 1999).

Se confeccionó un sistema de recolección de datos consistente en un Modelo Primario de Recolección de Datos (MPRD) (anexo 1) y se creó una base de datos para el reporte y análisis de los eventos adversos. Previo a su introducción en todo el país, fue validado para su utilización en el nivel primario de atención y se aplicó a los jefes de programa de inmunización de las provincias. Por decisión del Minsap y de la Academia de Ciencias de Cuba (ACC), se consideraron los criterios de expertos del Grupo Técnico Asesor de Vacunas (GTAV), de los centros productores de vacunas y los jefes de inmunización de las diferentes provincias del país. Estos últimos, y los representantes municipales, se capacitaron para el manejo, análisis y envío de la información a la Dirección Nacional de Epidemiología (DNE). También se incluyeron en el

entrenamiento a los médicos de familia, principales ejecutores del sistema y responsabilizados con el llenado del MPRD.

4.1.1.2 Recolección y análisis de la información

Los jefes de programa de cada provincia fueron los responsables de la introducción de la información procedente del MPRD (anexo 1). En la base de datos creada en Microsoft Excel, las actualizaciones de la vigilancia de los eventos adversos a las vacunas, procedentes de las provincias, se enviaron con una frecuencia diaria, por vía electrónica al IPK. En esta entidad se completó el proceso de gestión de la base de datos nacional y se elaboraron los informes periódicos semanales que se enviaron a la DNE y otras instituciones nacionales (involucradas en la producción y evaluación de vacunas).

4.1.1.3 Resultados y discusión

4.1.1.3.1 Descripción general del sistema

El proceso de diseño del sistema de vigilancia de eventos adversos a la vacunación se inició en Cuba en el año 1996. El proceso de implementación comenzó en enero de 1999, insertado en el funcionamiento del PNI, (MINSAP, 1999) alcanzando una cobertura nacional.

El funcionamiento del sistema se organizó en cinco niveles: nivel central (Ministerio de Salud Pública, Dirección Nacional de Epidemiología) nivel provincial (Director Provincial de Salud, vicedirector de Higiene y Epidemiología, jefe del PNI), nivel municipal (director municipal de salud, subdirector de Higiene y Epidemiología, jefe del Programa de Inmunización) nivel de área de salud (director del área de salud, subdirector de Higiene y Epidemiología, jefes de grupos básicos de trabajo del área de salud) y nivel del consultorio del médico de familia (médico y enfermera de la familia).

Para cada uno de ellos, se definieron un conjunto de funciones y responsabilidades (ver anexo 2)

El médico de familia fue el responsable del llenado del MPRD, el cual entregó la información al vicedirector de higiene y epidemiología del área de salud. Del área de salud, se envió al jefe del programa de vacunación del municipio y posteriormente al jefe del programa de vacunación de la provincia (entrega personal). En la provincia se conformó la base de datos, procedentes de los municipios y se envió por vía electrónica con frecuencia diaria al IPK. En esta institución se realizó la gestión de la base de datos, el análisis y la emisión de los resultados, y se envió por vía electrónica con frecuencia semanal a la DNE. Los informes y las tablas resúmenes de de los indicadores de la vigilancia de ESAVIs, se enviaron a los destinos interesados.

La figura 2 representa el flujograma de información del sistema de vigilancia de ESAVIs:

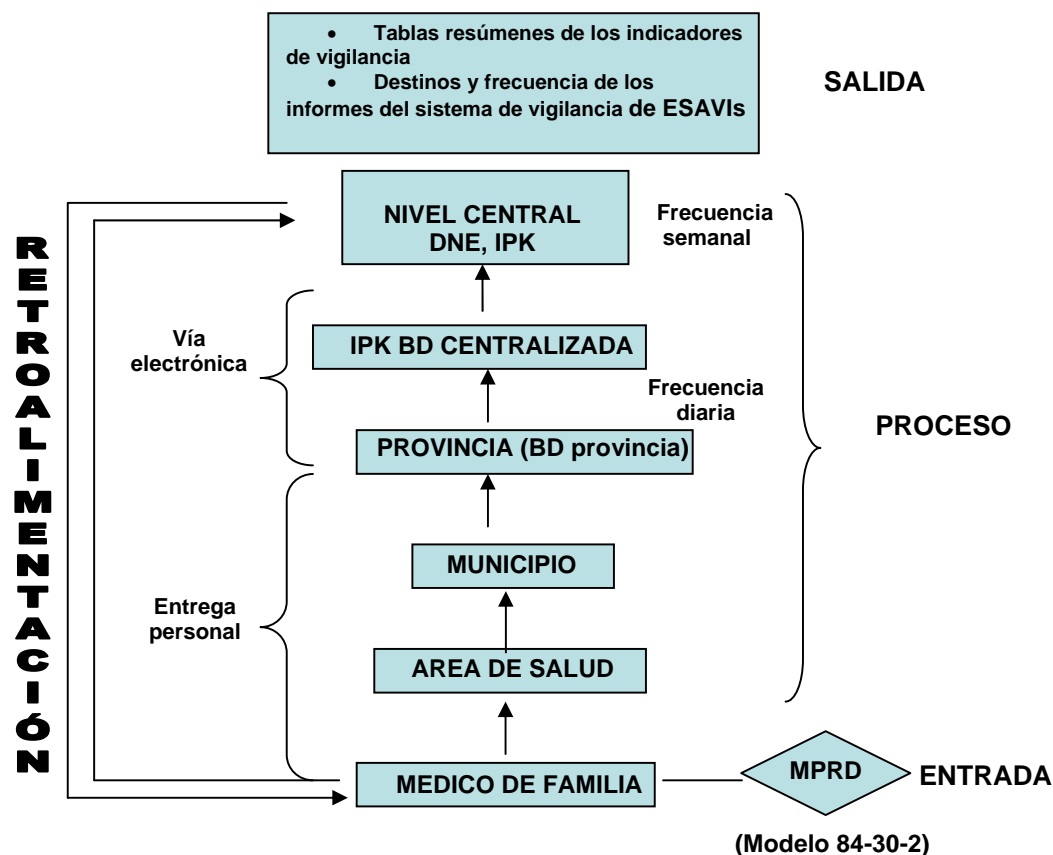


Figura 2: Flujograma del sistema de vigilancia de ESAVIs

El jefe del PNI del Minsap y el responsable de la vigilancia de ESAVIs (adscrito al IPK) fueron los responsables de velar por la calidad, el análisis de la información y cumplimiento de los procedimientos establecidos para la vigilancia de los eventos adversos a la vacunación.

Cuando se introducen nuevas vacunas en el esquema de inmunizaciones, por orientaciones el jefe nacional del programa, esta vigilancia pasa de ser pasiva, a la

búsqueda activa de eventos adversos (también basado en el Nivel Primario de Atención) (MINSAP, 1999).

Se estableció que después de vacunado el receptor de vacunas debía permanecer durante 1 hora en el vacunatorio para la observación y el reporte de eventos adversos inmediatos que con frecuencia son graves como: la anafilaxia.

Al igual que otros sistemas existentes en el mundo, el de Cuba se comporta como un sistema de vigilancia pasivo. Ejemplo de ello se reportan en: EE.UU., Canadá, Chile, Brasil, México, Italia y Australia (Abarca, 2007).

Cuando ocurre un evento grave, se realizan alertas inmediatas, pues la comunicación del mismo y la investigación epidemiológica comienzan en las primeras 24 horas de la notificación. Desde su implementación, comenzó el proceso de recogida de información sobre ESAVIs en todo el país, (basado en el sistema estadístico diseñado y aprobado) Este fluyó desde la APS hasta el nivel central del Minsap. Actualmente se encuentra computarizado para su utilización en todas las provincias y municipios.

Todo esto permitió: captar la información sobre cualquier evento adverso y sus características en cada paciente. Además, la información estuviera disponible y accesible en los diferentes niveles y fluyera con mayor rapidez.

En el caso de una notificación sobre un evento adverso grave, el médico de familia notifica de inmediato por vía telefónica, al subdirector de Higiene y Epidemiología de su policlínico, que es el encargado de enviar la notificación al jefe del programa de vacunación municipal y provincia y este a su vez lo notifica de forma expedita a la Dirección Nacional de Epidemiología, al jefe del programa de vacunación nacional, al Instituto Pedro Kourí y al Cecmed. Esta información debe ocurrir en menos de 24 horas,

para comenzar la investigación epidemiológica, por parte del epidemiólogo del área de salud, el jefe de programa de vacunación municipal y provincial, para confirmar o descartar si el evento está asociado o no con la aplicación de la vacuna.

Países como EE.UU., Brasil y México, tienen establecido su flujograma de información (VAERS, 1990; Ministério da Saúde Brasil, 1998; Secretaria de Salud de México, 2002)

Estos establecen la notificación inmediata de los eventos graves en las primeras 24 horas, luego que se tenga conocimiento del caso a la autoridad inmediata superior, según los canales de información de cada institución (al director del centro de salud más cercano, de ahí al epidemiólogo jurisdiccional, a su vez al epidemiólogo del nivel estatal que informará a la Dirección General de Epidemiología, al Centro Nacional para la Infancia y Adolescencia y al Nivel Central nacional de la institución que se trate.

Las herramientas de que disponía el sistema para su funcionamiento se enumeran a continuación:

- MPRD (anexo1)
- Manual de procedimientos técnicos para la vigilancia de los eventos adversos a la vacunación (MINSAP, 1999).
- Sistema informatizado para la recopilación, el análisis, la disseminación de los resultados a las autoridades competentes, así como la participación en la investigación ante la aparición de cualquier evento grave que se presente en coordinación con el Cecmed (CECMED, 2008).

El Manual de Procedimientos Técnicos (MINSAP, 1999), constituye un instrumento esencial para el perfeccionamiento de esta actividad, así como proporciona a los profesionales, informaciones importantes desde el punto de vista técnico. Varios países

cuentan con su propio manual, entre ellos: Brasil, México, EE.UU. y Colombia (VAERS, 1990; Ministério da Saúde Brasil, 1998; Secretaria de Salud de México, 2002; Instituto Nacional de Salud de Colombia, 2007; Ministério da Saúde Brasil 2da edición, 2008). La información que contienen estos manuales, es valiosa para mejorar el trabajo con relación a la vigilancia de los ESAVIs.

La base de datos creada en Microsoft Excel, queda disponible automáticamente, puede exportarse y analizarse en cualquier programa de análisis estadístico. Permite obtener una información rápida, mediante tablas previamente diseñadas y programadas.

Salidas del sistema:

Las tablas resúmenes de los indicadores de la vigilancia de ESAVIs incluyeron información sobre:

- La incidencia de eventos adversos por provincias. Las dosis aplicadas en cada provincia y la tasa por provincias. Se calculó $\times 100\ 000$ dosis aplicadas.(DA)
- Frecuencia de eventos adversos por municipios.
- Eventos adversos según la vía de administración, calculada $\times 100\ 000$ DA.
- Eventos adversos según el número de DA (primera, segunda, tercera). Se calculó por $100\ 000$ DA.
- Eventos adversos según el lugar de aplicación de las vacunas. Contempló el lugar donde se produjo el evento adverso (por ejemplo en el vacunatorio, policlínico u hospital), las dosis aplicadas según el lugar de aplicación y se calculó por $100\ 000$ DA
- Frecuencia de eventos adversos según los síntomas y signos. Contempló todos los síntomas y signos que se reportaron en el MPRD (anexo1), en el que se notificó más de un síntoma.

- Eventos adversos reportados según la edad. (se realizó según la conveniencia del investigador)
- Eventos adversos según el tipo de vacuna. La tabla contempló todas las vacunas que produjeron eventos adversos, abarcando aquellas que no estaban incluidas dentro del PNI, las dosis aplicadas por cada tipo de vacuna y se calculó por 100 000 DA
- Se reflejaron los eventos adversos graves y los errores operativos del programa, con un breve resumen de lo ocurrido. Se tuvo en cuenta la información solicitada por los productores de vacunas para la evaluación de sus productos.
- Frecuencia de ingresos por tipo de vacunas.

Los destinos y las frecuencias de los informes del Sistema de Vigilancia de ESAVIs se detallan a continuación:

- Informes semanales a la DNE
- Informes trimestrales y anuales al Cecmed (con análisis de los resultados)
- Informes a solicitud del Cecmed, por cualquier sospecha de falla de calidad, de una vacuna (tanto nacional o importada) donde se notificaron los síntomas y signos a esa vacuna en particular
- Informes especiales de seguridad a los centros productores de vacunas (análisis de resultados)
- Informe anual a la OPS.

Uno de los propósitos de los sistemas de vigilancia de eventos adversos a la vacunación es proporcionar a la población el mejor estándar de seguridad. Una actividad importante para implementar este tipo de sistema de vigilancia, es la capacitación del personal

involucrado en cada uno de los niveles. En la experiencia de Cuba, permitió la implementación y el adecuado funcionamiento a todos los niveles.

El sistema de vigilancia de ESAVIs trabajó con las definiciones estandarizadas de casos de acuerdo con las pautas sugeridas por la OMS en 1997 (WHO, 1997). También se tomó en consideración la experiencia y los reportes de la VAERS de EEUU. (Zhou *et al.*, 2003).

4.1.1.3.2 Conclusiones parciales:

Fue posible implementar el sistema de vigilancia de ESAVIs, sobre la estructura ya existente y con la experticia del PNI, para el monitoreo continuo y evaluación del sistema de vigilancia de eventos adversos a la vacunación, que permitan definir acciones que continúen avalando el éxito del PNI.

4.2 CAPÍTULO 2

4.2.1 Evaluar la estructura y el proceso del sistema de vigilancia de eventos adversos consecutivos a la inmunización en dos provincias del país

4.2.1.1 Descripción del estudio

Se diseñó un estudio observacional para la evaluación de la estructura y principales atributos del sistema de vigilancia (proceso). Este se llevó a cabo en Ciudad de La Habana (actual Habana) y Guantánamo, con una diferencia de 3 años entre ellos (2006 y 2009 respectivamente). La metodología utilizada fue la *“Evaluación de la vigilancia en la Atención Primaria de Salud, una propuesta metodológica,”* diseñada por los Drs. Batista Moliner y González Ochoa. Esta se modificó para su aplicación en el estudio, para abordar la dimensión científico-técnica (competencia). (anexos 3 y 4). En el ámbito de la APS, permitió identificar de la forma lo más objetiva posible en qué medida se alcanzó la finalidad de esta actividad y que elementos afectaron su funcionamiento (Batista y González, 2002).

4.2.1.2 Selección de las localidades

Las provincias de Ciudad de La Habana (actual Habana) y Guantánamo, (municipio cabecera de igual nombre) se seleccionaron atendiendo a criterios de factibilidad y considerando que la mayoría de los eventos severos y fatales fueron reportados en estas provincias. Esta decisión fue convenida por las autoridades del Minsap y el jefe del PNI.

Población Objeto de Estudio:

Ciudad de La Habana: Tiene una extensión territorial de 727.4 km² y una densidad poblacional de 3 000 habitantes por km². Sus límites territoriales son: Norte: Estrecho de

La Florida; Sur, Este y Oeste: Provincia Habana. Está dividida en 15 municipios y cuenta con 82 áreas de salud. El alcance del estudio incluyó a los 2 719 médicos y 2 824 enfermeras que laboraban en la APS y a los vicedirectores de Higiene y Epidemiología de las 82 áreas de salud de esta provincia. Tiene 85 vacunatorios.

Guantánamo: El estudio se realizó en el municipio cabecera (de igual nombre) que tiene una extensión territorial de 741.2 Km², con una población de 243 606 habitantes y una densidad poblacional de 328.2 habitantes por Km². Sus límites territoriales son: Norte: provincia Holguín; Sur: Municipio Caimanera; Este: Municipios Yateras y Manuel Támes; Oeste: Municipios del Salvador y Niceto Pérez. Se divide en 15 Consejos Populares, que aglutinan a ocho áreas de salud. El alcance del estudio incluyó a los 208 Médicos y 375 enfermeras que laboraban en la APS en 182 Consultorios del Médico de la Familia (CMF) y los vicedirectores de Higiene y Epidemiología de las ocho áreas del municipio. Tiene nueve vacunatorios.

Evaluación de la estructura:

Se tuvieron en cuenta las variables relacionadas con el sujeto y el objeto de la vigilancia. Con respecto al sujeto: se consideraron los vinculados con la disponibilidad de personal, la formación y la competencia adecuada. También se valoró la disponibilidad de los equipos, los instrumentos y los materiales necesarios para el funcionamiento del sistema. Con respecto al objeto, se evaluaron los aspectos relacionados con la población bajo vigilancia. Se utilizó un cuestionario estructurado, que se completó por los vicedirectores de Higiene y Epidemiología en las áreas de salud (anexo 3)

Si la cobertura de los recursos humanos en el caso de los médicos de familia, fue superior o igual al estándar propuesto (80%), se le otorgaron cuatro puntos. Para la

cobertura de enfermeras (os) de familia y los vicedirectores de Higiene y Epidemiología, tres puntos (a cada uno). De no alcanzarlo se les concedieron cero puntos. El total otorgado para el acápite de recursos humanos fue de de 10 puntos. (tabla 4)

Tabla 4. Cobertura de los recursos humanos:

Criterios	Indicadores	Estándar
Cobertura de médicos de familia	Número de Médicos de familia / Número total de CMF x 100	80%
Cobertura de enfermeros de la familia	Número de Enfermeros de Familia / Número total de CMF x 100	80%
Cobertura de vicedirectores de Higiene y Epidemiología del municipio	Número de Vicedirectores de Higiene y Epidemiología físicos en el municipio/ número total de áreas de Salud x 100	100%

Si la capacitación realizada por el municipio sobre los temas relacionados con los eventos adversos a la vacunación cumplía con el estándar, se le otorgaron cinco puntos *vs.* cero si no lo alcanzaban. La misma puntuación se utilizó a los estándares propuestos para los vicedirectores de higiene y epidemiología. El total otorgado al acápite de capacitación también fue de de 10 puntos. (tabla 5)

Tabla 5. Capacitación de los recursos humanos (en el último año):

Crterios	Indicadores	Estándar
Capacitación a nivel municipal	Municipios con actividades de capacitación realizadas sobre temas de vigilancia en eventos adversos a la vacunación / Número de municipios x 100	≥ 90% Adecuado Menos de 90% Inadecuado
Capacitación de vicedirectores de higiene y epidemiología de áreas de salud	Vicedirectores de higiene y epidemiología de áreas de salud con actividades de capacitación realizadas sobre temas de vigilancia en eventos adversos a la vacunación/ total de vicedirectores de higiene y epidemiología físicos x 100	≥ 90% Adecuado Menos de 90% Inadecuado

Si tenían teléfono las áreas de salud para la comunicación inmediata de eventos adversos a la vacunación, (cumplían con el estándar 100%) se les otorgó tres puntos, v.g. cero si no cumplían. Si tenían en existencia el MPRD para ESAVIs, (cumplían con el estándar 100%), se le otorgaron dos puntos y si no tenían se les dio cero puntos. El total otorgado para los recursos materiales fue de cinco puntos. (tabla 6)

Tabla 6. Cobertura de recursos materiales:

Crterios	Indicadores	Estándar
Teléfono en el área de salud para la comunicación inmediata de eventos adversos	Áreas de salud con teléfonos para la comunicación inmediata de eventos adversos / total de áreas de salud x 100	100% Adecuado Menos de 100% Inadecuado
Vacunatorios con modelaje (MPRD)	Vacunatorios con modelaje en existencia / total de vacunatorios x 100	100% Adecuado Menos de 100% Inadecuado

Para la evaluación de la estructura, los criterios se resumen en la siguiente tabla:

Tabla 7. Evaluación de la estructura.

Crterios	Puntos a obtener
Cobertura de recursos humanos	10
Capacitación de los recursos humanos	10
Cobertura de recursos materiales	5
Total	25

Se consideró:

De 0 – 8 puntos: Estructura mal definida.

De 9– 16 puntos: Estructura con imprecisiones.

De 17 – 25 puntos: Estructura definida.

Evaluación del proceso:

Se tuvo en cuenta su funcionamiento a través del cumplimiento de los atributos: simplicidad, flexibilidad, aceptabilidad, sensibilidad, capacidad de autorrespuesta, integralidad y oportunidad) (Anexo 4)

Definiciones operacionales de cada atributo:

- Simplicidad: capacidad de fácil operación del sistema, para el reporte de eventos adversos a la vacunación, y el cumplimiento de sus objetivos.
- Flexibilidad: describe la capacidad del sistema de adaptarse a las necesidades cambiantes de información, de vigilancia, de las condiciones de notificación y el registro de los eventos adversos diagnosticados.
- Aceptabilidad: está dada por la voluntad, la disposición de los técnicos y profesionales de la salud y las otras organizaciones participantes encargados de la vigilancia de eventos adversos consecutivos a la vacunación de contribuir al funcionamiento del sistema.

- Sensibilidad: indica la capacidad del sistema de detectar y reportar eventos diagnosticados por el personal sanitario competente.
- Capacidad de autorrespuesta: indica la capacidad del sistema para generar medidas y actuar ante la aparición de eventos adversos a la vacunación, con el propósito de controlarlos.
- Integralidad: dada por la capacidad del sistema de reconocer y abordar el papel que desempeñan los aspectos biológicos, psicológicos, sociales y ambientales y de la organización de los servicios médico-sanitarios en el diagnóstico, evaluación, reporte, control y solución de los eventos adversos a la vacunación, permitiendo preservar el bienestar de la población.
- Representatividad: capacidad que tiene el sistema de describir, de la manera más exacta posible, un evento adverso a la vacunación en una comunidad de acuerdo con su distribución en el tiempo, el lugar y la persona.
- Oportunidad: refleja la rapidez o la demora en el tiempo que transcurre entre la aparición, el diagnóstico, la evaluación, el control y reporte de evento adverso a la vacunación, una vez que este ocurrió

Para evaluar el atributo oportunidad, se aplicaron las preguntas 3 y 4 del anexo 6.

Además se analizó la competencia de los recursos humanos para la ejecución del sistema. Se aplicó un cuestionario a los vicedirectores de Higiene y Epidemiología de las áreas de salud, los médicos y los enfermeros de la familia. El análisis de cada una de las preguntas de la guía, se describe en el anexo 5.

Los indicadores y estándares utilizados para la evaluación del cumplimiento de cada uno de los atributos, se muestra en la tabla siguiente (tabla 8)

(Las preguntas se refieren al anexo 4, excepto en las dos preguntas de oportunidad que pertenecen al anexo 6)

Tabla 8. Cumplimiento de los atributos.

CRITERIOS	OBSERVACIONES	INDICADORES	ESTÁNDAR
Simplicidad	Si respondieron correctamente la pregunta 2 del cuestionario.	Total de respuestas correctas /Total de respuestas computadas x 100	* Mayor o igual 70 % (Suficiente) * Menor del 70% (Insuficiente)
Flexibilidad	Si respondieron correctamente la pregunta 3 del cuestionario.	Total de respuestas correctas /Total de respuestas computadas x 100	
Aceptabilidad	Si respondieron correctamente la pregunta 6 del cuestionario.	Total de respuestas correctas /Total de respuestas computadas x 100	
Sensibilidad	Si respondieron correctamente la pregunta 8 del cuestionario.	Total de respuestas correctas /Total de respuestas computadas x 100.	
Capacidad de autorrespuesta	Si respondieron correctamente la pregunta 11 del cuestionario.	Total de respuestas correctas /Total de respuestas computadas x 100.	
Integralidad	Si respondieron correctamente la pregunta 12 del cuestionario.	Total de respuestas correctas /Total de respuestas computadas x 100.	
Oportunidad	Si respondieron correctamente las preguntas 3 y 4 del cuestionario (anexo 6)	Total de respuestas correctas/ total de respuestas computadas x 100	* Mayor o igual al 85% para la pregunta 2 y el 100% para la pregunta 4 (suficiente)

La puntuación general sobre el sistema de acuerdo al cumplimiento de sus atributos se desglosó como sigue en la tabla 9:

Tabla 9. Puntuación general de acuerdo al cumplimiento de los atributos.

Atributos	Puntos a obtener
Simplicidad	3
Flexibilidad	2
Aceptabilidad	3
Sensibilidad	4
Capacidad de autorrespuesta	4
Integralidad	3
Oportunidad	6
Total	25

Para evaluar la competencia, se procedió como se describe en la siguiente tabla: (Las preguntas se refieren al anexo 4)

Tabla 10. Evaluación de la competencia.

Crterios	Observaciones	Indicadores	Estándar
Simplicidad	Si respondieron correctamente la pregunta 1 del cuestionario.	Total de respuestas correctas / Total de respuestas computadas x 100	* Mayor o igual al 70 % (Suficiente) * Menor del 40% (Insuficiente)
Flexibilidad	Si respondieron correctamente la pregunta 4 del cuestionario.	Total de respuestas correctas / Total de respuestas computadas x 100	
Aceptabilidad	Si respondieron correctamente la pregunta 5 el cuestionario.	Total de respuestas correctas / Total de respuestas computadas x 100	
Sensibilidad	Si respondieron correctamente las preguntas 7 y 9 del cuestionario.	Total de respuestas correctas / Total de respuestas computadas x 100	
Representatividad	Si respondieron correctamente la pregunta 10 el cuestionario.	Total de respuestas correctas / Total de respuestas computadas x 100	
Integralidad	Si respondieron correctamente las preguntas 13 y 14 del cuestionario.	Total de respuestas correctas / Total de respuestas computadas x 100	
Oportunidad	Si respondieron correctamente las preguntas 15 y 16 del cuestionario.	Total de respuestas correctas / Total de respuestas computadas x 100	

La puntuación general para la evaluación de la competencia de los recursos humanos

se resume en la tabla 11:

Tabla 11. Puntuación general para la evaluación de la competencia

Atributos	Puntos a obtener
Simplicidad	3
Flexibilidad	3
Aceptabilidad	3
Sensibilidad	3
Representatividad	3
Integralidad	3
Oportunidad	7
Total	25

Tabla 12. Puntuación general para la evaluación del proceso

Criterio	Puntos a obtener
Cumplimiento de atributos	25 puntos
Competencia de recursos humanos	25 puntos
Total	50 puntos

De forma general se consideró:

De 0 – 16 puntos: Funcionamiento deficiente.

De 17 – 34 puntos: Funcionamiento regular.

De 35 – 50 puntos: Buen funcionamiento.

Teniendo en cuenta la evaluación de la estructura y el proceso (anexos 3 y 4), se otorgó una puntuación final a la evaluación del sistema de 75 (máxima evaluación a obtener) (tabla 13)

Tabla 13. Puntuación final a la evaluación del sistema

Componentes	Puntos a obtener
Estructura	25
Proceso	50
Total	75

Se consideró "satisfactoria" la evaluación general del sistema de vigilancia de eventos adversos consecutivos a la vacunación si la suma de la puntuación obtenida para todos los componentes fue igual o superior a 53 puntos. Ello implicó que la estructura se consideró como "Adecuadamente definida" y el proceso como de "Buen funcionamiento".

4.2.1.3 Resultados y discusión

En la Ciudad de La Habana y en Guantánamo, se cumplieron con los indicadores relacionados con la cobertura de recursos humanos para la vigilancia de eventos adversos, obteniendo ambas provincias una puntuación de diez, como se expone en la tabla 14.

Tabla 14. Cobertura de recursos humanos para la vigilancia de adversos. Ciudad de La Habana y Guantánamo. 2006 y 2009.

Criterios	Estándar	Ciudad de La Habana 2006			Guantánamo 2009		
		Indicador	Real	Puntos	Indicador	Real	Puntos
Cobertura de médicos de familia	80%	2719/2568	105%	4	208/182	114%	4
Cobertura de enfermeras(o) de la familia	80%	2824/ 2568	110%	3	375/182	206%	3
Cobertura de vicedirectores de higiene y epidemiología	100%	82/82	100%	3	8/8	100%	3

Estos resultados coincidieron con una evaluación del sistema de vigilancia de la APS en Santiago de Cuba correspondiente año 2002. Sin embargo, no se correspondieron con las realizadas en una evaluación del sistema de farmacovigilancia en la APS en la Ciudad de La Habana durante el año 2004, y de la vigilancia de enfermedades

prevenibles por vacunas en el Municipio Guanabacoa en 2006 (Rodríguez, 2002; Lara, 2004; López *et al.*, 2006).

Ciudad de La Habana incumplió con los estándares de capacitación de los recursos humanos. Guantánamo, cumplió con el estándar establecido de capacitación a nivel municipal, no así para la capacitación de los vicedirectores de Higiene y Epidemiología, cuyos valores del indicador no sobrepasaron el 70%. En esto último, influyó la inestabilidad de los vicedirectores de Higiene y Epidemiología en las áreas de salud durante el año 2009. (tabla 15)

Tabla 15. Cobertura de personal con capacitación para la vigilancia de eventos adversos. Ciudad de La Habana y Guantánamo. 2006 y 2009.

		Ciudad de La Habana 2006			Guantánamo 2009		
Criterios	Estándar	Indicador	Real	Puntos	Indicador	Real	Puntos
Capacitación a nivel municipal	90%	11/15	73%	0	8/8	100%	5
Capacitación de vicedirectores de higiene y epidemiología	90%	71/82	87%	0	5/8	62,5%	0

Similares dificultades, se apreciaron en una evaluación de la vigilancia de la sífilis congénita, realizada en la Ciudad de La Habana en 1996 y en otro estudio, donde se evaluaron las necesidades de aprendizaje entre los médicos de familia que trabajaban en la APS, sobre la vigilancia en salud, en el Policlínico Aleida Fernández, del municipio La Lisa en el año 1995 (Gómez y Fariñas, 1998; Fariñas y Bouza, 1999).

Esto fundamenta la necesidad de realizar una capacitación que propicie el fortalecimiento de los recursos humanos de profesionales a los diferentes niveles y servicios del sistema

de salud (Rodríguez *et al.*, 2006); por lo que en opinión de esta autora se necesita desarrollar un programa de capacitación para todos los involucrados sobre temas relacionados con la vigilancia de los eventos adversos a la vacunación.

Las provincias evaluadas, no contaban con la totalidad de los recursos materiales para la vigilancia de los eventos adversos. (Solo el 67% de los vacunatorios en la Ciudad de La Habana y el 55 % en Guantánamo, tenían en existencia el MPRD, como se describe en la Tabla 16. Esto no afectó la comunicación inmediata de los eventos adversos graves, pero si pudo limitar el número de reportes totales, afectando así los atributos del sistema.

Tabla 16. Cobertura de los recursos materiales para la vigilancia de eventos adversos. Ciudad de La Habana y Guantánamo. 2006 y 2009.

		Ciudad de La Habana 2006			Guantánamo 2009		
Criterios	Estándar	Indicador	Real	Puntos	Indicador	Real	Puntos
Teléfonos en las áreas de salud para la comunicación inmediata	100%	82/82	100%	3	8 /8	100%	3
Vacunatorios con modelaje (MPRD)	100%	57/85	67%	0	5/9	55 %	0

Lo encontrado en esta investigación coincidió con los resultados de otros autores, quienes también describen dificultades con los recursos materiales (Fariñas y Bouza, 1999; Rodríguez, 2002; Lara, 2005; Leal-Matos *et al.*, 2004; López *et al.*, 2006; Arnold, 2011). El Sistema de Salud en Cuba se esfuerza por garantizar la cobertura de dichos recursos; no obstante, se necesita una mayor disponibilidad para lograr que todos los vacunatorios

tengan estos modelos de forma permanente y oportuna para favorecer el funcionamiento del sistema de vigilancia.

De forma general, en Guantánamo, se consideró el sistema con estructura definida.

La estructura en Ciudad de La Habana se consideró con imprecisiones. Otros autores coinciden con este resultado (Lozada, 1997; Rodríguez 2002; López *et al.*, 2006).

Difiere de este resultado, lo descrito en una investigación realizada en Ciudad de La Habana, que la califica de útil (Fariñas y Bouza., 1999).

La APS se encuentra en proceso de perfeccionamiento continuo (Señor, 2005), y es considerada la piedra angular del Sistema Nacional de Salud de Cuba. Los médicos y enfermeras de la familia, organizados en equipos de trabajo, junto a otros profesionales constituyen "los guardianes de la salud de la población", con la premisa de lograr la excelencia en la asistencia médica y contribuir cada vez más al bienestar del pueblo. El programa del médico y la enfermera de la familia agrupa en su diseño, las acciones de promoción y prevención, el diagnóstico temprano y la atención médica, así como la rehabilitación, y los aspectos sociales e higiénico-sanitarios (Feliú y Estrada, 1997).

Ciudad de La Habana no alcanzó los valores que fijan los estándares para los atributos de flexibilidad (64%) y sensibilidad (69%), por lo que se evaluaron de (insuficientes).

Guantánamo no alcanzó el valor que fija el estándar para el atributo de flexibilidad (66%). En cuanto al atributo de oportunidad, una sola de las dos preguntas se respondió correctamente en ambas provincias. (tabla 17)

Tabla 17. Cumplimiento de los atributos para la vigilancia de los eventos adversos. Ciudad de la Habana y Guantánamo. 2006 y 2009.

Criterio	Estándar	Ciudad habana 2006			Guantánamo 2009		
		Indicador (TRC/TR x 100)	Real	Puntos	Indicador (TRC/TR x 100)	Real	Puntos
Simplicidad	≥ 70%	437/579	75 %	3	437/545	80 %	3
Flexibilidad	≥ 70%	372/579	64 %	0	360/545	66 %	0
Aceptabilidad	≥ 70%	511/579	88 %	3	478/545	87 %	3
Sensibilidad	≥ 70%	402/579	69 %	0	501/545	92 %	4
Capacidad de Autorrespuesta	≥ 70%	561/579	97 %	4	514/545	94 %	4
Integralidad	≥ 70%	521/579	90 %	3	472/545	86 %	3
Oportunidad	85%, 100%	198/291 3/3	68%, 100 %	3	8/158, 2/2	5%, 100%	3

TRC= Total de Respuestas Correctas / TR=Total de Respuestas x 100

La flexibilidad, como atributo, muestra deficiencias en su funcionamiento en ambas provincias. Similares resultados se observaron en los trabajos realizados por Rodríguez en 2002 y Lara en 2005.

Un elevado porcentaje de los encuestados refirió la posibilidad de incluir otros eventos para vigilar en el MPRD (anexo1) para el reporte de eventos adversos. Sin embargo, al final de la encuesta se incluyó un acápite que dice: "*otros eventos severos e inusuales que aparezcan sin transcurrir cuatro semanas de la vacunación*", para que en el caso de ocurrencia de otro evento adverso, se pueda agregar sin dejar de considerar ningún evento que aparezca en el transcurso de un mes posterior a la vacunación. El hecho de que no se lea detenidamente la encuesta puede ocasionar que la aparición de un evento adverso quede sin reflejar en la misma y por tanto se deje de notificar. Tal práctica debiera corregirse en los usuarios del sistema para que el mismo pueda ganar en

flexibilidad, teniendo en cuenta la variabilidad de respuestas clínicas (eventos) descritas, que puedan aparecer consecutivas a la vacunación.

La aceptabilidad estuvo afectada en ambas provincias. Les fue difícil identificar adecuadamente a los profesionales participantes directos en la vigilancia, esencialmente en la participación del vicedirector de Higiene y Epidemiología del área de salud en la actividad, como supervisor y evaluador del funcionamiento del sistema. Estos resultados no coincidieron con lo publicado por Molina et al en 2011, que realiza la evaluación de algunos atributos del subsistema de vigilancia de la meningoencefalitis bacteriana en dos hospitales de La Habana, donde la aceptabilidad o voluntad de participación en la vigilancia es bien considerada. (Molina *et al.*, 2011)

Para la Ciudad de La Habana el atributo de “sensibilidad” no funcionó de forma esperada. Para el personal entrevistado le fue difícil identificar los indicadores que tienen la capacidad de detectar eventos adversos en la población susceptible; es decir, no reconocieron que este sistema sirve para demostrar la inocuidad de las vacunas al obtener tasas de eventos adversos generales y específicas por tipo de vacuna y que la frecuencia de eventos adversos por lotes de vacunas puede indicar alguna alteración en la composición de la vacuna o errores en su aplicación. Coincide con este resultado, un estudio sobre la sensibilidad de los sistemas de vigilancia en las infecciones nosocomiales durante el año 2004. (Morales *et al.*, 2004).

Se identificaron insuficiencias en los atributos de aceptabilidad, integralidad y oportunidad en ambas provincias estudiadas. El atributo de aceptabilidad no cumplió el estándar establecido en las dos provincias de estudio con 54 y 65 % respectivamente (tabla 18). El atributo de integralidad se respondió correctamente en una de las dos

preguntas para ambas provincias (89 y 95 %) al igual que el de oportunidad. (86 y 72 % respectivamente) Las dificultades en la competencia relacionadas con el atributo de aceptabilidad estuvieron dadas porque los encuestados refirieron no conocer a los trabajadores que participaban de forma directa en la vigilancia de eventos adversos y en el caso de la integralidad no alcanzaron enumerar cuales eran los participantes de la vigilancia en el área de salud. El atributo de oportunidad se afectó por el desconocimiento de los pasos que se debían tener en cuenta ante la presencia de un evento adverso.

Tabla 18. Competencia de los recursos humanos para la vigilancia de los eventos adversos. Ciudad de La Habana y Guantánamo. 2006 y 2009

Criterios	Estándar	Ciudad de La Habana 2006			Guantánamo 2009		
		Indicador (TRC/TR x 100)	Real	Puntos	Indicador (TRC/TR x 100)	Real	Puntos
Simplicidad	≥ 70%	517/579	89%	3	452/545	82 %	3
Flexibilidad	≥70%	469/579	81%	3	513/545	94 %	3
Aceptabilidad	≥70%	310/579	54%	0	357/545	65 %	0
Sensibilidad	≥70%	460/579	79%	3	516/545	94 %	3
		452/579	78%		322/545	76 %	
Representatividad	≥70%	415/579	72%	3	444/545	81 %	3
Integralidad	≥70%	61/579	11%	1,5	188/545	34 %	1,5
		514/579	89%		520/545	95 %	
Oportunidad	≥70%	393/579	68%	3,5	312/545	57 %	3,5
		500/579	86%		475/545	72 %	

TRC= Total de Respuestas Correctas / TR=Total de Respuestas x 100

Cuando se valoró la competencia, como elemento imprescindible de todo sistema de vigilancia, se tuvo en cuenta la definición que ofrece Urbina y Barazal (2002), vista como la capacidad para desarrollar de forma idónea una actividad o tarea, o como el conjunto de conocimientos y habilidades esenciales que sabe y sabe hacer un profesional. La competencia parece constituir en la actualidad una conceptualización y un modo de operar

en la gestión de los recursos humanos que permite una mejor articulación entre la gestión, el trabajo y la educación (Urbina y Otero, 2003).

Estos resultados, apuntan hacia la presencia de una brecha en el conocimiento de las unidades de análisis acerca del atributo aceptabilidad, donde existe desconocimiento de la participación directa del vicedirector de Higiene y Epidemiología del área de salud en la actividad, como supervisor y evaluador del funcionamiento del sistema.

Ambas provincias evaluadas, para los atributos de integralidad y oportunidad reflejaron contradicción entre lo que expresaron los encuestados como funcionamiento del sistema y lo que conocen de los mismos; existió discordancia entre la percepción de ambos criterios, que por su esencia se complementan. La integralidad se vio afectada al no visualizar al director del área de salud como responsable de la ejecución, supervisión y evaluación del Sistema de Vigilancia. En general un elevado porcentaje de los encuestados, conocía la conducta a seguir de forma acertada ante la presencia de un evento adverso que atribuiría valor a la oportunidad inherente al sistema.

La evaluación del componente proceso para Ciudad de La Habana, coincidió con la realizada por Rodríguez (2002), Delgado *et al.* (2006) y López *et al.* (2006), que la clasifican como funcionamiento regular por no cumplir con los estándares que fueron preestablecidos. Guantánamo fue evaluado como de buen funcionamiento. Similares resultados se obtienen en la evaluación del sistema de vigilancia de eventos adversos a la vacunación en Brasil durante 2002 a 2005 (Monteiro *et al.*, 2011), pero donde solo se evaluó el sistema de vigilancia de eventos adversos con relación a la dimensión proceso. La bibliografía específica relacionada con la evaluación del sistema de vigilancia de eventos adversos a la vacunación es escasa. (tanto a nivel nacional como internacional)

Como se muestra en la tabla 19, la puntuación relacionada con la evaluación de la estructura del sistema de vigilancia. Ciudad de La Habana acumuló 13 puntos, y se clasificó como estructura "con imprecisiones". En Guantánamo (18 puntos), la estructura se consideró "definida".

Para los componentes del proceso, Ciudad de La Habana acumuló una puntuación de 33, evaluándose el funcionamiento de regular. Guantánamo obtuvo una puntuación de 37, evaluándose de buen funcionamiento

Tabla 19. Resumen de la evaluación de la estructura y el proceso en Ciudad de La Habana y Guantánamo.2006 y 2009

Aspectos a Evaluar	Criterio	Puntos a obtener	Puntuación Obtenida	
			Ciudad de la Habana 2006	Guantánamo 2009
Estructura	Cobertura de Recursos Humanos	10	10	10
	Capacitación de Recursos Humanos	10	0	5
	Cobertura de Recursos Materiales	5	3	3
Subtotal		25	13	18
Proceso	Cumplimiento de los atributos	25	16	20
	Competencia sobre los atributos	25	17	17
Subtotal		50	33	37
Total		75	46	55

Conclusiones parciales:

A opinión de esta autora, se debe realizar una minuciosa revisión del sistema, sus componentes, usuarios y condiciones necesarias e indispensables para su ejecución, que traiga como consecuencia el cumplimiento de los propósitos para los cuales fue diseñado, en aras de alcanzar la excelencia en la prestación de los servicios médicos, que constituyen el hito fundamental de la Salud Pública

4.3 CAPÍTULO 3

4.3.1 Describir los principales resultados de la implementación del sistema de vigilancia de eventos adversos a la vacunación.

4.3.1.1 Descripción del estudio

Para evaluar los resultados de implementación de los eventos adversos a la vacunación reportados en el país, se realizó un estudio observacional en el periodo comprendido entre enero de 1999 y diciembre de 2008. Las variables definidas en este estudio, se reflejan en la siguiente tabla:

Tabla 20. Variables del estudio.

Variable	Definición
Años	Todos los años comprendidos en el periodo 1999–2008
Sexo	Femenino/ Masculino
Vía administración	ID-intradérmica, O-oral, IM-intramuscular, SC-subcutánea
Edad (años)	0-5 años, 6- 10 años, 11-16 años
Tipo de vacuna	BCG (contra formas graves de tuberculosis), DPTe (difteria, tosferina y tétanos), OPV (Vacuna oral contra contra poliomielitis) PRS (parotiditis, rubéola y sarampión, AT (fiebre tifoidea) AM-BC (meningococos B y C) DT (difteria y tétanos) TT (tétanos) Hib (<i>Haemophilus influenzae</i> tipo b,) hepatitis B
Síntomas, signos y síndromes reportados por encuestas	Eventos leves y comunes: fiebre de 38, 39 y 40°C, reacciones locales en el sitio de inyección, síntomas generales (vómitos, cefalea, irritabilidad, cianosis, palidez, diarreas, rash, malestar general, náuseas, mareos, escalofríos, somnolencia) Eventos raros y severos: convulsiones febriles, trombocitopenia, encefalopatía, hipotonía hiporresponsiva (episodio de hipotonía e hiporreactividad), llanto persistente, anafilaxia, poliomielitis parálitica asociada con la vacuna Errores operativos del programa: infección, síndrome de shock tóxico, sepsis, infección transmitida por la sangre (hepatitis y VIH), absceso localizado en el sitio de la inyección, reacción local por vacuna congelada, daño al nervio ciático
Clasificación del evento según causa	-Inducidas por la vacuna: (relacionado con los componentes de la vacuna, o por errores operativos del programa) -Coincidental: (aquellos que pueden ocurrir aún si la persona no hubiese sido vacunada) -Desconocida

4.3.1.2 Análisis y recolección de la información

Se analizó la frecuencia de eventos adversos general del país, se calculó la tasa por años de estudio, tasa por provincias, por edad y por tipo de vacuna. Se identificaron los principales síntomas y signos. Además se caracterizaron los eventos adversos y se investigaron y clasificaron los ESAVIs graves o severos. En la evaluación del primer año de implementación del sistema se tuvo en cuenta la tasa por vía de administración y la cuantificación de los ingresos hospitalarios por eventos adversos.

Para el análisis estadístico, se emplearon frecuencias absolutas, frecuencias relativas (porcentajes) y tasas (generales y específicas). Se calcularon porcentajes como medida de resumen para variables cualitativas.

La tasa de eventos adversos se calculó por cien mil (100 000) dosis aplicadas (DA) y por años. Los resultados se organizaron en tablas y gráficos para su análisis.

4.3.1.3 Resultados y discusión

La estructura del sistema de salud de Cuba, que incluye la totalidad de la población incorporada en el nivel primario de atención, facilita la recolección y el análisis exhaustivo de datos confiables (MINSAP, 2009).

En el período de 1999-2008 se aplicaron 45 237 532 dosis de vacunas y se notificaron 26 159 eventos adversos a la vacunación. La tasa global de ESAVIs fue de 57,7 por 100 000 DA. Los años 1999, 2004, 2005 y 2008 registraron valores que superaron la tasa global del estudio. En el año 2003, se registró la menor tasa que fue de 40 por 100,000 DA) (Figura 3)

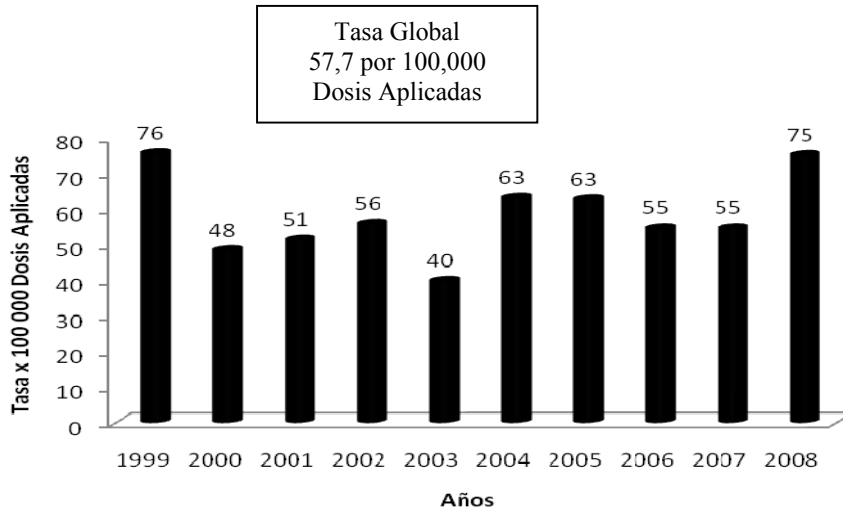


Figura 3. Tasa de reporte de ESAVIs por años, según dosis las aplicadas, Cuba. 1999-2008
Fuente: Sistema de vigilancia ESAVIs. IPK

El utilizar como denominador el número de DA y no por Dosis Distribuidas (DD), como la realiza el sistema de vigilancia de eventos adversos a la vacunación en Estados Unidos, confiere mayor validez a las estimaciones de esta investigación (Braun y Ellenberg, 1997, Zhou *et al.*, 2003). Resultados similares se obtienen tras 10 años (1996-2005) de implementación de un sistema de vigilancia de eventos adversos a la vacunación en Omán (10,8 x 100 000 DA) (Awaidy *et al.*, 2010). Sin embargo, el sistema de vigilancia de ESAVIs de EE.UU, durante el periodo de 1991–2001, realiza notificaciones de 128 717 ESAVIs en 1,9 millar de millones de DD. La tasa total comunicada para las 27 vacunas más frecuentes es de 11,4 notificaciones por 100 000 DD (Zhou *et al.*, 2003). En un trabajo realizado en Brasil durante tres años, se comunican las dosis administradas pero no se informaron las tasas por año de estudio, sino la tasa acumulativa por DA para cada tipo de vacuna, siendo la vacuna BCG la que presenta la tasa más alta por dosis aplicadas en el período de estudio y en segundo lugar la vacuna DPT (Fernandez *et al.*, 2005).

Las tasas por DD son obviamente más bajas que la tasa por DA. Todo ello hace más difícil las comparaciones internacionales sobre los resultados de los sistemas de vigilancia de eventos adversos.

La tasa de ESAVIs del primer año de implementado el Sistema de Vigilancia de Eventos Adversos a la Vacunación (76 x 100 000 DA), se consideró elevada. Las tasas más altas de ESAVIs en el periodo de estudio se observaron en el primer y en el último año de la serie. Los años 2004, 2005 y 2008 tuvieron tasas de eventos adversos más elevadas que la tasa total del periodo. Esto último, estuvo quizás relacionado con los cambios en el esquema de inmunización en Cuba, debido a la introducción de vacunas cubanas como la Hib en el 2004, la tetravalente (DTPe–HB) en el 2005 y la vacuna pentavalente (DTPe–HB–Hib) a finales del año 2006, las cuales se sometieron a una vigilancia más estricta. (datos no publicados por el PNI).

En el año 2003 la tasa de ESAVI fue más baja que en los años restantes, quizás pudo influir la reorganización de la APS en ese momento, lo que representó una disminución en el número total de médicos de familia informando al sistema. (datos no publicados por el PNI)

En el primer año de implementación del sistema de vigilancia de eventos adversos a la vacunación, se consideraron importantes algunos resultados que se utilizaron en el proceso de toma de decisiones. La vía de administración que más ESAVIs notificó, fue la vía subcutánea, que se asoció con la aplicación de la vacuna antitifoídica (muy reactogénica en esos momentos). Se identificaron altas tasas de eventos adversos, como se puede apreciar en la figura 4. La vacuna antitifoídica que se aplicaba en Cuba se producía por la empresa Carlos J. Finlay, que no cumplía con las Buenas Prácticas de

Manufactura (Comunicación personal, comunicación personal Dr. Miguel Angel Galindo Sardiña, Dirección Nacional de Epidemiología sito en 23 y N, diciembre 1998).



Figura 4. Tasa de reporte de ESAVIs según vía de administración. Cuba 1999. Fuente: Sistema de vigilancia ESAVIs. IPK

Además se registraron 330 abscesos (estériles y bacterianos), clasificados como errores programáticos, que representaron el 5,7 % del total de ESAVIs reportados (5 745). (datos no mostrados)

En Perú, en el año 2007, el 33% de los ESAVIs, se producen por errores programáticos, porcentaje superior al obtenido en esta tesis (Boletín Epidemiológico, Perú, 2007).

Los errores operativos del programa, son eventos causados en el ciclo de uso de la vacuna por error en su almacenamiento, preparación y manejo o administración Sin embargo son prevenibles por el vacunador. El error es más frecuentemente humano que causado por la vacuna o la tecnología. Por lo general, puede evitarse mediante la

capacitación del personal, la supervisión y el suministro apropiado de equipos para la administración de inyecciones seguras (OPS, 2007).

Se reportaron, además, 208 ingresos hospitalarios por eventos adversos consecutivos a la vacunación, siendo las vacunas DPT, AM-BC y Hib las que produjeron el 62,9%. Fue identificada la irritabilidad (13 niños) como evento adverso a la vacuna AM-BC, no reportado previamente por los productores.

Atendiendo a estos resultados del primer año y su análisis posterior, se realizaron modificaciones al programa que incluyeron:

- Modificar el MPRD, anexo 1, para suprimir la fiebre de 38 grados (debido a que este síntoma es muy común y que aparece después de la aplicación de la mayoría de las vacunas). En el caso específico de la vacuna DPTe, si se debe reportar este síntoma en el acápite de otros que aparece en el MPRD
- Suspensión de la vacuna AT que se aplicaba en el país.
- Capacitación y adiestramiento de las enfermeras para disminuir los errores operativos del programa que fueron reportados.
- Incorporar en el prospecto de la vacuna AM-BC la irritabilidad como un evento esperado.

En el periodo de estudio (1999-2008), el grupo de edad comprendido entre 0 y 5 años de edad presentó la mayor tasa de eventos adversos (82 x 100 000 DA), mientras que, el grupo de edad con una menor tasa de eventos adversos fue el de 11 a 16 años (5,7 x 100 000 DA). (tabla 21). El esquema de vacunación empleado en Cuba incluye una mayor cantidad de vacunas para este grupo etario (Reed y Galindo, 2007). La literatura

contiene información sobre diferentes estudios de eventos adversos por grupo etario, pero no son comparables, pues utilizan diferentes grupos de edades (Zhou *et al.*, 2003).

Tabla 21. Tasa de reportes de ESAVIs, según grupo de edad. Cuba. 1999– 2008.

GRUPO DE EDAD (AÑOS)	EVENTOS ADVERSOS REPORTADOS	DOSIS APLICADAS	TASA X 100 000 DA
0-5	23 824	29 036 731	82
6-10	1 532	2 076 483	73,8
11-16	803	14 124 318	5,7
Total	26 159	45 237 532	57,8

No se apreciaron diferencias en cuanto a la notificación de eventos adversos por sexo ($p > 0.05$). Se reportaron 12 621 eventos en el sexo masculino (48,2%) y 13 538 en el femenino (51.8%). (datos no mostrados)

La vacuna DTPe (cuyo componente pertussis es de células enteras) y en sus combinaciones fue la de mayor tasa de eventos adversos reportados, mientras que la OPV fue la de menor tasa (figura 5). La vacuna DPTe mostró la mayor reactogenicidad. El componente pertussis es en gran parte el responsable de las reacciones que ocurren después de la administración de DPTe. Los resultados obtenidos por Cody y Cherry, son similares a esta investigación (Cody *et al.*, 1981, Cherry, 1996). La vacuna DTPe, mostró las mayores tasas de eventos adversos durante estos años. A pesar de su reconocida eficacia, se sabe que se asocia con un número importante de efectos adversos. El componente de células enteras de *Bordetella pertussis*, agente causal de la tos ferina, es en gran medida (pero no exclusivamente) el responsable de las reacciones consecutivas a la administración de la DTPe (Abarca *et al.*, 2009; Carletti *et al.*, 1998). Actualmente existe en el mercado una vacuna DTaP (pertussis acelular) que es menos

reactogénica, pero su elevado costo, la hace inaccesible a los países en vías de desarrollo. En el momento actual, su elevado precio en el mercado impide su incorporación al esquema de vacunación de Cuba.

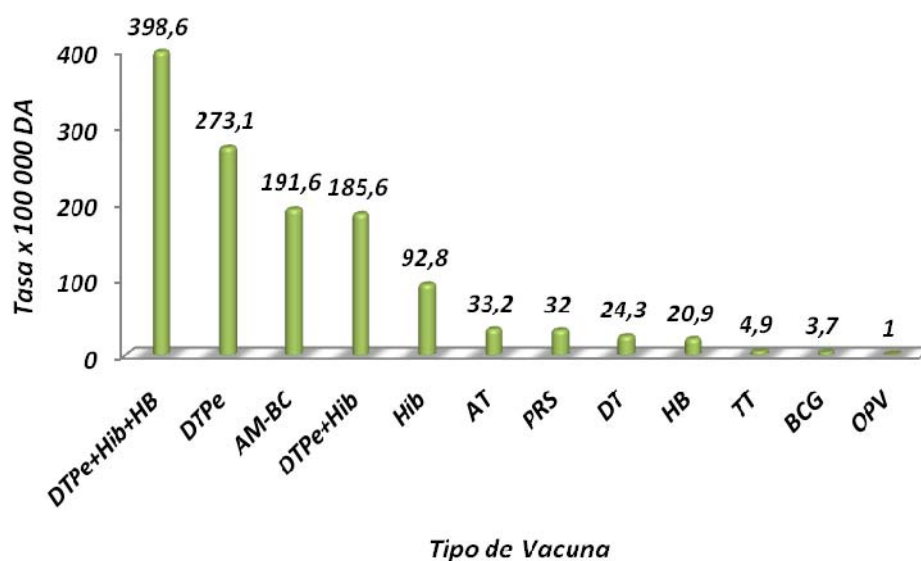


Figura 5. Tasa de reportes de ESAVIs, según tipo de vacuna. Cuba.1999–2008.

Fuente: Sistema de vigilancia ESAVIs. IPK

La experiencia de Japón en 1975 señala que un 20% de reducción en la cobertura por vacunación contra DTPe condujo a una epidemia de pertussis con alta morbilidad y mortalidad (Kimura y Kuno-Sakai, 1990). Un fenómeno similar sucede en el Reino Unido y Suecia (Cherry, 1984; Romanus *et al.*, 1987).

Todas las provincias notificaron eventos adversos a la vacunación. Sancti Spíritus (115 x 100 000 DA), Pinar del Río (106 x 100 000 DA) y Las Tunas (100 x 100 000 DA), tuvieron las tasas más elevadas. Las provincias de Ciudad de La Habana (32 x 100 000

DA), Villa Clara (35 x 100 000 DA) y el municipio especial Isla de la Juventud (1 x 100 000 DA), registraron las menores tasas. (Figura 6).

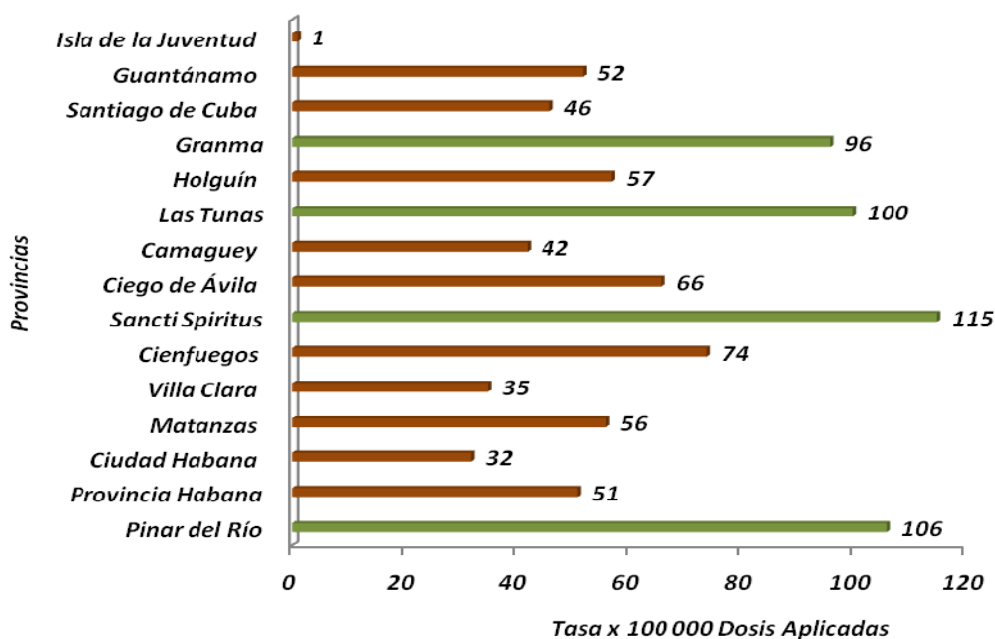


Figura 6. Tasa de reportes de ESAVIs por provincias y el municipio especial* según dosis aplicadas, Cuba 1999–2008.
Fuente: Sistema de vigilancia ESAVIs. IPK

Los reportes de EVASIs se notificaron en las 14 provincias de Cuba y el Municipio Especial Isla de La Juventud. Existió una gran variabilidad en las tasas de EVASIs comunicadas por las provincias, por lo que se requerirán nuevos estudios de monitoreo y analíticos para comprender mejor esta variabilidad.

Otros países, con sistema de vigilancia de eventos adversos a la vacunación como Brasil, Omán y Australia reportan sus eventos adversos por macroregiones, regiones, o

territorios respectivamente, según la división territorial por países (Awaidy *et al.*, 2010; Monteiro *et al.*, 2011; Deepika *et al.*, 2011).

En el MPRD se incluyó uno o varios síntomas y signos, para un mismo paciente; por lo que hubo un total de 27 224 notificaciones en los 26 159 reportes recibidos.

Atendiendo a la clasificación concebida en este estudio, se distribuyeron a continuación: Eventos leves y comunes: fiebre (17 538), reacciones locales en el sitio de inyección (4 470), síntomas generales (2 423). Estos eventos constituyeron el 90% del total de reportes.

Eventos raros: llanto súbito (2 666); hipotonía hiporresponsiva (3), convulsiones febriles (112).

Se reportaron 13 eventos severos. (0,05 % del total de los casos notificados).

Eventos severos o graves: anafilaxia (2); distress respiratorio (1); fallo multiórgano (1); muerte súbita (1); encefalopatía (2); poliomielitis parálitica asociada con la vacunación (PPAV) (2); síndrome de shock tóxico (3); sepsis (1).

La fiebre, las reacciones locales en el sitio de inyección y el llanto súbito fueron los eventos con mayor frecuencia de reportes. Esta distribución se comportó de forma similar en todas las provincias del país. (datos no mostrados)

La fiebre y las reacciones locales en el sitio de la inyección, son parte de la respuesta inmunitaria normal, y se consideran eventos leves. No producen ninguna consecuencia a largo plazo y la recuperación no exige tratamiento (OPS, 2007).

El predominio de la fiebre y reacciones locales en el sitio de inyección coincidió con lo comunicado por el sistema de vigilancia de EE.UU., uno de los pioneros en el mundo en el desarrollo de un sistema de vigilancia de ESAVIs (Zhou *et al.*, 2003). Un estudio

brasileño, también señala estos síntomas como los más frecuentes, seguidos por el llanto persistente y las convulsiones (Fernandes *et al.*, 2005) En Italia, las reacciones locales en el sitio de inyección, seguidas por convulsiones, son las reacciones reportadas con mayor frecuencia (Zanoni *et al.*, 2005). En el presente estudio las convulsiones no estuvieron entre los síntomas más frecuentes.

De la investigación realizada a estos 13 eventos graves, se concluyó que: ocho estaban relacionados con la vacunación. De ellos cuatro se consideraron inducidos por la vacunación (dos casos de PPAV por la vacuna OPV) y dos casos de anafilaxia relacionados con la vacuna AM-BC y pentavalente. Los otros cuatro casos fueron incluidos entre los denominados errores operativos del programa. De ellos tres ocurrieron en el año 2002 durante una campaña de seguimiento con la vacuna antisarampionosa realizada en el país. Se comprobó que en los tres casos se trataba de síndrome de shock tóxico, producidos después de la aplicación de una vacuna antisarampionosa importada, asociado con las condiciones de esterilidad del diluyente. El caso de sepsis notificado en 2004, se debió al no cumplimiento de las normas técnicas de aplicación de las vacunas.

El resto (cinco), se clasificaron como no relacionados con la vacunación, considerados coincidentales: el distress respiratorio, el fallo multiórgano, la muerte súbita y los dos casos de encefalopatía.

Se notificaron 10 fallecidos, para una tasa de 0.02 x 100 000 DA. Los reportes de fallecidos por año son: uno (2000), tres (2002), uno (2003), dos (2004), uno (2007) y dos (2008).

Tres quedaron con discapacidad para una tasa de 0.007 x 100 00 DA.

En los casos severos se informó de inmediato al nivel central y se agilizaron las comunicaciones para permitir la investigación de forma inmediata en cada caso.

La PPAV es una complicación poco frecuente, se produce por la administración de la vacuna antipoliomielítica oral. Se comunica por primera vez en los EE.UU. con una tasa de 1/3,2 millones de dosis de vacuna OPV distribuidas (Schonberger *et al.*, 1976). Cuando se establece el Programa de Erradicación de la Poliomieltitis en Cuba, a finales del año 1962 se crea un sistema de vigilancia de la parálisis flácida aguda (PFA) en niños menores de 15 años de edad, de acuerdo con las pautas del Programa Global para la Erradicación de la Poliomieltitis, promocionado por la Asamblea Mundial de Salud de la OMS en 1988 (WHO, 1988). Desde entonces, se notificaron 20 casos de PPAV en Cuba, el último se diagnosticó en el año 2006. El riesgo en Cuba, según el total de dosis de OPV administradas a la población menor de 15 años, es de 1 caso por 3 778 811 DA (Mas *et al.*, 2008). En un estudio publicado en Brasil, en el año 2000, el riesgo estimado es mayor (1/2,39 millones de dosis) (Oliveira y Struchiner, 2000).

Para la investigación y el análisis de los dos casos que presentaron un cuadro clínico de anafilaxia, se trabajó con las definiciones que establece la *Brighton Collaboration* (Kohl *et al.*, 2007). La anafilaxia atribuible a la vacunación es un evento grave, pero poco frecuente. Se estima que sucede en un rango de 1 a 10/1 000 000 DA según la vacuna estudiada. Es difícil contar con una estimación precisa, debido a los escasos datos disponibles (Rüggeberg *et al.*, 2007). Un estudio realizado en los Estados Unidos desde 1991 hasta 1997 identifica cinco casos de anafilaxia en 7,5 millones DD (incluyendo todas las vacunas), para un riesgo de 0,65 casos/1 000 000 DD, concluyéndose que el riesgo de anafilaxia es muy bajo (Bohlke *et al.*, 2003). En el presente estudio la tasa

calculada es 15 veces menor que la notificada por Bohlke *et al* y muy por debajo del rango de 1 a 10/1 000 000 DA.

En un estudio de 11 años realizado por el sistema de reportes de eventos adversos a la vacunación en los EE.UU., los porcentajes de eventos fatales varían desde 1,4% hasta 2,3 % por años (Zhou *et al.*, 2003). En este estudio los eventos fatales oscilaron entre 0,00 a 0,01%.

Conclusiones parciales:

Es esencial monitorizar los eventos adversos provocados por las vacunas, para contribuir a la toma de decisiones acertada y oportuna con respecto a su utilización, de manera que se mantengan los beneficios esperados, con un mínimo de riesgos, contribuyendo a continuar garantizando la seguridad del vacunado y la confianza de la población en el programa de vacunación.

4.4 CAPITULO 4

4.4.1 Explorar la utilidad y flexibilidad del sistema ante la introducción de nuevas vacunas para la vigilancia activa en tiempo real.

4.4.1.1 Descripción del estudio

Para evaluar la utilidad y flexibilidad del sistema en la vigilancia activa de eventos adversos ante la introducción de la vacuna antipandémica contra la influenza A (H1N1) (Pandemrix), se diseñó un estudio observacional en el periodo comprendido entre el 1ro de abril y el 30 de junio del año 2010.

Características generales de la vacuna:

La vacuna antipandémica contra la influenza A (H1N1), (Pandemrix) es una vacuna de virus fraccionados, inactivados, adyuvada, procedente de la casa comercial Glaxo Smith Kline, distribuida en forma líquida y en frascos multidosis (10 dosis).

Después de mezclar, 1 dosis (0,5 mL) contiene:

- virus de la gripe fraccionados, inactivados, que contienen antígeno equivalente a:
- cepa similar a: a/california/7/2009 (H1N1): (x-179a) 3,75 microgramos
- propagado en huevos embrionados
- la hemaglutinina y el adyuvante utilizado en esta vacuna es el escualeno. Esta vacuna cumple con las recomendaciones de la OMS y la decisión de la Unión Europea para la pandemia.

Ante la situación epidemiológica generada por la pandemia de influenza A (H1N1), se decide por el Minsap, la vacunación en todo el país de los grupos de riesgo definidos y el monitoreo intensivo de los ESAVIs. Ello incluyó:

Tabla 22: Grupos de riesgo a vacunar con Pandemrix

GRUPOS	UNIVERSO
Embarazadas y puérperas (todas la embarazadas registradas en el momento de comenzar la campaña, independientemente de su edad gestacional y las paridas hasta 42 días después de la fecha de parto)	76 700
Trabajadores de salud (todos los trabajadores de salud vinculados con la línea de atención de personas con síntomas respiratorios en la atención primaria y secundaria, incluye la atención ambulatoria, a hospitalizados, al grave, personal de toma de muestra y laboratorios)	179 200
Instituciones de salud (todos los trabajadores y pacientes de los hospitales psiquiátricos, hogares de ancianos y centros psicopedagógicos u hogares de impedidos)	38 400
Instituciones escolares (todos los trabajadores relacionados con la atención directa a escolares y todos los matriculados en la enseñanza especial y los círculos infantiles mayores de 6 meses de edad)	212 700
Trabajadores de sectores esenciales (frontera, puertos, aeropuertos, la aeronáutica civil, turismo de salud, de la atención a discapacitados no institucionalizados, las instituciones armadas y deportistas de alto rendimiento)	105 540
Personas mayores de 6 meses con factores de riesgo por enfermedad crónica o inmunodepresión (Menores de 18 años con malformaciones cardiovasculares, enfermedades oncológicas, hematológicas y enfermedad fibroquística, todos los discapacitados físico motores y mixtos, pacientes transplantados, diabéticos insulino dependientes, personas viviendo con VIH, pacientes con insuficiencia renal crónica y todos los asmáticos grado III y los grados II menores de 18 años)	508 000
Dosis no asignadas	3 460
TOTAL A VACUNAR	1 124 000

Se realizó una vigilancia activa, en tiempo real, de eventos adversos producidos a partir de la introducción de esta vacuna.

Esta vacunación se realizó en la modalidad de campaña durante dos etapas. La primera se desarrolló entre el primero y el 20 de abril en la que se vacuna con la primera dosis, el

universo total de los grupos de riesgo con la primera dosis. La dosis administrada fue de 0,5 mL a todos los grupos de riesgo, excepto a los niños entre 6 meses y 9 años de edad que se les aplicó una dosis de 0,25 mL. En una segunda etapa entre el 3 y 15 de mayo, se administraron las segundas dosis a los niños referidos en la primera etapa, con una segunda dosis de 0,25 mL.

Esta vigilancia activa abarcó 42 días de observación en cada una de las dos etapas, siendo el médico de familia, el responsable de esta vigilancia.

Se diseñó un plan de capacitación en todos los niveles del Sistema Nacional de Salud y se elaboró un plan de estrategias de promoción basadas en una información clara y eficaz, reforzándose la participación de los medios de difusión masiva en la información sobre los beneficios y las características generales de la vacuna Pandemrix. Se logró una rápida comunicación con la población, y se dio respuesta a los rumores. De esta forma se alcanzó reducir al mínimo las inquietudes en cuanto a la vacuna.

Se trabajó sobre la misma plataforma establecida para el sistema de vigilancia de eventos adversos. Se utilizó el mismo MPRD (anexo 1), las vías de transmisión de la información y base de datos.

Dado los limitados datos de seguridad relacionados con la aplicación de esta vacuna en el mundo, se estableció un monitoreo continuo y se reportó cualquier evento que se produjera después de la aplicación de la misma.

4.4.1.2 Recogida y análisis de la información

La fuente primaria de obtención de la información se recogió a través del MPRD, recibido de todas las provincias del país. Los informes se introdujeron en una base de

datos creada al efecto, para facilitar los cálculos correspondientes. Se emplearon frecuencias absolutas, frecuencias relativas (porcentajes) y tasas (generales y específicas). La tasa de eventos adversos se calculó por 100 000 DA. Los datos se organizaron en tablas y figuras, para su análisis.

En el caso de reportarse un evento severo, la notificación inmediata se realizó por el médico responsable de la vigilancia. Se comenzó a realizar la investigación oportunamente y en dependencia de la causa, los resultados fueron los siguientes:

-ESAVIs relacionados con la vacunación

a) Inducido por la vacuna

b) Errores operativos del programa de vacunación

- ESAVIs no relacionados con la vacunación

- ESAVIs no concluyentes

- De causa desconocida

4.4.1.3 Resultados y discusión

La vacunación antipandémica contra la influenza A (H1N1) se aplicó a personas enfermas y con factores de riesgo predisponentes, a diferencia de otras vacunas que se dirigen a una población predominantemente sana. Se desarrolló un proceso de vigilancia activa, en el que la frecuencia de notificaciones se incrementó. Si tenemos en cuenta que la vacunación se desarrolló en la modalidad de campaña, las que se aplican en un corto período de tiempo, pudiera sugerir que se produce un aumento real o evidente de los ESAVIs, independientemente de que la tasa permanezca sin cambios.

En la campaña se vacunaron 1 123 526 personas. Se reportaron 5 763 síntomas y signos, en 3 401 personas. (615 reportes correspondieron a embarazadas). La tasa general de notificaciones fue de $302,7 \times 100\ 000$ DA.

Los síntomas reportados en el MPRD correspondiente al acápite de otros fueron: tos seca, diarreas, rinorrea, epistaxis, palidez, crisis vagal, taquicardia, cianosis, visión borrosa, sudoración, escalofríos, sabor metálico, disnea, calambres, hipertensión arterial, somnolencia que representaron un 26%, seguido de fiebre (22%), y cefalea (16%). (Figura 7).

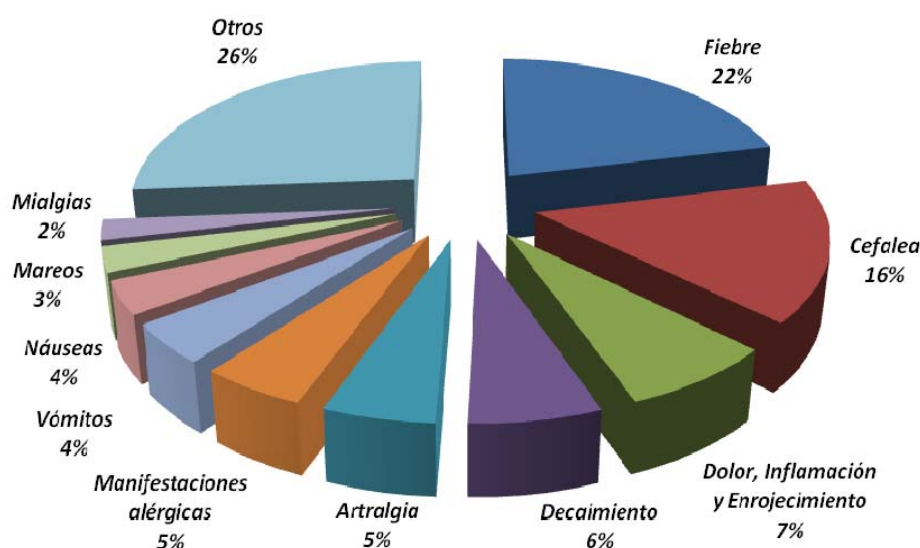


Figura 7. Vacuna Pandemrix. Síntomas y signos más frecuentes reportados. Cuba 2010
Fuente: Sistema de vigilancia ESAVIs. IPK

Los eventos adversos notificados en este estudio, fueron similares a los descritos en la ficha técnica para esta vacuna, y catalogados como los más frecuentes (EMEA, 2010). Otro estudio realizado con relación a los eventos adversos a la vacuna Pandemrix en el

municipio de II Frente Oriental, se señalan también estos síntomas como los de mayor notificación. (Baute *et al.*, 2011)

La EMEA expone los principales eventos reportados con esta vacuna, solo que lo refleja por sistemas, y de forma general coincide con los principales síntomas y signos en este estudio. La autoridad nacional de medicamentos y productos de salud de Portugal informó que la fiebre, cefalea, dolor, inflamación y enrojecimiento en el sitio de inyección, decaimiento, artralgia, manifestaciones alérgicas, son los síntomas que tuvieron mayor notificación (EMEA, 2009; Farmacovigilancia de las vacunas de la gripe, Portugal 2010).

Se vacunaron en Cuba un total de 80 317 embarazadas, de ellas 615 reportaron ESAVIs, lo que representó 0,8 % del total de gestantes vacunadas. Los ESAVIs reportados en este grupo de riesgo, se describen en la tabla 23. En las gestantes, la fiebre, cefalea, vómitos, dolor e inflamación en el sitio de inyección fueron los eventos más notificados y estos constituyeron el 78% de los reportes para este grupo de riesgo. En dos casos de abortos espontáneos, existían antecedentes de abortos a repetición.

Tabla 23. Síntomas y signos reportados a la vacuna Pandemrix en las embarazadas. Cuba 2010.

SÍNTOMAS Y SIGNOS	EVENTOS REPORTADOS	
	N	%
Fiebre	188	30 %
Cefalea	176	28 %
Vómitos	70	11 %
Dolor e inflamación en el sitio de la inyección	55	9 %
Artralgia	40	6 %
Mareos	28	5 %
Manifestaciones alérgicas	18	3 %
Decaimiento	16	3 %
Sudoración	8	1,4 %
Nauseas	7	1,1 %
Escalofríos	7	1,1 %
Palidez	4	0,6 %
Abortos espontáneos	2	0,4 %
Incremento de las contracciones uterinas	2	0,4 %
Total	621	100%

La OPS solicitó la colaboración de todos los países de la región en la vigilancia de los ESAVIs, con especial atención en las mujeres embarazadas que fueran vacunadas y realizar un intercambio de los resultados preliminares de vigilancia, sobre la seguridad de las vacunas antipandémicas. Hasta el 3 de septiembre de 2010, 31 países de la región de las Américas habían vacunado 199 293 352 personas con la influenza pandémica, entre los grupos de riesgo. Solo 20 países notifican eventos adversos, para un total de 7 692 notificaciones (PAHO/WHO, 2010) y solo dos países (Cuba y Argentina) vacunan el 100% de las embarazadas ((PAHO/WHO, 2010). Se cumplió la recomendación de la OMS de que todas las mujeres embarazadas se inmunizaran con la vacuna inactivada en cualquier trimestre de la gestación (WHO 2009; Neal y Saad, 2009; Tamma *et al.*, 2009). La EMEA recibe en sus informes casos de abortos, muerte intrauterina, parto

prematureo o hipoquinesia fetal con la vacuna Pandemrix y Focetria. La autoridad nacional de medicamentos y productos de salud de Portugal notifica tres abortos después de aplicar este inmunobiológico. Estas dos agencias consideran que no existían pruebas de que los eventos estuvieran causados por las correspondientes vacunas (EMEA 2009, Farmacovigilancia de las vacunas de la gripe, Portugal 2010). El *Irish Medicines Board*, (IBM, Buró de Medicina de Irlanda en español) en su reporte del 1ro de abril de 2010, comunica 17 eventos adversos; el dolor e inflamación en el sitio de inyección y la fiebre son los más frecuentes, similar a los resultados obtenidos en este estudio y además señalan un caso de aborto espontáneo en una mujer con historia de abortos a repetición. Ellos concluyen que no existen evidencias que sugieran un vínculo directo entre la vacunación y el evento (IBM, 2010). Otro estudio realizado en Noruega demuestra que la vacunación con Pandemrix durante la gestación no se asocia con un incremento de las muertes fetales. (Llerena *et al.*, 2013)

En los niños (hasta nueve años de edad), la fiebre (193) fue el síntoma que más notificaciones produjo, (después de la segunda dosis), seguido de reacciones locales en el sitio de inyección (23), vómitos (20) artralgias (17), cefalea (11), decaimiento (10) y convulsiones relacionadas con fiebre (seis). (datos no mostrados). Este resultado coincidió con lo descrito a los eventos adversos a la vacuna Pandemrix en el municipio de II Frente Oriental (Baute *et al.*, 2011).

En la ficha técnica para esta vacuna. La EMEA, en sus informes de reactogenicidad con relación a esta vacuna, describe estos síntomas como los más comunes en los niños, solo difiere del resultado de esta tesis en que los vómitos ocupan el segundo lugar en su lista de notificaciones (EMEA, 2010).

Se comunicaron y notificaron de forma inmediata los ocho eventos severos. No se reportaron fallecidos con la aplicación de esta vacuna en Cuba.

Como resultado de la investigación, se concluyó que: tres eventos estuvieron relacionados con la aplicación de la vacuna, tres no relacionados con su aplicación y fueron no concluyentes, (dos abortos espontáneos). La vigilancia activa de los ESAVIs fue importante, debido a la limitada información sobre la nueva vacuna. La solidez del sistema de salud pública cubano, su capacidad técnica para poder realizar esta vigilancia, la disponibilidad de los recursos humanos (médicos y enfermeras de familia) y un sistema de vigilancia de eventos adversos que ya cuenta con más de 10 años de implementado en el país, contribuyeron a desarrollar esta vigilancia con todo el rigor necesario

Conclusiones parciales:

Fue posible utilizar el sistema diseñado para realizar la vigilancia activa en tiempo real de los eventos adversos de esta nueva vacuna. No se registraron eventos adversos inusuales, lo que coincide con otros reportes internacionales.

V. DISCUSION GENERAL

Este trabajo abarcó un grupo de investigaciones operacionales insertadas en el funcionamiento del PNI. Se realizó un estudio de intervención que abarcó 12 años, e incluyó tres estudios observacionales anidados para evaluar la estructura y los principales atributos en dos provincias del país (Ciudad de La Habana en 2006 y Guantánamo en 2009) Se notificaron los principales resultados de la implementación del sistema en el periodo de 1999-2008 y se demostró la flexibilidad y utilidad del sistema ante la introducción de una nueva vacuna para la vigilancia activa en tiempo real.

La capacitación permanente en la vigilancia de ESAVIs a todos los niveles aportó una información que facilitó la toma de decisiones para el manejo de los casos, el enfrentamiento, la notificación e investigación oportuna ante la presencia de eventos severos.

La información brindada por este sistema, se utilizó en la elaboración de los informes periódicos de seguridad necesarios para la Autoridad Regulatoria Nacional en los procesos de registro sanitario a nivel internacional, en la comercialización de las vacunas cubanas y en el intercambio de experiencias en la región de las Américas.

Para algunas vacunas desarrolladas en Cuba, se notificaron eventos no referidos con anterioridad por los productores en el expediente presentado para su registro sanitario, que luego se consideraron para estas vacunas.

La atención primaria alcanzó una posición relevante en el sistema de salud cubano y para su desarrollo se destinaron cuantiosos recursos. Es en la comunidad donde ocurrió la mayor parte de los ESAVIs. Es por tanto, a ese nivel, donde también deben brindarse las soluciones a los problemas principales.

La evaluación del sistema es fundamental para detectar las dificultades y trabajar sobre los aspectos más débiles, por lo que se considera un proceso continuo, que involucra la identificación y el reclutamiento de las partes interesadas y puede ser conducido simultáneamente cuando se analizan los datos de la vigilancia (Batista y González, 2000; Tan *et al.*, 2007).

En la evaluación de los principales resultados de implementación del sistema de vigilancia de ESAVIs (1999-2008), se realizó una caracterización completa del perfil de reactogenicidad de las vacunas.

El sistema de vigilancia de eventos adversos a las vacunas en Cuba, generalmente se comportó como un sistema pasivo, basado en el reporte recogido del MPRD. Sin embargo, ante la introducción de una nueva vacuna, el sistema se comportó como un sistema de vigilancia activo. Ante la presencia de algún evento grave, se notificó de inmediato y se realizaron las investigaciones con sus respectivas conclusiones. Se realizaron ajustes en las definiciones de casos para mayor precisión en el diagnóstico. En los inicios de la implementación del sistema, solo estaba computarizado a nivel nacional. En los momentos actuales, el sistema ya está informatizado en provincias y municipios, lo que ha permitido que la información fluya con mayor rapidez.

Las investigaciones de los casos severos, se trabajaron de acuerdo con las definiciones establecidas por la *Brighton Collaboration*, con el objetivo de incrementar el índice de

precisión en el diagnóstico; no expresan la severidad del cuadro clínico, ni tampoco establecen la conducta terapéutica a seguir (Bonhoeffer *et al.*, 2002, 2004, Iskander *et al.*, 2008).

La información fidedigna, los informes estandarizados suministrados por el sistema de vigilancia nacional, junto con el análisis e investigación realizado por expertos multidisciplinarios, de los eventos adversos raros, severos y de los errores del programa, así como las investigaciones operacionales desarrolladas, acompañan el proceso de mejora continua del actual sistema de vigilancia de ESAVIs que funciona hace más de 12 años, constituyendo las premisas fundamentales para continuar garantizando la seguridad del vacunado y fortaleciendo la confiabilidad del PNI de Cuba. Al exponer el alcance del componente de riesgo en la ecuación riesgo-beneficio, se permite al público valorar la utilidad de la inmunización para la salud individual y colectiva. (MINSAP, 1997; Reed y Galindo, 2007, OPS, 2004a).

La aplicación de la vacuna antipandémica contra la influenza A (H1N1), (Pandemrix) con una vigilancia activa en un corto período de tiempo, demostró la capacidad y organización del Sistema de Salud cubano para poder desarrollar esta actividad. Todos los ESAVIs severos se reportaron oportunamente y se investigaron. Resultó importante para el estudio la colaboración estrecha entre el CECMED, como ARN y el PNI.

En opinión de la autora se demuestra que la vigilancia de los ESAVIs es un complemento importante de la información sobre los beneficios del PNI respecto a la eliminación o a la drástica reducción de las enfermedades que causan mortalidad y discapacidad en la población infantil. Las bajas tasas de ESAVIs graves observadas en este estudio, subrayan el bajo riesgo de la vacunación en Cuba.

VI. CONCLUSIONES

- El sistema de vigilancia de eventos adversos a la vacunación desarrollado e implementado en Cuba, alcanza cobertura universal, la estandarización de los sistemas de reportes, la confiabilidad de la información y contribuye al mejoramiento continuo del Programa Nacional de Inmunización.
- La evaluación de la estructura y el proceso en las provincias seleccionadas, demuestra la necesidad de monitorear los atributos del sistema de vigilancia para resolver oportunamente problemas como los detectados en Ciudad de La Habana.
- Los resultados de implementación, demuestran las bajas tasas de eventos adversos severos asociados con las vacunas incluidas en el Programa Nacional de Inmunización de Cuba.
- El sistema de vigilancia de eventos adversos a la vacunación demuestra su utilidad y flexibilidad para desarrollar la vigilancia activa ante la introducción de nuevas vacunas.

VII. RECOMENDACIONES

- Mantener el monitoreo continuo del sistema de vigilancia de los eventos adversos a la vacunación
- Implementar un proceso de intervención capacitante dirigido a los usuarios del sistema
- La evaluación del sistema de vigilancia de eventos adversos a la vacunación debe ser continua y extenderse a otras provincias del país

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abarca K. (2007). Vigilancia de eventos adversos a vacunas. Rev Chil Infect.: 24 (1): 53-56.
- Abarca VK, Cerda LJ, Ferreccio RC. (2009). Reacciones adversas a vacunas DPT del Programa Nacional de Inmunizaciones. Rev Med Chil. Jan; 137(1):10-7
- Agencia Europea de Medicamentos (EMA) Pandemrix. Ficha técnica de las características del producto. [citado 20 Mar 2010]. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/>
- Agencia Europea de Medicamentos. (2009). Pandemrix. Vacuna para la pandemia gripal (H1N1) (virión escindido, inactivado, con adyuvante) A/California/7/2009. Ref. doc: EMA/681670/2009. Disponible en <http://www.ema.europa.eu>
- Arevalo ME, Suarez MA, Rocha G. (2007). Inmunizaciones en niños. Rev Papeña Med Fam; 4(5): 76-77
- Arnold Y. (2011). Evaluación de la vigilancia y la lucha antivectorial en el policlínico "Tomás Romay", del municipio La Habana Vieja, 2009. Rev Cubana Hig Epidemiol.; 50(2): 222-230.
- Awaidy S, Bawikar S, Prakash KP, Rawahi BA and Mohammed AJ. (2010). Surveillance of adverse events following immunization: 10 years' experience in Oman. Eastern Mediterranean Health Journal ; vol 16, No. 5: 476-477

- Ball R, Halsey N, Braun MM, Moulton LH, Gale AD, Ramona K. (2002).Development of case definitions for acute encephalopathy, encephalitis and multiple sclerosis reports to the Vaccine Adverse Event Reporting System. *J.Clin Epidemiol*; 55: 819-24.
- Basch PF. (1994). *Vaccines and World Health - science, policy and practice*. New York: Oxford University Press. An Introduction to the Vaccines: 219-28.
- Batista R, González E. (2000).Evaluación de la vigilancia en la atención primaria de salud: una propuesta metodológica. *Rev Cubana Med Trop*; 52(1):55-65.
- Baute N, Castaneda E, Torres Y, Bell Y.(2011). Reacciones adversas de la vacuna Pandemrix contra la influenza A (H1N1) en el municipio de II Frente Oriental. *MEDISAN* [online]. 2011, vol.15, n.3, pp. 378-383. ISSN 1029-3019.
- Berdasquera D. (2002). La vigilancia en salud. Elementos básicos que debe conocer el Médico de Familia. *Rev Gen Integr* ;18 (1):76-80
- Bohlke K, Davis RL, Marcy SM, Braun MM, DeStefano F, Black SB, et al. (2003). Risk of Anaphylaxis After Vaccination of Children and Adolescents. *Pediatrics*. Oct;112(4):815–20
- Boletín Epidemiológico No.52. (2007).Dirección General de Epidemiología. Ministerio de Salud. Lima, Perú: 14.
- Bonhoeffer J, Kohl K, Chen RT. (2002).The Brighton collaboration: addressing the need for standarized case definitions of adverse events following immunization (AEFI).. *Vaccine*; 21: 298-302.

- Bonhoeffer J, Kohl K, Chen RT, Duclos P, Hejibel H, Heiningeru.(2004). Standarized case definitions of adverse events following immunization (AEFI). *Vaccine*; 22: 547-550.
- Braun MM, Ellenberg SS.(1997). Descriptive epidemiology of adverse events after immunization: reports to the Vaccine Adverse Events Reporting System (VAERS), 1991-1994. *J Pediatr.*;131 (4):529-35.
- Buehler JW, Hopkins RS, Overhage JM, Sosin DM, Tong V. (2004). Framework for evaluating public health surveillance systems for early detection of outbreaks: recommendations from the CDC Working Group. *MMWR.*; 53(RR-5):1- 1
- Carletti K, Dayan G, Katayfe F, Man C, Sanguinetti R, Tarlovsky A, et al. (1998). Reactogenicidad de la vacuna DPT acelular y celular. *Arch Argent Pediatr. Apr*; 96(2):95–102
- CDC. (1980). Centers for Disease Control. National. National Surveillance Survey. 29:105- 6.
- CDC. (1996). Centers for Disease Control and Prevention. Update vaccine side effects adverse reactions, contraindications and precautions-recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) ;45 (No.-12).
- CDC. (2001). Centers for Disease Control. Updated Guidelines for Evaluating Public Health Surveillance Systems. July 27, / Vol. 50 / No. RR-13.
- CDC. (2006). Centers for Disease Control and Prevention. General recommendations on immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Recomm Rep*; 55: 1–48.

- Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED). (2008). Ministerio de Salud Pública República de Cuba. Regulación no. 17 – 2008. Directrices para la investigación de los eventos adversos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización (ESAVI).
- Chen RT, DeStefano F. (1998). Vaccine adverse event: causal or coincidental? *Lancet*; 351: 611-2.
- Chen RT. (1999). Vaccine real: real perceived and unknown Vaccine; 17 S41-S46.
- Cherry JD. (1984). The epidemiology of pertussis immunization in the United Kingdom and the United States: a comparative study. *Curr Probl Pediatr*; Feb; 14(2):1–78.
- Cherry JD. (1996). Historical review of pertussis and the classical vaccine. *Journal of Infectious Disease*; 174, supt 3:S259-S263
- Cody CL, Baraff LJ, Cherry JD. (1981). Nature and rates of adverse reactions associated with DPT and DT immunizations in infants and children. *Pediatrics*; 68:650-60.
- Coombes R. (2009). Vaccine Disputes. *Br Med J*;338:b2435
- Corey G. (1988). Vigilancia ambiental. México; DF: Editorial ECO:1-27.
- Cuba; Gaceta Oficial Ordinaria (1959). Ley 203 de 31 de marzo de 1959. La Habana, 6 de abril de 1959.
- Cuba; Gaceta Oficial Ordinaria (1960). Ley 723 de 22 de enero de 1960. La Habana, 1ro de febrero de 1960.

- Cuba: Gaceta Oficial Ordinaria (1961). Ley 959 de 1ro de agosto de 1961. La Habana.
- Deepika M, Jane C, Peter B M, Kristine M, Rob I. (2011). Annual report: surveillance of adverse events following immunisation in Australia 2010. Vol 35 No 4: 269.
- Delgado MJ, Egües LI, Romero LI. (2006). Evaluación del sistema de información directa: trabajo desarrollado como parte del módulo de Vigilancia de la maestría en Epidemiología. Ciudad de La Habana. IPK.
- De Stefano F. (2007). Vaccines and autism: evidence does not support a causal association. Clin Pharmacol Ther; 82:756–9.
- Delgado G. (1996) Conferencias de historia de la administración de salud pública en Cuba. Cuad. Hist.Sal.Púb.No.81. La Habana p.133.
- De Cuadros C, Marc J, Nogueira C, Carrasco P, Silveira C. (2000). Programa Ampliado de Inmunización (PAI). Programa Especial para Vacunas e Inmunización. OPS/OMS, Washington, DC: 143
- Donabedian, A. (1991). Una exploración conceptual en la calidad de la atención médica, México: La prensa médica mexicana; 31-39.
- Duclos P. (2002). How to improve communication on vaccine safety at international level. Vaccine: (20) S96-S97. short communication
- Escobar A, Valdespino JL, Sepúlveda J. Vacunas. (1992). Ciencia y salud. Historia de las vacunas y las vacunaciones. México. Colección Publicaciones técnicas del INDRE. México DF: Secretaria de Salud, Subsecretaria de Coordinación y Desarrollo; Cap 2.. pp. 10–20

- Ehreth J. (2003). The global value of vaccination.. *Vaccine*; 21:596-600.
- Evenson D. (2007). Cuba's Biotechnology Revolution. *MEDICC Rev.* Fall; 9(1):8-9.
- Farmacovigilancia de las vacunas de la gripe A (H1N1) [citado 11 Feb 2010]. Disponible en: <http://www.infarmed.pt>
- Fariñas AT, Bouza A. (1999). La incorporación del médico de familia al sistema de vigilancia en salud. *La lisa. Ciudad de la Habana. Rev Cubana Med Gen Integr*; 15 (3): 293-7.
- Fariñas T. (2005). Texto de estudios de post-grado para las Ciencias de la Salud Pública. (CD-ROM) Ciudad de la Habana; Escuela Nacional de Salud Pública.
- Feliú BM, Estrada R. (1997). Modelo de atención de enfermería comunitaria: introducción. Cuba: WALSUD.
- Fernandes GC, Bastos LA, Carvalho M. (2005). Surveillance system of vaccine adverse events and local data analysis – the experience in a middle-sized city in Brazil, 1999–2001. *Vaccine*; 23:2349–53.
- Folb PI, Bernatowska E, Chen R (2004). A global perspective on vaccine safety and public health: the Global Advisory Committee on Vaccine Safety. *Am J Public Health*; 94: 1926–1931.
- Franco M, Kenelly JA, Cooper RS, García O. (2007). *Pam Am. J. Public Health*; 21:239-50.
- Gómez H, Fariñas AT. (1998). Evaluación de la vigilancia de la Sífilis congénita en la Ciudad de la Habana. *Rev cubana salud pública*; (2) :73-7.

- González E, Pérez A, Armas- Pérez L, Aguirre A. (1991). Sistema automatizado de vigilancia de las enfermedades infecciosas en Cuba. Rev Cubana Med Trop; 43 (3):197-202
- González M, Valcárcel M, Galindo MA. (2009). Inmunizaciones en Cuba. Rev cubana Pediatr; 81 (Sup):48-52.
- Graitcier P, Burton AH. (1987). The epidemiologic surveillance project: a computer based system for disease surveillance. Am J Prev Med;3: 123-7.
- Halsey N. (2002). The science of evaluation of adverse events associated with vaccination. Semin Pediatr Infect Dis; 13: 205–214.
- Heymann, DL. (2005). El control de las enfermedades transmisibles. OPS/OMS Washington, DC, 18va. Edición: p 530-3.
- Henderson DA, Fenner F.(1994). Smallpox and vaccinia. In: Plotkin SA, Mortimer EA. Vaccines. 2nd ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company.; p. 13-40.
- Hernández A. (2005). Papel de los centros de Atención Primaria en los programas de vacunación infantil. Rev. Pediatr. Aten Primaria.; 7supl 4: S29-41
- Hinman AR. (1988). Public health considerations; in Plotkin SA, Mortimer EA (eds) Vaccine Philadelphia, Saunders; 587-611
- Inostroza JS. (2008). Sistema de Vigilancia de Eventos Adversos a Vacunas. Medwave Año VIII, Mayo No. 4.
- Irish Medicines Board. (IBM) (2010). Safety-Quality/Advisory-Warning-Recall-Notices/Human-Medicines/Update-on-the National-Monitoring-Experience with-

Pandemic-H1N1-Vaccines.aspx Disponible en: <http://www.imb.ie/EN/>. [citado 20 junio 2010]

- Iskander J, Miller E R, Chen R T. (2004). The role of the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) in monitoring vaccine safety. *Pediatr Ann*; 33: 599-606.
- Iskander J, Gidudu J, Arboleda N, Huang w. (2008). Selección de los principales problemas de seguridad de las vacunas. *Ann Nestlé*; 66:93-102
- Kimura M, Kuno-Sakai H. (1990). Current epidemiology of pertussis in Japan. *Pediatr Infect Dis J*. Oct;9(10):705-9
- Klaucke DN, Beuhler JW, Thacker SB.(1988). Guidelines for evaluations Surveillance Systems. *MMWR*; 37(Supl 5):2.
- Klaucke DN. (1994). Evaluating public health surveillance. En: *Principles and practice of public health surveillance*. Oxford: University Press,:158-74
- Kohl KS, Guidudo J, Bonhoeffer J, Braun M, Buttcher, Chen RT, et al. (2007). The development of standardized case definitions and guidelines for adverse events following immunization. *Vaccine*; 25: 5671-5674.
- Kroger AT, Atkinson WL, Marcuse EK, Pickering LK: Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), Centers for Disease Control and Prevention. General recommendations on immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2006; 55: 1-48.

- Lankinen KS, Pastila S, Kilpi T, Nohynek H, Mäkelä PH, Olin P. (2004). Vaccinovigilance in Europe: need for timeliness, standardization and resources. *Bull World Health Organ.*; 82(110):828-35.
- Lara HL. (2005). Evaluación del sistema de farmacovigilancia en la atención primaria de salud, Ciudad de La Habana, 2004 [tesis de Especialista de Primer Grado en Higiene y Epidemiología]. La Habana: ENSAP.
- Lawrence G, Menzies R, Burgess M, McIntyre P, Word N, Boyd I, et al. (2003). Surveillance of adverse events following immunization: Australia, 2000-2002. *Commun Dis Intell.*;27(3):307-23.
- Leal-Mateos M, Salazar R, Murillo A. (2004). Evaluación del sistema de vigilancia epidemiológica para la enfermedad diarreica aguda en el área rectora de salud de Alajuela 2. *Revista Costarricense de Salud Pública* ;14:26
- Levine MM. (1990) Vaccines and vaccination in the historical perspective. In: Woodrow GC,. *New generation vaccines*. New York: Marcel Dekker INC; p. 3-17.
- López J. (2004). Vida y obra del sabio médico habanero Tomas Romay Chacón. La Habana, Editorial Científico-Técnica, Colección Bibliografía, cap. VII, pp 79-101.
- López L, Fariñas AT, Rodríguez D, Valcárcel M (2006). Evaluación de la vigilancia de las Enfermedades Prevenibles por Vacunas. Municipio Guanabacoa. 2006. II taller nacional virtual de ISSS. Investigación en Sistemas y Servicios de Salud. Tomado de: foroiss 2010.sld.cu/index.index.php/Foro/2020/schedconf/presentations.

- Lozada CM (1997). Evaluación del comportamiento del sistema alerta-acción en la atención primaria de salud. Municipio Santiago de Cuba. Tesis de maestría en Atención Primaria de Salud.
- Llerena E, Guarch B, Murga S. (2013). La vacuna H1N1 es segura y efectiva durante el embarazo y puede disminuir el riesgo de mortalidad fetal. *EvidPediatr*; 9:49.
- Magdzik W. (1992). Surveillance of adverse events following immunization (AEFI). *Przegl Epidemiol* 46:27-33.
- Mas P, Ferrer H, Goyenechea A, Galindo MA, Sarmiento L, Fonseca M (2008). Casos de poliomielitis paralítica asociada a la vacuna oral antipoliomielítica en Cuba (1963–2006). *Rev Cub Hig Epidemiol*. May–Sep; 46(2):1–14
- Ministerio de salud Pública; Cuba (1959). Resolución No. 24 de 30 de enero de 1959. La Habana. (En archivos de la Dirección Jurídica del MINSAP)
- Ministerio de Saúde. Fundação Nacional de Saúde (1998). Manual de vigilância epidemiológica de eventos adversos pós vacinação. Brasília/DF .
- Ministerio de Saúde. (2008). Manual de vigilância epidemiológica de eventos adversos pós vacinação. Manual e Normas Técnicas em Saúde 2ª edição. Brasília/DF
- Ministerio de Salud Pública. (1997). Dirección Nacional de Epidemiología. Programa Nacional de Inmunización. pp 2-3
- Ministerio de Salud Pública. (1999). Programa de sistema de vigilancia de eventos adversos consecutivos a la vacunación. Ciudad de La Habana.

- Ministerio de Salud Pública. (2009). Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. Anuario Estadístico de salud. Ciudad de la Habana. Abril 2010; p. 112.
- Ministerio de la Protección Social. (2007). Instituto Nacional de Salud. Protocolo de eventos adversos a la vacunación. Colombia. Versión actualizada. Colombia. - CÓDIGO INS – 298: 2.
- Morice A, Avila-Aguero ML. (2008) .Mitos, creencias y realidades sobre las vacunas. Acta Pediátrica Costarricense. Volumen 20, número 2: 60-64.
- Morbidity and Mortality Weekly Report. (2006).MMWR. General recommendations on Immunization. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). December 1/vol 55/ No.RR-15.
- Molina N, Rodríguez AE, Quintana I. (2011). Evaluación de algunos atributos del subsistema de vigilancia de la meningocefalitis bacteriana en dos hospitales de La Habana. Revista Cubana de Higiene y Epidemiología.; 49(2):218-230.
- Monteiro SA, Takano O, Walkman E. (2011) Evaluation of the Brazilian surveillance system for adverse events following vaccination. *Rev. bras. epidemiol.* [online]. 2011, vol.14, n.3, pp. 361-371. ISSN 1415-790X.
- Morales C, Guanche H, Núñez L, Fresneda G, Gutiérrez F. (2004). Sensibilidad de los sistemas de vigilancia de las infecciones nosocomiales. Rev Cubana Enfermería. [citado el 6 de marzo de 2007];20(2). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03192004000200003&lng=es&nrm=iso&tlng=es

- Navarro V. (1972). Health, Health Services and Health Planning in Cuba. International Journal of Health Services. (2) 3: 407-13 and 419- 30)
- Neal AH, Saad BO. (2009). Safety of influenza vaccination during pregnancy. Am J Obstet Gynecol.:547-52
- Ochoa RF. (2005). Inmunoepidemiología y estrategias de vacunación. Ciudad de La Habana: Ediciones Finlay. Cap. 3; p. 28.
- Oliveira L, Struchiner CJ. (2000). Vaccine associated paralytic poliomyelitis in Brasil, 1989-1995. Ver Panam Salud Publica.(4)
- Oliveira L, Castillo C, Donovan C, Peña J, Andrés J. (2007). Vacunación segura. Avances recientes en inmunización, 2da edición. Biblioteca Sede OPS Washington. Publicación Científica No. 619: 69–86.
- OPS. (1996) Organización Panamericana de la Salud.Evaluación para el planteamiento de programas auxiliares de Programas de evaluación para la salud. Washington, DC;OPS.
- OPS. (2000) Organización Panamericana de la Salud. Vigilancia Epidemiológica. En: Principios de Epidemiología para el control de enfermedades. Unidad de Epidemiología. Programa ampliado de libros de texto de la OMS.
- OPS. (2002) Organización Panamericana de la Salud. Organización Mundial de la Salud. Vacunación Segura. ¿Cómo enfrentar los eventos supuestamente atribuidos a la vacunación e inmunización? Washington DC: OPS; p. 6.
- OPS. (2004) Organización Panamericana de la Salud. Unidad de Inmunización. Vacunación segura: módulos de capacitación [CD-ROM.] Washington, DC: OPS.

- OPS. (2004a) Organización Panamericana de la Salud. Ministerio de Salud Pública. Evaluación internacional del programa de inmunizaciones de Cuba. La Habana, 29 noviembre-11 diciembre 2004. Vacunas. Cuba 1959-2008. Editorial de Ciencias médicas. Capítulo 31:298-311.
- OPS. (2006) Organización Panamericana de la Salud. Control de la difteria, tosferina, tétanos, *Haemophilus influenzae tipo b* y hepatitis B: guía práctica. Publicación Científica y Técnica No.604. Washington, DC: OPS.
- OPS. (2007) Organización Panamericana de la Salud. Vacunación segura: módulos de capacitación. Modulo VI. Sistema de monitoreo de los eventos supuestamente atribuidos a la vacunación o inmunización (ESAVI). Washington DC: OPS.
- OPS. (2007a) Organización Panamericana de la Salud. Vacunación segura: módulos de capacitación. Modulo IV. Aspectos técnicos y clínicos de los eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización (ESAVI). Washington DC: OPS.
- OPS. (2010). Organización Panamericana de la Salud. Organización Mundial de la Salud. Vigilancia de los eventos supuestamente atribuidos a la vacunación o inmunización de la vacuna contra la gripe A (H1N1) y prevención de crisis. Biblioteca Sede OPS Washington DC.; p. 4.
- OMS. (2010a) Organización Mundial de la Salud. Fondo de Naciones Unidas para la Infancia. Banco Mundial. Vacunas e inmunización: Situación Mundial. Tercera edición. Edición en español. Catalogación por la Biblioteca de la OMS. Ginebra; Capítulo4: 84-86

- Pan American Health Organization. World Health Organization. (2010). Report on the Progress of Pandemic Influenza (H1N1) Vaccination in the Region of the Americas; p. 2-4.
- Pickering LK, Baker CJ, Freed L, Grogg S, Poland GA, Rodewal LE, et al. (2009). Infectious Diseases Society of America. Immunization programs for infants, children, adolescents, and adults: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.*; 49(6):817–40.
- Plotkin SA. (2002). Lesson learned concerning vaccine safety. *Vaccine* (20) S16-S19.
- Reed G, Galindo MA. (2007). Cuba's National Immunization Program. *MEDICC Rev.* Fall;9(1):5–7.
- Rodríguez A, Sanabria G, Rojo N. (2006). Capacitación en salud sexual y reproductiva. *Rev Cubana Salud Pública* [Internet]. [citado el 16 de junio de 2010];32(3).
- Rodríguez MC. (2002). Evaluación del sistema de vigilancia en la atención primaria de salud: municipio Santiago de Cuba, septiembre 2002 [tesis de maestría en Epidemiología]. La Habana: IPK.
- Romanus V, Jonsell R, Bergquist SO. (1987). Pertussis in Sweden after the cessation of general immunization in 1979. *Pediatr Infect Dis J.* Apr;6(4):364–71
- Ruiz –Palacios GM, Pérez I, Velazquez FR. (2006). Human rotavirus vaccine study group. Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis. *N Engl. Med.*; 354: 11-22.

- Ruggeberg J, Gold M, Bayas JM, Blume MD, Bonhoeffer J, Friedlander S, et al. (2007). Anaphylaxis: Case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine*. 25:5675–84.
- Scanlon T. (2002). MMR vaccine uptake may be lower than reported because of manipulation of target groups. *Br Med J*; 324: 733.
- Schonberger LB, McGowan JE, Gregg MB. (1976). Vaccine-associated poliomyelitis in the United States 1961–1972. *Am J Epidemiol*. Aug;104(2):202–11.
- Secretaria de Salud. (2002). Instituto Mexicano del Seguro Social. Eventos Temporalmente Asociados a la Vacunación. Manual de procedimientos técnicos. México DF.
- Señor RF. (2005). Integración de la informática médica a la actividad docente de la atención primaria de salud. *Revista de Ciencias Médicas La Habana*; 11 (2).
- Severini A, Battistini T, Pérez A, Lamy P, Fedelli S, Moreno J, et al. (2005). Estudio de un efecto adverso supuestamente atribuible a la vacunación e inmunización en el marco de una campaña de vacunación: experiencia en Catamarca. *Rev. Hosp. Niños de B. Aires*; Volumen 47-No. 214: 264-269
- Thacker SB. (1988). A method for evaluating systems of epidemiological surveillance. *World Health Stat Q* 41 (1):11-8.
- Tamma PD, Ault KA, del Rio C, Steinhoff MC. (2009). Safety of influenza vaccination during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.*:547-51

- Tan HF, Chang CK, Tseng HF, Lin W. (2007). Evaluation of the National Notifiable Disease Surveillance System in Taiwan: an example of varicella reporting. *Vaccine*. Mar 30;25(14):2630-3.
- Torre E, López C, Márquez, Gutiérrez J.A, Rojas F. (2005). Salud para todos si es posible. Sociedad Cubana de Salud Pública, La Habana, p.1-386)
- VAERS. (1990). Vaccine Adverse Event Reporting System. Sistema para reportar reacciones adversas a la vacunas. EE.UU [Citado el 11 de marzo de 2011]. Disponible en: <http://www.vaers.hhs.gov/spanishmain>.
- Vargas J. (2006). La seguridad de las vacunas: Un tema importante para la población. *Rev Peruana Med Exp Salud Pú*;23 :1.
- Varricchio F, Iskander J, Destefano F, Ball R, Pless R, Braun M M, et al. (2004). Understanding vaccine safety information from the Vaccine Adverse Event Reporting System. *Pediatr Infect Dis J* 23: 287- 94
- Vesikari T, Matson DO, Dennehy P. (2006). Rotavirus Efficacy and safety trial (REST) Study team. Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. *N. Engl Med*. 354: 23-33.
- Wakefield AJ. (1999). MMR vaccination and autism. *Lancet*.;354: 949–50.
- Whitembury A, Ticona M (2009). Eventos supuestamente atribuibles a vacunación o inmunización. (ESAVI). *Rev Peruana Epidemiol.*;13(3).
- WHO. (1988) World Health Assembly. Global eradication of poliomyelitis by the year 2000. Resolution WHA 41.28. Geneva: World Health Organization.

- WHO/EPI. (1991). World Health Organization. Expanded Programme on Immunization. Report of the 13th Global Advisory Group Meeting (WHO/EPI/GEN/91.3. Geneva: pags 43-44.
- WHO. (1997) World Health Organization. Surveillance of adverse events following immunization. Field guide for Programme on Immunization [Internet]. Geneva: [citado el Feb 11 de 2011]. Disponible en: <http://www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF/www9541.pdf>.
- WHO. (2000) World Health Organization. Supplementary information on vaccine safety. Part 2: Background rates of adverse events following immunization. Geneva: World Health Organization; p. 7-13.
- WHO. (2009). World Health Organization. Strategic Advisory Group of Experts on Immunization – report of the extraordinary meeting on the influenza A (H1N1) 2009 pandemic. Wkly Epidemiol Rec; 84(30):301-4.
- Zanoni G, Ferro A, Valsecchi M, Tridente G. (2005). The Green Channel of the Veneto region as a model for vaccine safety monitoring in Italy. Vaccine ;23:2354–58.
- Zhou W, Pool V, Iskander JK, English-Bullard R, Ball R, Wise RP, et al (2003). Surveillance for Safety After Immunization: Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) United States, 1991–2001. MMWR Surveill Summ. Jan 24;52 (1):1–24.
- Urbina O, Barazal A. (2002). Experiencia de la evaluación de la competencia profesional en enfermería en el período 1997-1999. Rev Cubana Educ Med Super 16(2):120-7.

- Urbina O, Otero M. (2003). Tendencias actuales en las competencias específicas de enfermería. Rev Cubana Educ Med Super [citado el 8 de febrero de 2007];17(4). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21412003000400007&lng=es&nrm=iso&tlng=es

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA DEL AUTOR SOBRE EL TEMA DE LA TESIS

1. Galindo B, Concepción D, Galindo MA, Pérez A, Saiz J. MEDICC Review, January 2012, Vol 14, No 1. Vaccine-Related Adverse Events in Cuban Children, 1999–2008.
2. Galindo B, Pelaez O, Galindo MA, Leon M, Cocepción D, Estruch L, Martinez R. Rev Cubana Med Trop 2011;63(3):231-8. Vigilancia activa de eventos adversos a la vacuna Pandemrix para prevenir la influenza AH1N1 en Cuba.
3. Vacunas Cuba 1958-2008. Libro (2011). Sistema de vigilancia de eventos adversos a las vacunas (autor del capítulo 26 del libro, Página 258)
4. Galindo B, Arroyo L. Revista Cubana de Salud Pública. Seguridad de las vacunas y su repercusión en la población. Vol. 37, número 1. Enero-Marzo 2011.
5. Galindo B, Verdasquera D. Rev Cubana Med Gen Integr 2007;23(1). Vigilancia de eventos adversos a la vacunación: experiencia cubana en la atención primaria de salud.
6. Galindo B. Informe Técnico. Programa Nacional: sistema de vigilancia de eventos a la vacunación en Cuba. Resultados del primer año. MINSAP. Octubre 2000.
7. Galindo B, Pérez A, Galindo MA. Sistema de vigilancia de eventos adversos consecutivos a la vacunación en Cuba. Revista Cubana de Medicina Tropical volumen 51 No. 3 1999. (autor)
8. Galindo B. Sistema de vigilancia de las reacciones adversas consecutivas a la inmunización. Agosto 1996. [tesis de maestría en Epidemiología] La Habana IPK; 1996

Otras publicaciones sobre el tema

1.MINSAP. Sistema de vigilancia de eventos adversos consecutivos a la vacunación. Manual de procedimientos técnicos. Dr. Miguel A. Galindo Sardiña, **Dra Belkys Galindo Santana**, Dr. Antonio Pérez Rodríguez, Dra. María Graciela Delgado, Dr. Manuel Santín Peña.

2.Liudmila I, Fariñas AT, **Galindo BM**, Pérez A Reporte técnico de vigilancia. ISSN 1028-4338.vol 12. No. 3 Mayo-Junio 2007. Evaluación del sistema de vigilancia de eventos adversos a la vacunación en Ciudad de la Habana 2006. disponible en <http://www.sld.cu/sitios/vigilancia/temas.php?idv=16807>

PRESENTACIÓN EN EVENTOS CIENTÍFICOS

1.**Galindo Santana B.** Monitoreo de los eventos adversos a la vacunación.

Implementación de un sistema de vigilancia de eventos adversos a la vacunación. Presentado en la Jornada Cubano-Gallega de Salud Pública y Epidemiología. La Habana 26-30 junio 2000

2.**Galindo Santana B.** Vigilancia de eventos adversos a la vacunación. Presentado en Convención Internacional de salud. La Habana 4 de mayo 2002.

3.**Galindo Santana B.** Vigilancia de eventos adversos a la inmunización: Sus primeros resultados en Cuba. Presentado en Congreso Mundial de Infectología Pediátrica. Chile. 19-23 noviembre 2002.

4.**Galindo Santana B.** Vigilancia de eventos adversos a la vacunación: Su impacto en Cuba. Presentado en el XXIII Congreso Colombiano de Pediatría. 26-29 agosto 2003.

5.**Galindo Santana B.** Eventos adversos a las vacunas. Presentado en el Primer Taller Nacional de Vacunación. La Habana 29 agosto 2003

6.**Galindo Santana B.** Impacto del programa de vacunación en Cuba. Presentado en el VI Congreso Centroamericano de Parasitología y Medicina Tropical. IV Congreso Guatemalteco de Parasitología y Medicina Tropical. Guatemala 11-14 noviembre 2003.

7.**Galindo Santana B.** Vigilancia de eventos adversos a la vacunación 2004. Presentado en el evento Vigilancia en salud. La Habana 4-7 octubre 2005.

8.**Galindo Santana B.** Mesa Redonda: Vigilancia de eventos adversos a la vacunación. Presentado en el Foro Nacional de Investigación e Innovación en salud FIINSA 27-29 noviembre 2006

9. **Galindo Santana B.** Programa de Inmunización en Cuba. Principales resultados del sistema de vigilancia de eventos adversos a la vacunación. Presentado en el Congreso Higiene y Epidemiología La Habana 5-9 noviembre 2007

10. **Galindo Santana B.** Taller de Vacunación segura. Participante. La Habana 30 noviembre – 3 diciembre 2010

11. **Galindo Santana B.** Vigilancia de eventos adversos a la vacunación en Cuba, Experiencia de 10 años. Vigilancia activa de eventos adversos a la vacuna Pandemrix, contra la influenza H1N1 en Cuba. Presentado en VIII Congreso Brasileño de Epidemiología. Brasil, Sao Paulo 12-16 noviembre 2011

Premios y reconocimientos:

- **Galindo Santana B,** Pérez Rodríguez A. Galindo Sardiña MA, Ramil Valdes JD, Gran Alvarez MA, Santin Pena M, Zacca E. Vigilancia de eventos adversos a las vacunas. **Resultado Relevante Institucional. IPK** Octubre 2000.

- **Galindo Santana B,** Pérez Rodríguez A. Galindo Sardiña MA, Ramil Valdes JD, Gran Alvarez MA, Santin Pena M, Zacca E. Vigilancia de eventos adversos a las vacunas. (trabajo secreto IPK/10-2000). **Premio de la Academia de Ciencias de Cuba.** La Habana 15 enero 2001

- **Galindo Santana B,** Pérez Rodríguez A. Galindo Sardiña MA, Ramil Valdes JD, Gran Alvarez MA, Santin Pena M, Zacca. Vigilancia de eventos adversos a las vacunas. (trabajo secreto IPK/10-2000). Ponencia relevante XIII Forum de Ciencia y Técnica. La Habana octubre 2000.

- **Galindo Santana B,** Pérez Rodríguez A. Galindo Sardiña MA, Ramil Valdes JD, Gran Alvarez MA, Santin Pena M, Zacca. Vigilancia de eventos adversos a las vacunas.

(trabajo secreto IPK/10-2000). **Ponencia Destacada. XIV Forum Nacional de Ciencia y Técnica. La Habana** 10 enero 2003.

ANEXOS

ANEXO 1. Modelo Primario de Recolección de Datos

Modelo 84-36-2
Epidemiología

ENCUESTA EPIDEMIOLOGICA DE EVENTOS ADVERSOS A LA VACUNACION

DATOS GENERALES DEL PACIENTE	NOMBRE _____		1ER. APELLIDO _____		2DO. APELLIDO _____		Sexo <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F		
	Fecha de Nacimiento: Día _____ Mes _____ Año _____		Edad <input type="checkbox"/> días <input type="checkbox"/> mes <input type="checkbox"/> años		DIRECCION: (Calle, No. Entrecalles, ciudad o pueblo) _____				
	Consultorio: _____		Area de Salud: _____		Municipio: _____		Provincia: _____		
								Embarazada: <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	
DATOS DE LA VACUNACION	Fecha de Vacunación: Día _____ Mes _____ Año _____			Fecha de Notificación: Día _____ Mes _____ Año _____					
	Tipo vacuna	No. dosis	Sitio de Aplicación	Via administrac.	Lugar Aplicación	Fabricante	Lote		
ANTEC. PATOL.	PERSONALES			FAMILIARES					
	ALERGIA	CONVULS.	ASMA	ALERGIA	CONVULS.	ASMA			
	SI NO	SI NO	SI NO	SI NO	SI NO	SI NO			
	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>			
SINTOMAS Y SIGNOS			Fecha Inicio		Fecha Terminación				
			día	mes	año	día	mes	año	
	1. Absceso sitio inyección								
	a. Esteril								
	b. Bacteriano								
	Res. Cultivo: _____								
	2. Linfadenitis (Inc. Supurativa)								
	a. Nódulo linfático >= 1.5 cm								
	b. Nódulo linfático tray. Sinuoso								
	3. Reacciones locales severas								
	a. Inflamación más allá de la articulación más cercana								
	b. Dolor, enrojecimiento e inflamación de más de 3 días								
	4. Parálisis aguda								
	a. Poliomielitis asoc. a vacuna								
	b. Síndrome de Guillain Barré								
	5. Encefalopatías								
	a. Convulsiones								
	b. Severa alteración de conciencia por uno o más días								
	c. Cambio de conducta por uno o más días								
	d. Daño cerebral permanente								
	6. Encefalitis								
	7. Meningitis								
	8. Reacción alérgica								
	9. Convulsiones								
	a. Febriles								
	b. Afebriles								
	10. Reacción anafiláctica								
	11. Shock anafiláctico								
	12. Artralgia								
	a. Persistente								
	b. Transitorio								
	13. Fiebre								
	a. De 39 a 39.9°C								
	b. De 40° y más								
	14. Colapso o Shock								
	15. Osteitis / osteomielitis								
	16. Llanto persistente								
	17. Sepsis								
	18. Síndromes de shock tóxico								
	19. Rash								
	20. Púrpura trombocitopénica								
	21. Otros eventos severos e inusuales que aparezcan sin transcurrir 4 semanas de la vacunación								
	¿Cuál?								
INGRESO HOSPITALARIO:									
Fecha de Ingreso: DIA _____ MES _____ AÑO _____			Fecha de Alta: DIA _____ MES _____ AÑO _____			Estado al Alta: <input type="checkbox"/> Curado <input type="checkbox"/> Secuela <input type="checkbox"/> Fallecido <input type="checkbox"/>			
Médico de la Familia: _____				Subdirector de Higiene y Epidemiología del Área: _____					
Nombre y Apellidos _____				Nombre y Apellidos _____					
Firma _____				Firma _____					

ANEXO 2.

ATRIBUCIONES DE LOS DIFERENTES NIVELES DEL SISTEMA DE SALUD

NIVEL CENTRAL

El Ministro de Salud Pública a través del viceministro a cargo de la Higiene y la Epidemiología será responsable de la normación, supervisión y evaluación del Sistema de Vigilancia a todos los niveles.

El Director Nacional de Atención Primaria de Salud será responsable de que los médicos y enfermeras de la familia garanticen la vigilancia de los eventos adversos a las vacunas y la notificación correspondiente de las mismas.

El Jefe del Programa Nacional de Inmunización será responsable del funcionamiento del Sistema de Vigilancia a través de actividades de capacitación, supervisión y evaluación en el terreno.

NIVEL PROVINCIAL

El Director Provincial de Salud Pública asesorado por el vicedirector de Higiene y Epidemiología y el Jefe del Programa Nacional de Inmunización, será responsable de la ejecución, supervisión y evaluación del Sistema de Vigilancia en la provincia.

El Jefe del Departamento de Atención Primaria de Salud será responsable de que los médicos y las enfermeras de la familia garanticen la vigilancia de los eventos adversos en los vacunados en la provincia así como su notificación al Área de Salud.

El Jefe del Programa Provincial de Inmunización será responsable del funcionamiento del Sistema de Vigilancia en la provincia para lo cual realizarán actividades de capacitación, supervisión y evaluación en el terreno.

NIVEL MUNICIPAL

El Director Municipal de Salud, asesorado por el Subdirector de Higiene y Epidemiología y el Jefe del Programa de Inmunización, será responsable de la ejecución, supervisión y evaluación del Sistema de Vigilancia a ese nivel.

El Jefe de Departamento de Atención Primaria de Salud será responsable de que los médicos y enfermeras de la familia garanticen la vigilancia de los eventos adversos a las vacunas, así como su notificación al Área de Salud.

El Jefe del Programa Municipal de Inmunización será responsable del funcionamiento del Sistema de Vigilancia en el municipio para lo cual realizarán actividades de capacitación, supervisión y evaluación en el terreno.

A NIVEL DE AREA DE SALUD

El Director del Área de Salud asesorado por el subdirector de Higiene y Epidemiología será responsable de la ejecución, supervisión y evaluación del Sistema de Vigilancia a ese nivel.

El Jefe del departamento de estadísticas del área de salud, será responsable de recepcionar, procesar y emitir información sobre los eventos adversos ocurridos, de acuerdo a la periodicidad normada.

Los jefes de Grupos Básicos de trabajo del área de salud serán responsables de que los médicos y las enfermeras de familias y los médicos y enfermeras de vacunación, garanticen la vigilancia de los eventos adversos, así como su notificación al Municipio.

El subdirector de Higiene y Epidemiología del área de salud y el funcionario que atiende farmacovigilancia serán responsables del funcionamiento del sistema de

vigilancia en el área de salud para lo cual realizarán actividades de capacitación, supervisión y evaluación a ese nivel.

A NIVEL DEL CONSULTORIO DEL MEDICO DE LA FAMILIA

El médico de la familia contando con el apoyo de la enfermera, ha sido el responsable de la ejecución del sistema de vigilancia de los eventos adversos consecutivos a la vacuna en su territorio para lo cual cumplirá las siguientes funciones:

- Enfoque educativo.
- Exigencia del cumplimiento de las normas técnicas de vacunación.
- Acciones de control de foco

ANEXO 3. Para evaluar estructura (guía de entrevista aplicada a los vicedirectores de Higiene y Epidemiología)

Guía de Entrevista

Compañero (a):

La siguiente entrevista tiene como objetivo recoger información sobre recursos humanos y materiales propios del Sistema de Vigilancia de eventos adversos consecutivos a la vacunación de su provincia/ municipio. Se recaba de usted su cooperación en la recogida del dato primario. Se garantiza que la información que usted emita se mantendrá en completo anonimato. Si está conforme con ayudar hágalo constar con su firma _____

Municipio: _____

1. Recursos Humanos:

- a.) Total de médicos de familia en el municipio: _____
- b.) Total de enfermeras de familia en el municipio: _____
- c.) Total de Vicedirectores de Higiene y Epidemiología físicos en las áreas de salud: _____

2. Recursos Materiales:

- a.) Existe en el área de salud teléfono para la comunicación inmediata de eventos adversos:
Si _____ No _____
- b.) Número de vacunatorios con existencia del modelo 84-30-2 para el reporte de eventos adversos a la vacunación: _____
- c.) Total de vacunatorios: _____
- d.) Total de Consultorios Médicos de Familia: _____

3. Capacitación:

- a.) Total de actividades de capacitación que se han realizado en el municipio sobre vigilancia de eventos adversos a la vacunación en el 2006: _____
- b.) Número total de vicedirectores de Higiene y Epidemiología de las áreas de salud participantes en actividades de capacitación: _____
- c.) Número de capacitados en la Primera Actividad: _____
- d.) Número de capacitados en la Segunda Actividad: _____
- e.) Número de capacitados en la Tercera Actividad: _____

ANEXO 4. Para evaluar el proceso. Cuestionario aplicado a los Vicedirectores de Higiene y Epidemiología, médicos y enfermeras de la familia.

Cuestionario

Compañero (a):

Este cuestionario forma parte de un trabajo de investigación que tiene como objetivo contribuir al perfeccionamiento del Sistema de Vigilancia de eventos adversos consecutivos a la vacunación en la provincia/municipio. Se necesita información sobre dicho sistema de vigilancia. No se trata de un examen, por lo que no es obligatoria su identificación y se le agradece su colaboración. Si está conforme con ayudar hágalo constar con su firma _____

Área de Salud: _____ Municipio: _____

Marque con una X su ubicación laboral:

- _____ Vicedirector de Higiene y Epidemiología
_____ Médico de familia
_____ Enfermera de familia

1. Cuando el médico de familia conoce de la presencia de un evento adverso debe llenar y completar:

- a.) _____ El Informe al Director del Área de Salud.
b.) _____ La encuesta epidemiológica de eventos adversos (Modelo 84-30-2).
c.) _____ El cálculo de la tasa por vacunas.
d.) _____ El encuentro y reunión mensual con el Vicedirector de Higiene y Epidemiología del área y el jefe del Grupo Básico de Trabajo.

2. ¿Considera Usted que el tiempo dedicado al llenado de la encuesta y transmisión de la información interfiere en otras actividades a realizar en el consultorio o en su labor profesional?

_____ Si _____ No

3. ¿Considera Usted que en la encuesta de eventos adversos sólo es posible recoger los síntomas que se describen en la misma? Responda:

_____ Si _____ No

4. Marque con una X. El Sistema de Vigilancia reporta eventos adversos para:

- a.) _____ Sólo las vacunas que se aplican en el Programa Nacional de Inmunización.
b.) _____ Todas las vacunas.

c.) _____ Las vacunas aplicadas a grupos de riesgo.

5. ¿Quiénes de los siguientes trabajadores de la salud participan de forma directa en la vigilancia de eventos adversos?

- a.) _____ Médico de Familia.
- b.) _____ Vicedirector de Higiene y Epidemiología del Área de Salud.
- c.) _____ Técnico de Estadística.
- d.) _____ Enfermera.
- e.) _____ Director.

6. ¿Cómo se siente participando en el Sistema de Vigilancia de eventos adversos consecutivos a la vacunación?

- a.) _____ Bien.
- b.) _____ Regular.
- c.) _____ Mal.

7. ¿Considera Usted que el Sistema de Vigilancia de eventos adversos consecutivos a la vacunación es capaz de identificar todos los síntomas y signos que son atribuibles a las vacunas?

_____ Si _____ No

8. De los siguientes indicadores, marque con una X los que Usted considere tengan la capacidad de detectar eventos adversos en la población susceptible:

- a.) _____ Frecuencia de eventos adversos.
- b.) _____ Tasa de eventos adversos general y específica por dosis aplicada.
- c.) _____ Razón hombre/mujer de eventos adversos.
- d.) _____ Frecuencia de eventos adversos por lotes de vacunas.

9. Marque con una X la respuesta correcta. El período de observación para vigilar los eventos adversos es:

- a.) _____ Solo en las primeras 72 horas.
- b.) _____ A partir de los 21 días.
- c.) _____ Las primeras 72 horas, 1 semana, 15 días y 30 días.

10. Después de la aplicación de la vacuna DPT, en dos poblaciones A y B se observan los siguientes eventos adversos:

Población A. Un caso de llanto persistente (población rural).

Población B. Cinco casos de llanto persistente (población urbana).

¿Considera Usted que la aparición de este evento es atribuido a la aplicación de esta vacuna?

_____ Si _____ No

11. En la población N después de aplicar la vacuna de la hepatitis B, con dos lotes, se observan varios eventos adversos por el médico de familia, en tal situación se decidió:

- a.) _____ Retirar los lotes y suspender la vacunación.
- b.) _____ Continuar vacunando.

12. En la vigilancia de eventos adversos consecutivos a la vacunación debe participar todo el equipo del área de salud:

_____ Verdadero _____ Falso

13. Enumere quiénes participan en el área de salud en la vigilancia de eventos adversos consecutivos a la vacunación:

_____ _____ _____ _____
_____ _____ _____ _____

14. ¿Qué acciones realizan el médico y la enfermera de la familia después de vacunar? Marque con una X la respuesta correcta:

- a.) _____ Dispensarización.
- b.) _____ Nada.
- c.) _____ Observación.

15. En el caso de que se presente un evento adverso ordene cronológicamente todos los pasos a tener en cuenta:

- a.) _____ Detección y notificación del caso.
- b.) _____ Planteamiento de las acciones.
- c.) _____ Investigación del evento adverso.
- d.) _____ Conclusiones e Informe final a los niveles correspondientes.

16. Cuando Usted conoce de la presencia de un evento adverso grave, lo notifica:

- a.) _____ Cuando es orientado por el nivel superior.
- b.) _____ En las primeras 24 horas.
- c.) _____ De forma inmediata.
- d.) _____ En las primeras 72 horas.
- e.) _____ Cuando encuentre los medios disponibles.

17. ¿Cuál es su opinión del sistema de vigilancia de eventos adversos consecutivos a la vacunación?

ANEXO 5. Evaluación del Cuestionario (Anexo 4)

Cuestionario	Respuesta correcta
Pregunta 1	Inciso (b.)
Pregunta 2	Respuesta negativa
Pregunta 3	Respuesta negativa
Pregunta 4	Inciso (b.)
Pregunta 5	Inciso (a.), (b.) y (d.)
Pregunta 6	Inciso (a.)
Pregunta 7	Respuesta afirmativa
Pregunta 8	Incisos (b.) y (d.)
Pregunta 9	Inciso (c.)
Pregunta 10	Respuesta afirmativa
Pregunta 11	Inciso (a.)
Pregunta 12	Afirmación verdadera
Pregunta 13	Profesionales de salud y/o otros trabajadores del sector involucrados con el sistema de vigilancia de eventos adversos.
Pregunta 14	Inciso (c.)
Pregunta 15	Ordenamiento (a.), (c.), (b.) y (d.)
Pregunta 16	Inciso (c.)

ANEXO 6. Para evaluar el atributo de oportunidad

Guía de entrevista

Compañero (a):

La siguiente entrevista tiene como objetivo recoger información del sistema de vigilancia de eventos adversos consecutivos a la vacunación. Se necesita información sobre dicho sistema de vigilancia. Se espera de usted la total cooperación en la recogida del dato primario. Si está conforme con ayudar hágalo constar con su firma _____

1. ¿Cuántos eventos adversos a la vacunación se notificaron? _____
2. ¿Cuántos eventos adversos fueron reportados en los primeros 10 días? _____
3. **¿Cuántos eventos adversos graves a la vacunación se notificaron?**

4. **¿Cuántos eventos adversos graves a la vacunación fueron reportados de forma inmediata?** _____
5. ¿Cuántas investigaciones epidemiológicas se realizaron a los eventos adversos graves? _____