

MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA
INSTITUTO DE MEDICINA TROPICAL PEDRO KOURÍ

Caracterización de los eventos adversos atribuibles a la inmunización en población pediátrica. Pinar del Río, 2017.

Autora: Dra. Elba Cruz Rodríguez

Especialista de I grado en Medicina General Integral

Especialista de I grado en Higiene y Epidemiología

Tutora: Dra. Belkys María Galindo Santana DrC.

Asesor: Dr. Waldemar Baldoquín Rodríguez

**Tesis presentada en opción al grado científico de
Máster en Epidemiología**

La Habana, 2019

**“En esta obra puedo poner, de manera que sea durable y útil,
todo lo que a pura sangre me ha ido madurando en el alma”**

José Martí

Dedicatoria

A la Revolución cubana, por todas las oportunidades.

A mis padres, por haber consagrado su vida a mi educación y formación.

A mis hermanas, por ser fuente de cariño y comprensión.

A mi esposo, porque en los momentos difíciles, cuando hemos creído no tener salida, siempre me ha ofrecido su amor y apoyo incondicional.

Muy especialmente a mis niñas, la presente y la ausente, porque son el remanso de paz que busco constantemente para reposar mi alma.

Agradecimientos

A mi tutora Belkys, por haberme dado toda la ayuda posible y transmitido sus conocimientos.

A mi asesor Waldemar, por sus oportunos consejos y dedicarme parte de su valioso tiempo sin una queja.

A Damarys, por su colaboración incondicional.

A todos los que de una u otro forma contribuyeron a la realización de este trabajo.

RESUMEN

Introducción La vigilancia de eventos adversos atribuibles a la inmunización en Cuba, tiene alcance nacional. Pinar del Río presenta altas tasas de reporte de los mismos en los niños. **Objetivo** Caracterizar los eventos adversos atribuibles a la inmunización, en la población pediátrica de Pinar del Río, en 2017. **Metodología** Se realizó un estudio transversal, de las notificaciones realizadas del 1ro de enero al 31 de diciembre de 2017, en los niños de 0 a 18 años de edad. La información se obtuvo de la base de datos nacional. Los eventos adversos se describieron según variables sociodemográficas, clínicas y epidemiológicas. Se calcularon las tasas observadas, y se identificó la relación entre determinados factores y la ocurrencia de los eventos mediante análisis bivariado y multivariado. **Resultados** Las mayores tasas fueron aportadas por los menores de un año, la vacuna pentavalente, la tercera dosis, la vía intramuscular, el cuadrante antero lateral del muslo y la aplicación en los policlínicos. Prevalcieron los síntomas generales, con supremacía para la fiebre. Se observaron reacciones locales severas, episodios de hipotonía e hipo respuesta, llanto persistente y rash, en frecuencias no esperadas. La ocurrencia de los eventos estuvo relacionada con el cuadrante antero lateral del muslo, la vacuna pentavalente, y el número de dosis. **Conclusiones** Los eventos adversos predominaron en la población menor de un año, que recibe mayor número de dosis de vacunas. La región anatómica y el tipo de vacuna mostraron la mayor fuerza de asociación con la ocurrencia de los ESAVI. Las tasas observadas superaron los valores esperados, sin embargo, la ausencia de eventos graves evidencia que los beneficios de la inmunización son mayores que sus riesgos.

Contenido

INTRODUCCIÓN.....	7
MARCO TEÓRICO	9
Las vacunas y sus características.....	11
Programa Nacional de Inmunización en Cuba	13
Los eventos adversos atribuidos a la inmunización.	16
Sistema de vigilancia de eventos adversos a vacunas en Cuba.	25
OBJETIVOS.....	29
METODOLOGÍA.....	30
Diseño general del estudio.....	30
Población objeto del estudio.....	30
Criterios de inclusión.....	30
Variables a estudiar	30
Definición y clasificación de las variables.	31
Técnicas y Procedimientos	35
Aspectos éticos	39
Beneficios de este estudio.....	39
RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	41
CONCLUSIONES.....	72
RECOMENDACIONES	73
BIBLIOGRAFÍA	74
ANEXOS	88

INTRODUCCIÓN

La vacunación segura es un componente esencial de los Programas de Inmunización, que incluye 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, la vigilancia de los eventos adversos atribuidos a las mismas, y el fortalecimiento de los vínculos con los medios de comunicación para brindar mensajes claros a la población.^{1,2,3}

Todo medicamento, incluidas las vacunas, puede causar eventos adversos. Se puede afirmar, por lo tanto, que la seguridad absoluta (ausencia de cualquier evento adverso) no existe cuando se administra una vacuna o cualquier otro producto sanitario.^{4,5}

Se define como Evento Adverso Supuestamente Atribuible a la Vacunación o Inmunización (AEFI, por sus siglas en inglés, ESAVI, según la terminología usada en Las Américas) a cualquier incidente médico que ocurre después de la vacunación e inmunización pero que no necesariamente tiene una relación causal con el uso de la vacuna. Puede ser una señal desfavorable o no planeada, la detección de estudios de laboratorio alterados o la presencia de signos, síntomas o enfermedades.¹⁻⁷

Los eventos adversos atribuibles a la vacunación e inmunización, según la Organización Mundial de la Salud (OMS), se clasifican desde el punto de vista clínico según su intensidad o magnitud,^{2,8,9} gravedad, localización o extensión en el organismo humano, y frecuencia o periodicidad,^{4,10,11} y desde el punto de vista epidemiológico según causalidad.^{6,7}

En distintos países se han desarrollado Sistemas de Vigilancia de Eventos Adversos a Vacunas (VEAV), la mayoría de los cuales realiza vigilancia pasiva, y la OMS ha elaborado una guía para implementar el monitoreo de los ESAVI que persigue, predominantemente, la detección de errores del programa, una rápida respuesta y equipos de evaluación.^{11,12}

Es muy importante que el personal implicado en la vacunación conozca cuáles son los eventos adversos que pueden presentarse tras la administración de las vacunas, ya que uno de los argumentos utilizados por los grupos antivacunas son los riesgos asociados a este proceder, a pesar de que a lo largo del tiempo se ha demostrado con evidencias científicas que los beneficios de esta intervención son mayores que los riesgos.

En la actualidad, debido al incremento de la informatización de las sociedades y la utilización de las redes sociales, los movimientos antivacunas son más activos que nunca, lo que ha contribuido en cierta medida a la disminución de las coberturas de vacunación y la reintroducción de enfermedades transmisibles en algunos países.

En Cuba, desde 1999, se implementa el Sistema de vigilancia de ESAVI, con el objetivo de que sean identificados y notificados todos los eventos adversos a vacunas, se recopile y procese la información y se tomen las medidas necesarias.^{11,12}

La Autoridad Reguladora Nacional (ARN), establece la metodología para su investigación, y asevera que, aunque las vacunas recomendadas por el PNI en el país son seguras y eficaces, ocurren eventos adversos después de la vacunación los cuales son generalmente leves, siendo los graves más escasos.¹³

Una investigación realizada en el país en población pediátrica, encontró una tasa general de 57,8 eventos adversos por 10^5 Dosis Aplicadas (DA), con una gran variabilidad entre las tasas de las provincias.^{11,14}

Pinar del Río presenta de forma sistemática en el tiempo, altas tasas de notificación de eventos adversos atribuibles a la inmunización en la población pediátrica, muy superiores al indicador establecido por el sistema de vigilancia (50 eventos por cada 10^5 DA), y a la tasa nacional.

Con el objetivo de dar respuesta a la interrogante de ¿Cuáles son las características de los eventos adversos atribuibles a la inmunización, en la población pediátrica de Pinar del Río, y los factores relacionados con los mismos? se decidió realizar el presente estudio, cuyos resultados permitirían enriquecer el conocimiento de la temática a nivel del territorio, y darían salida a un objetivo prioritario del Programa de Inmunización y de la vigilancia pos comercialización de vacunas que es la investigación de eventos adversos en sitios de alta incidencia de éstos.

MARCO TEÓRICO

La ciencia nos ha dado medicamentos antiinfecciosos y vacunas que ayudan a mantener bajo control muchas de las enfermedades transmisibles. No obstante, los medicamentos antiinfecciosos están perdiendo rápidamente su eficacia conforme va en aumento la resistencia de los microorganismos. Nada demuestra mejor la eficacia de las vacunas que la erradicación de la viruela, y las recientes disminuciones a nivel global en la incidencia de poliomielitis y sarampión.¹⁵

Antecedentes históricos de la vacunación en el mundo y en Cuba.

El último caso de infección natural de viruela en el mundo se produjo en Somalia en octubre de 1977. Al año siguiente, se produjo la muerte de una persona infectada por virus de viruela procedente del laboratorio en la Universidad de Birmingham, Inglaterra. En 1979, la OMS certificó la erradicación mundial de la enfermedad, lo cual fue confirmado por la Asamblea Mundial de la Salud en mayo de 1980.^{15,16}

Pero llegar a esa óptima posición de la erradicación de la viruela fue consecuencia de un largo proceso que se inicia con Edward Jenner en Inglaterra, el cual aprovechó la larga experiencia de los curadores empíricos en Asia, que usaban la serosidad de las pústulas varicosas curadas, para provocar la enfermedad atenuada en los niños y lograr la posterior inmunidad permanente. La vacunación se difundió en Europa y de aquí al resto del mundo cuando Jenner la reinventó, la perfeccionó y demostró en gran escala su eficacia.¹⁶

En cuanto a la poliomielitis, hablar de sus vacunas supone contar la historia de dos investigadores estadounidenses, Jonas Salk y Albert Sabin, que trabajaron a contrarreloj para dar con una estrategia preventiva frente a la peligrosa enfermedad. Aunque los primeros intentos por fabricar esa vacuna datan de los años treinta del pasado siglo, lo cierto es que no sería hasta dos décadas después cuando se obtendrían los primeros resultados eficaces. Casi sesenta años más tarde de la invención de la vacuna de Salk, la enfermedad de la polio ha dejado de ser un problema médico de grandes magnitudes a nivel internacional. Esto se le debe a su trabajo, junto con el de Albert Sabin.¹⁷

Hoy la poliomielitis parece estar llamada a ser la segunda enfermedad transmisible erradicada en el mundo. En la Asamblea Mundial de la Salud celebrada en mayo de este año 2018, los países aprobaron el plan de acción estratégico de la OMS a cinco años sobre la transición en la poliomielitis, diseñado para fortalecer los sistemas de

salud de los países que se vean afectados por la reducción y el eventual cierre de la Iniciativa Mundial para la Erradicación de la Polio (EPGI).^{18,19}

En el caso del sarampión, antes de la introducción de la vacuna, era una enfermedad “obligada” en la niñez, de tal manera que a los 20 años de edad más de 90% de la población mundial ya la había tenido. De comportamiento endémico global, causaba epidemias de grandes proporciones cada dos o tres años. Según cifras de la OMS, en los años 80, el sarampión causaba cerca de 2,6 millones de muertes en el orbe, y luego de intensas campañas de vacunación, en el año 2013 sólo se registraron 145700 fallecidos. El sarampión está eliminado en gran parte del mundo gracias a la implementación de los programas de vacunación.²⁰

Cuba por supuesto no estuvo exenta de esta problemática. La introducción y propagación de vacunas en el país, tanto en el período Colonial como en el Republicano Burgués de nuestra historia, se debieron a la iniciativa de grandes figuras de la medicina cubana. Durante la primera mitad del siglo XIX, el Dr. Tomás Romay,¹⁶ fue considerado el pionero en la inmunización antivariólica, el cual escribió un informe sobre la inocuidad y la eficacia del procedimiento en el Papel Periódico de La Habana.²¹

Hubo también otras intervenciones profilácticas lideradas por médicos cubanos: en 1887, se inauguró el primer servicio en América Latina de vacunación antirrábica, y en 1901 se estableció la vacunación obligatoria contra la viruela.²¹

Sin dejar de mencionar que los gobernadores en la Colonia no apoyaron económicamente estas importantes actividades médico sociales, y los gobiernos de la República no aplicaron en ellas el máximo de su voluntad política.¹⁶

Durante los últimos 200 años, desde el descubrimiento de la vacuna de la viruela por Jenner, la vacunación ha controlado enfermedades que causaban gran morbilidad y mortalidad, evitando anualmente 5 millones de muertes por viruela, 2,7 millones por sarampión, 2 millones por tétanos neonatal, 1 millón por tos ferina, 600 000 por poliomielitis parálítica y 300.000 por difteria. Ha conseguido la erradicación mundial de una enfermedad, y la interrupción de la circulación del polio virus salvaje en varios continentes por lo que se está próximo a lograr la erradicación de la poliomielitis.²²

Con excepción del acceso al agua potable, no ha habido otra medida preventiva o terapéutica, ni siquiera los antibióticos, que haya tenido mayor efecto en la reducción de la mortalidad de la población de todo el mundo, como las vacunas.^{21,22}

Las vacunas y sus características.

Las vacunas son suspensiones de microorganismos vivos, inactivados o muertos, fracciones de los mismos o partículas proteicas, que al ser administrados al organismo, inducen una respuesta inmune que previene la enfermedad contra la que está dirigida.²³

Se clasifican según su composición en: Víricas y Bacterianas.

Según su forma de obtención en: Vivas atenuadas (Replicativas) y Muertas o Inactivadas (No Replicativas).

Las vacunas vivas atenuadas se componen de microorganismos mutados que han perdido su virulencia, generalmente mediante pases sucesivos en diferentes medios de cultivo y/o huéspedes animales, sin sufrir un deterioro importante en sus inmunogenicidades. La inmunidad provocada por estas vacunas es de larga duración y muy intensa, parecida a la debida a la enfermedad natural.

Suele ser suficiente una dosis salvo que se administre por vía oral (VOP). Estas vacunas se administran por inoculación, por vía respiratoria y digestiva. Este tipo de administración confiere inmunidad tanto humoral como local impidiendo la infección en la puerta de entrada del microorganismo y consiguiente diseminación del mismo. La infección vacunal puede ser contagiosa para el entorno, favoreciendo la dispersión de la infección por el virus atenuado en lugar del virus salvaje.

Las vacunas muertas o inactivadas se obtienen inactivando los microorganismos por medios físicos, químicos, o genéticos. Pueden ser de tres tipos:

- Virus o bacterias, enteros o totales.
- Toxoides o anatoxinas (antígenos segregados con capacidad inmunológica, pero sin toxicidad)
- Fracciones víricas (antígeno de superficie del virus de la Hepatitis B) o bacterianas (polisacáridos capsulares).

Con este tipo de vacunas la respuesta es menos intensa y menos duradera y fundamentalmente de tipo humoral. Se necesitan varias dosis para la primo vacunación y para mantener un nivel adecuado de anticuerpos séricos. Tienden a ser más estables; a menudo, requieren coadyuvantes; se administran generalmente por vía parenteral. No es posible la diseminación de la infección a los no vacunados.²³

La composición de las vacunas suele ser la siguiente:

- Líquido de suspensión: Varía según la vacuna. En general, suele ser agua destilada o solución salina; algunas veces, algo tan complejo como el medio donde se produjo el inmunobiológico.
- Adyuvantes: Permiten la obtención de títulos más elevados de anticuerpos con una cantidad menor de antígeno y un número más reducido de dosis. En el caso de ciertas vacunas con microorganismos muertos o fracciones de estos, se utilizan compuestos de aluminio (hidróxido, sulfato o fosfato) o calcio, ASO₄ (nuevo sistema adyuvante de la vacuna contra el VPH), MF-59 o escualeno (adyuvante de una de las vacunas antigripales disponibles).
- Preservativos, estabilizadores y antibióticos: Estos componentes son utilizados para inhibir o prevenir el crecimiento bacteriano en los cultivos virales, en el producto final y para estabilizar el antígeno. Pueden ser antibióticos específicos (neomicina, kanamicina, estreptomina, etc.) o sustancias como el timerosal, que se utiliza para evitar la contaminación en los frascos multidosis.
- Antígenos específicos según vacunas
 - Vacunas de agentes vivos atenuados: doble/triple viral, contra la varicela, contra la fiebre amarilla, contra el rotavirus, contra la fiebre tifoidea oral y antipoliomielítica oral (OPV), contra la fiebre hemorrágica argentina, BCG.
 - Vacunas de agentes inactivados (muertos): anti poliomielítica inyectable (IPV o Salk), contra la hepatitis A, antigripal, antirrábica, pertussis de células enteras y acelular, anticolérica oral, contra la fiebre tifoidea inyectable.
 - Toxoides: Vacuna antidiftérica y antitetánica.
 - Subunidades de microorganismos o virus: Vacuna polisacárida anti-*haemophilus influenzae b*, antineumocócica 23 valente y antimeningocócica A/C, B/C, A/C/Y/W135; antigripal, contra la fiebre tifoidea (polisacárido Vi)
 - Antígenos obtenidos por ingeniería genética: Vacuna contra la hepatitis B (antígeno de superficie), vacuna contra el virus del papiloma humano (vacuna recombinante de partículas virales).
 - Proteínas activas conjugadas en forma química o inmunológica, como la variante no tóxica de toxina diftérica mutante (CRM197), complejo proteico de la membrana externa del meningococo (OMP), toxoide tetánico (TT) y diftérico (TD), proteína D de *Haemophilus influenzae* no tipificable. Ejemplos: Vacunas conjugadas antineumocócicas 7 valente, 10 valente y 13 valente; antimeningocócicas C y A+C+Y+W135; anti-*Haemophilus influenzae b*.²⁴

Entre las nuevas tecnologías para el desarrollo de vacunas se encuentran:

- Vacunas quiméricas: La quimerización es el mecanismo mediante el cual los genes estructurales de un virus (por ejemplo, un flavivirus) son reemplazados por genes homólogos de otros virus de la misma familia para producir la atenuación –es decir que se trata de un virus vivo-, con gran inmunogenicidad y adecuado perfil de seguridad. El desarrollo que se encuentra en etapa más avanzada es el que está basado en la quimerización del virus vacunal atenuado contra la fiebre amarilla (cepa 17D) al cual se le insertan genes que codifican proteínas del virus salvaje del dengue, para generar una vacuna contra esta enfermedad.

- Vacunología reversa: Consiste en el análisis de las secuencias del genoma, mediante el uso de herramientas de bioinformática que permiten identificar los genes que con mayor probabilidad puedan ser candidatos para la formulación de vacunas. Estos se seleccionan en función de la predicción de que codifiquen proteínas de superficie o secretadas. Sucesivamente son clonados, expresados y analizados a fin de confirmar su localización celular in vitro y, empleando modelos animales, evaluar su inmunogenicidad y capacidad protectora. Esta metodología se utilizó con éxito por primera vez en el desarrollo de una vacuna contra el serogrupo B de *Neisseria meningitidis*.²⁴

Programa Nacional de Inmunización en Cuba

En los diferentes países, la vacunación se lleva a cabo por el Programa Ampliado de Inmunizaciones (PAI), el cual es resultado de la acción conjunta de las naciones del mundo, que requiere de alto nivel técnico y respaldo político, para lograr coberturas universales de vacunación, con el fin de disminuir las tasas de mortalidad y morbilidad causadas por enfermedades inmunoprevenibles, sobre todo en población menor de cinco años.²³

En el año 1974, la OMS propone a los estados miembros la creación del PAI,²² y en 1977 impulsa la implementación del programa en la región de Las Américas. Cuba se adelanta a esa iniciativa, e inicia el Programa Nacional de Inmunización (PNI) en 1962, como resultado de las transformaciones políticas, económicas y sociales iniciadas en 1959, momento en que las enfermedades transmisibles, entre ellas las prevenibles por vacunas eran la principal causa de morbilidad y mortalidad,^{16,21} la

inmunización no era una prioridad y no se registraba ni notificaba la cobertura de vacunación.¹⁶

El esquema de inmunización actual del país aparece en la Tabla 1, incluye 11 vacunas, para la protección contra 13 enfermedades,^{21,25} el 70 % de producción nacional,¹¹ su nomenclatura depende de los proveedores, y están definidas la edad de inicio, el número y cantidad de dosis, el sitio anatómico, la vía de administración, y el lugar de aplicación (institución de salud).

Tabla 1. Esquema de inmunización, según vacunas. Cuba. 2018.

Vacuna	Fecha de inicio de la dosis				Cantidad de dosis	Dosis en ml	Vía de admin.	Región anatómica de aplicación	Lugar de aplicación	Proveedor
	1ra.	2da.	3ra.	React.						
BCG	1ra.	2da.	3ra.	React.	1	0.05	ID	Deltoides izquierdo	Maternidad	Serum Instituto India
	24H	-	-	-						
HB	24H	-	-	-	1	0.5	IM	1/3M CALM	Maternidad	CIGB Cuba
Pentavalente	2M	4M	6M	18M	4	0.5	IM	1/3M CALM	Policlínico	CIGB Cuba
IPV	4M	8M	-	-	2	0.1	ID	1/3M CALM	Policlínico	Donación GAVI
AM-BC	3M	5M	-	-	2	0.5	IM	1/3M CALM	Policlínico	IFV Cuba
PRS	12M	-	-	6A	2	0,5	SC	Deltoides	Policlínico y escuela	Serum Instituto India
DPTe*	-	-	-	18M	1	0.5	IM	Deltoides	Policlínico	IFV Cuba
Hib*	-	-	-	18M	1	0.5	IM	Deltoides	Policlínico	CIGB Cuba
DT	-	-	-	6A	1	0.5	IM	Deltoides	Escuela	IFV Cuba
AT (VI)	10A	-	-	13 y 16A	3	0.5	IM	Deltoides	Escuela	IFV Cuba
TT	-	-	-	14A	1	0.5	IM	Deltoides	Escuela	IFV Cuba
OPV	Campañas anuales				6	2 gotas	Oral	Cavidad oral	Policlínico	Sanofi Pasteur Francia

Fuente: Ministerio de Salud Pública. Esquema nacional de Inmunización. Cuba, 2018.

*Niños hijos de madre con AgS+ Hepatitis B se reactivan con estas vacunas, no con Pentavalente

Leyenda:

BCG, vacuna contra las formas graves de la tuberculosis.

HB, vacuna contra la hepatitis B.

Pentavalente, vacuna contra la hepatitis B, la enfermedad por *Haemophilus influenzae tipo B*, la difteria, el tétanos y la tosferina o pertussis (de células enteras).

OPV, vacuna oral contra la poliomiélitis.

IPV, vacuna inactivada contra la poliomiélitis.

AM-BC, vacuna contra la enfermedad por meningococos B y C.

PRS, vacuna triple viral contra la parotiditis, la rubeola y el sarampión.

DPTe, vacuna triple bacteriana contra la difteria, el tétanos y la pertussis (de células enteras).

Hib, vacuna contra la enfermedad por *Haemophilus influenzae tipo B*.

DT, vacuna doble bacteriana contra la difteria y el tétanos.

AT, vacuna contra la fiebre tifoidea.

TT, vacuna contra el tétanos.

CIGB, Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología.

IFV, Instituto Finlay de Vacunas.

GAVI, Alianza Global para Vacunación e Inmunización (por sus siglas en inglés).

Las vacunas fueron introducidas en diferentes momentos en el esquema nacional de inmunización, y utilizaron un horizonte temporal determinado para lograr los resultados esperados con la intervención (Tabla 2). La eliminación de las enfermedades que previenen se logró con la mayoría de las vacunas, algunas en un período de tiempo tan corto como 4 meses, como es el caso de la Poliomielitis, y las otras dejaron de constituir un problema de salud.

Tabla 2. Año de intervención y de impacto, duración e impacto final de la vacunación por enfermedad, Cuba.

Enfermedad	Año de intervención	Año de impacto	Tiempo	Impacto final
Poliomielitis	1962	1962	4 meses	Eliminación
Tosferina	1962	1997	35 años	Eliminación
Tétanos neonatal	1962	1972	10 años	Eliminación
Tétanos	1962	1987	25 años	Eliminación
Difteria	1962	1979	17 años	Eliminación
Sarampión	1971	1993	22 años	Eliminación
Rubeola	1982	1995	13 años	Eliminación
Parotiditis	1986	1995	9 años	Eliminación
Síndrome de rubéola congénita	1986	1989	3 años	Eliminación
Meningitis pos parotiditis	1986	1989	3 años	Eliminación
Meningitis tuberculosa	1962	1972	10 años	Eliminación
Meningitis por Haemophilus influenzae tipo b	1999	2001	2 años	Tasa < 0,1x10 ⁵ habitantes
Hepatitis B en menores de 20 años	1992	2001	9 años	Tasa < 0,1x10 ⁵ habitantes
Meningitis meningocócica BC	1988	1993	5 años	Mortalidad <98 % Morbilidad <93 %
Fiebre tifoidea	1962	2000	38 años	Tasa < 0,1x10 ⁵ habitantes

Fuente: López Ambrón L, Egües Torres LI, Pérez Carreras A, Galindo Santana BM, Galindo Sardiña MA, Resik Aguirre S, et al. Experiencia cubana en inmunización, 1962–2016. *Rev Panam Salud Pública*. 2018; 42:e34. <https://doi.org/10.26633/RPSP.2018.34>

Según datos publicados en el Anuario Estadístico de Salud correspondiente al 2017, del año 1962 hasta ese propio año, se han aplicado en el país millones de dosis de las vacunas del esquema nacional,²⁶ y desde 1989 se alcanzan coberturas

universales por encima del 95 % (según comunicación personal de la Lic. Lena López Ambrón, jefa nacional actual del PNI cubano, Ministerio de Salud Pública de Cuba, sito en 23 y N).

Los beneficios de la organización del programa cubano de inmunización, mediante la vacunación sistemática y mantenida en el tiempo, han ejercido una influencia importante en la salud pública. Se han implementado acciones para contener –y en 11 casos eliminar– enfermedades inmunoprevenibles, respondiendo así a varias resoluciones de la OPS relativas al derecho a la vacunación.^{21,27}

Los eventos adversos atribuidos a la inmunización.

Las vacunas, aunque están diseñadas para proteger contra las enfermedades, pueden ocasionar efectos secundarios, igual que cualquier medicamento.^{4,28} Frente a los otros medicamentos la diferencia es obvia, las vacunas se crean para prevenir enfermedades, y se administran por lo general a grupos de personas sanas para que continúen sanas, por lo que su seguridad reviste una particular importancia.¹⁶

El desarrollo tecnológico en los procesos de fabricación alcanzados en las últimas décadas, la calidad de los ensayos clínicos en los que se estudian las vacunas y el mejor conocimiento de la acción inmunobiológica de las mismas ha permitido la síntesis de vacunas más eficaces y más seguras.⁴

No obstante, durante los primeros años de preparación y uso de las vacunas, los requisitos para el control de la calidad eran mínimos. Esa falta de precaución causó graves accidentes en el mundo.

- En la India (ciudad de Mulkowai), en 1902 se produjo la muerte de 19 personas por tétanos debido a que se preparó una vacuna contra la peste bubónica que se contaminó con *Clostridium tetani*.
- En Alemania (ciudad de Lubeck), en 1930 se produjo la muerte de 75 lactantes después de ser vacunados con Bacilo de Calmette y Guérin (BCG), la cual contenía una cepa virulenta de *Micobacterium tuberculosis*.
- El uso de suero humano contaminado con virus de la hepatitis B en la preparación de la vacuna contra la fiebre amarilla en 1936.
- En los EUA, en 1955 en los laboratorios Cutter se produjo un grave accidente con un lote de vacuna Salk insuficientemente inactivado, provocando 169

casos de poliomielitis entre los inmunizados, 23 casos en pacientes contacto de los inmunizados y 5 fallecidos.¹⁶

Es fundamental conocer los efectos adversos de cada inmunobiológico y realizar la vigilancia de estos, a fin de poder garantizar siempre la seguridad de las vacunas utilizadas. La vacunación segura incluye tres puntos fundamentales:

- Utilización de vacunas de calidad.
- Prácticas de inyecciones seguras.
- Monitorización de los eventos adversos.

La calidad de las vacunas está supervisada por las autoridades sanitarias, que controlan las prácticas de fabricación, y la calidad de cada lote.

Para garantizar prácticas de inyecciones seguras se deben cumplir las siguientes recomendaciones:

- Conservar la cadena de frío, no guardar las vacunas con otros medicamentos, sustancias u objetos dentro de las heladeras.
- Leer atentamente los prospectos para conocer la vacuna que se va a aplicar. Tener en cuenta la fecha de caducidad
- Reconstituir las vacunas con los diluyentes apropiados y en las cantidades indicadas.
- No mezclar diferentes vacunas en una misma jeringa.
- Utilizar los insumos apropiados para la vacunación.
- Revisar el sitio y la vía de administración correctas para la aplicación de cada vacuna.
- Descartar de modo apropiado todos los elementos usados en la vacunación.
- Verificar los eventos adversos inmediatos que pueden ocurrir en la primera hora de vacunado y notificar.
- Informar sobre los efectos posibles luego de la vacunación, por ficha de notificación.²⁴

En la vigilancia de los eventos adversos posvacunales, es importante conocer los que están descritos para cada inmunobiológico, tanto en las diferentes fases de los ensayos clínicos realizados antes del registro del producto, como en las etapas posteriores de la postcomercialización. Lo anterior garantiza la identificación y notificación del mismo, y si es necesaria la investigación para confirmar o descartar el evento notificado, determinar si existen otras causas posibles, verificar si se trata de un hecho aislado o no e informar a las partes involucradas.²⁴

La OMS asevera que el análisis de los múltiples reportes de ESAVI permite determinar si la tasa de reacción observada a una vacuna específica es mayor que la tasa esperada de reacción a esa vacuna, que a menudo está determinada a partir de estudios publicados o ensayos. Las tasas de eventos adversos promedio, observadas y de reacción a la vacuna pueden variar considerablemente para eventos específicos debido a la forma en que se recolectan y analizan los datos, pero también en relación con la epidemiología de las enfermedades en cada comunidad. Por lo tanto, cuando se compara una tasa con otra, es importante tomar en cuenta factores tales como: el tipo de vacuna, la dosis, la edad, las definiciones de casos, los métodos de vigilancia y las condiciones promedio.²⁹

En relación a estos eventos se debe tener en cuenta también lo siguiente:

- En todos los casos, los beneficios de la inmunización son siempre mayores que los riesgos.^{3,24}
- La mayor parte de las vacunas se administran durante los primeros años de vida, cuando los niños son más vulnerables a ciertas enfermedades y pueden manifestarse algunos problemas de salud. Por lo tanto, hay una alta probabilidad de que ocurran eventos de diversa naturaleza que coincidan y se asocien con la vacunación en forma sincrónica, pero que no necesariamente sean provocados o desencadenados por esta.²⁴

El éxito de la estrategia de vacunación, desde el punto de vista de la salud pública, se sustenta en lo que se conoce como inmunidad de rebaño o “herd immunity”. Esto significa que, elevadas coberturas de vacunación en la población permiten eliminar y hasta erradicar enfermedades. El desafío es que estas coberturas deben permanecer elevadas todo el tiempo. La pérdida de la confianza de la población y del propio personal de salud en las vacunas, ya sea por la presencia de eventos adversos o por el activismo de los grupos anti vacunas, puede conllevar a la disminución de las coberturas de vacunación y por tanto a la reintroducción de enfermedades ya eliminadas como está ocurriendo en algunos países.³⁰

El término ESAVI no debe ser usado como un diagnóstico clínico, sino como una definición operativa, que define la partida de la investigación, tras la cual se llega a determinar la existencia o no de causalidad.^{3,7,30}

En el año 2014, la clasificación existente de los eventos adversos atribuidos a vacunas atendiendo a su causa, fue revisada por la OMS⁶ y el Consejo para la

Organización Internacional de las Ciencias Médicas,³¹ y se introdujo una nueva quinta categoría a las cuatro anteriores, que se muestra a continuación:

- Evento relacionado con los componentes de la vacuna,
- Evento relacionado con defectos en la calidad de la vacuna,
- Evento relacionado con errores en la inmunización,
- Evento coincidente.
- **“Evento relacionado con la ansiedad”.**

En la primera categoría de eventos relacionados con los componentes de la vacuna se incluyen aquellos causados o precipitados por la respuesta del organismo a las propiedades de uno o más de esos productos, por ejemplo, al antígeno inmunizante, los antibióticos, los agentes conservadores o los adyuvantes. Se incluyen fiebre, reacción eritematosa, urticaria, reacciones locales en el sitio de inyección, y otras.^{1,4,6-8,30-32}

Los eventos relacionados con defectos en la calidad de la vacuna son causados o precipitados por problemas de calidad de la vacuna, ya sea en su contenido o en el dispositivo para su administración suministrado por el fabricante.^{1,4,6,30-32}

En el caso de los eventos relacionados con la inmunización, también llamados errores de programa o programáticos, se incluyen aquellos debidos a errores en la conservación, el almacenaje, el transporte, la manipulación o la administración de las vacunas (Tabla 3).^{1,4,6-8,30-32} El conocimiento de éstos puede ayudar a identificar la causa de las reacciones adversas.

Tabla 3.- Tipos de errores de programa y sus consecuencias. OMS. 2018.

Error de programa	Incidente adverso previsto
<p>Inyección no estéril:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Reutilización de una jeringa o aguja desechable - Esterilización inapropiada de una jeringa o aguja - Vacuna o diluyente contaminados 	<ul style="list-style-type: none"> - Reacciones en el lugar de inyección (abscesos, inflamación, celulitis, induración) - Sepsis - Síndrome de shock tóxico - Infección transmitida por la sangre, como hepatitis B, VIH...
<p>Error de reconstitución:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Agitación inadecuada de la vacuna - Reconstitución con el diluyente incorrecto - Reemplazo de la vacuna o del diluyente con otro fármaco - Reutilización en sesiones posteriores de una vacuna reconstituida 	<ul style="list-style-type: none"> - Absceso local por agitación indebida - Vacuna ineficaz* - Efecto adverso de otros fármacos, p. ej. insulina, oxitocina... - Síndrome de shock tóxico - Muerte
<p>Inyección en el lugar equivocado:</p> <ul style="list-style-type: none"> - BCG, aplicada por vía subcutánea - DTP/DT/TD superficial - Inyección en la nalga 	<ul style="list-style-type: none"> - Reacción o absceso local u otras reacciones locales - Reacción o absceso local u otras reacciones locales - Daño al nervio ciático
<p>Transporte/almacenamiento incorrecto de vacunas:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Congelación de la vacuna durante el transporte - Fallo en la cadena de frío con exposición a calor o frío excesivos 	<ul style="list-style-type: none"> - Reacción local por vacuna congelada - Vacuna ineficaz*
<p>Caso omiso de las contraindicaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Contraindicaciones temporales o permanentes ignoradas por el personal sanitario 	<ul style="list-style-type: none"> - Reacción grave prevenible

Fuente: WHO.Vaccine safety basics.Adverse events following inmunization.Vaccine reactions.Disponible en: <http://vaccine-safety-training.org/vaccine-reactions.html>

*La ineficacia de una vacuna no es estrictamente una reacción adversa; es un fallo vacunal.

Se clasifican como eventos coincidentes aquellos que no son causados por los elementos anteriores sino por otra etiología, ocurren aún si la persona no hubiese sido vacunada, sólo existe asociación temporal.^{1,4,6,7,30-32}

En la nueva categoría de eventos relacionados con la ansiedad, que son los causados por la angustia o preocupación que produce el acto de la vacunación, se consideran algunos como el síncope vasovagal en la adolescencia, los vómitos, la hiperventilación e incluso las convulsiones.^{1,4,6,30-32}

Según la intensidad o magnitud del cuadro clínico, se clasifican en eventos adversos leves, moderados, y severos.^{2,6,8,9,30}

- Eventos leves: Si los síntomas y/o signos son ligeros, benignos, fácilmente tolerados, se tratan ambulatoriamente y no dejan secuelas.
- Eventos moderados: Si los síntomas y/o signos son moderados, requieren terapia medicamentosa o aumento en la observación, hay malestar suficiente que causa interferencia con la actividad usual, pueden necesitar hospitalización pero no ponen en riesgo la vida del paciente.
- Eventos severos: Si los síntomas y/o signos son de gran intensidad, potencialmente amenazadores de la vida, prolongan la hospitalización o necesitan de un cuidado médico intensivo, acción incapacitante con inhabilidad para realizar actividades usuales.

Cuando los síntomas y/o signos ocasionan la muerte, son peligrosos para la vida, requieren hospitalización o prolongan la ya existente, resultan en discapacidad/incapacidad persistente o significativa, en un defecto al nacimiento o anomalía congénita, o requieren intervención para prevenir daños permanentes, son considerados a su vez como eventos graves.⁶

Según su extensión en el organismo humano pueden ser locales y generales.⁴

- Eventos locales: Si aparecen síntomas y/o signos en el lugar de la punción que se presentan en las primeras 48 horas tras la vacunación, varían de intensidad de forma individual y ceden espontáneamente en 1 o 2 días.
- Eventos generales: Los síntomas y/o signos son sistémicos.

En relación a la frecuencia pueden ser comunes, y raros,^{4,10,11,31,32} no obstante la OMS recomienda clasificarlos en las cinco categorías que aparecen en la Tabla 4.

Tabla 4. Clasificación de los ESAVI, según frecuencia. OMS, 2014.

ESAVI	%	Tasa
Muy comunes	≥10%	≥ 1/10
Comunes	≥1 y <10%	≥ 1/100 y < 1/10
Infrecuentes	≥0,1% y <1%	≥ 1/1000 y < 1/100
Raros	≥0,01% y <0,1%	≥ 1/10000 y < 1/1000
Muy raros	<0,01%	< 1/10000

Fuente: World Health Organization, 2014. Global manual on surveillance of adverse events following immunization, 2016 update. World Health Organization. Disponible en:

<http://www.who.int/iris/handle/10665/206144>

La mayoría de los eventos secundarios a la vacunación e inmunización, con independencia de la vacuna utilizada, suelen ser leves, aunque a algunas se les asocia con efectos secundarios graves, que son poco frecuentes.²⁸

Los eventos adversos leves más comunes, desde el punto de vista local son el dolor, la tumefacción y el enrojecimiento en el sitio de la inyección, y en los generales la fiebre, la irritabilidad, el malestar, y otros síntomas sistémicos. Su frecuencia de aparición depende del tipo de vacuna utilizada en los esquemas nacionales de inmunización (Tabla 5).³²

Tabla 5: Reacciones leves y comunes de algunas vacunas según su extensión. OMS, 2018.

Vacuna	Reacciones locales Dolor, tumefacción, enrojecimiento	Reacciones sistémicas	
		Fiebre >38°C	Irritabilidad, malestar y otros síntomas sistémicos
BCG (1)	Común	-	-
Hepatitis B	≤ 5 %	1-6 %	-
<i>Haemophilus influenzae</i> tipo b	5-15 %	2-10 %	-
Sarampión, Rubéola, Parotiditis	≈5%	5-15 %	5% (rash)
Polio oral	-	Menor del 1 %	Menor del 1 % (2)
DTPe (3)	Hasta 50 %	Hasta 50 %	Hasta 55 %
Neumococo conjugada (4)	≈20 %	≈20 %	≈20 %
Tétanos/Td	≈10 %	≈10 %	≈25 %

Fuente: WHO. Vaccine safety basics. Adverse events following immunization. Vaccine reactions. Disponible en: <http://vaccine-safety-training.org/vaccine-reactions.html>

- (1) La reactogenicidad local varía de una marca a otra de vacuna.
- (2) Diarrea, dolor de cabeza o dolores musculares.
- (3) Cuando se compara la DTPe (células enteras) con la DTPa (acelular) ésta tiene tasas más bajas.
- (4) La tasa de reacciones locales es probable que aumente con la dosis de refuerzo (hasta 50 a 85 %).

Se describen otros eventos adversos más severos como son las convulsiones, el llanto persistente, el episodio de hipotonía e hiporrespuesta, y la anafilaxia, entre otras (Tabla 6). Cada evento depende del tipo de vacuna al que están asociados, tiene un horizonte temporal específico en que pueden aparecer; y todas deben ser tributarias de investigación para determinar la implicación desde el punto de vista causal de la vacuna.³²

Tabla 6.- Tasa de reacciones raras y graves de algunas vacunas. OMS, 2018.

Vacuna	Evento (1)	Tiempo que tarda en aparecer	Tasa por dosis administradas
BCG	"BCGeitis" diseminada	1-12 meses	0,19-1,56/1 000 000
DTPe	Convulsiones (2)	0-24 horas	<1/100
	Llanto persistente		<1-2/1000
	Hipotonía/hiporreactividad		
Fiebre amarilla	Encefalitis	7-21 días	500-4000/1 000 000 en lactantes menores de 6 meses
	Anafilaxia	0-1 hora	5-20/1 000 000 (3)
Polio oral	Polio paralítica asociada a la vacuna (4)	4-30 días	2-4/1 000 000
Sarampión	Convulsiones febriles	6-12 días	1/3000
	Trombopenia	15-35 días	1/30 000
	Anafilaxia	1 hora	1/1 000 000

Fuente: WHO. Vaccine safety basics. Adverse events following immunization. Vaccine reactions. Disponible en: <http://vaccine-safety-training.org/vaccine-reactions.html>

- (1) Las reacciones (excepto la anafilaxia) no se producen si ya es inmune (90 % de los que recibieron una segunda dosis); niños >6 años es poco probable que tengan convulsiones febriles.
- (2) Las convulsiones suelen ser febriles en su mayoría. El riesgo de tener una convulsión depende de la edad de los pacientes. El riesgo es mucho menor en los lactantes <4 meses de edad.
- (3) Los casos aislados sin denominador dificultan la evaluación de la tasa en niños mayores y adultos, pero son sumamente raros (menos de 1 caso por 8 000 000 dosis).
- (4) El riesgo de polio vacunal es más alto con la primera dosis (1/750 000 en comparación con 1/5 100 000 para las dosis posteriores) y para los adultos y los inmunodeprimidos.

Se debe contar con una vigilancia orientada a identificar posibles daños en la salud de la población por la vacunación, y motivar a la vigilancia de las vacunas utilizadas, a través de la identificación y notificación de sus eventos adversos.

En la Farmacovigilancia, las vacunas están catalogadas en el rubro de medicamentos, pero existen diferencias sustanciales entre ellos, por lo cual no pueden tener el mismo sistema de vigilancia. Para las vacunas, es necesario establecer en los países los Sistemas de vigilancia de ESAVI, con sus niveles operativos, y las funciones y responsabilidades de cada uno de ellos.^{3,6}

Los sistemas de vigilancia de eventos adversos a vacunas pueden realizar:

- Vigilancia pasiva: Sistemas de reportes espontáneos.
- Vigilancia activa: Seguimiento activo post vacunación.^{6,11}

En la región europea existen sistemas de vigilancia de eventos adversos a vacunas en diferentes países. Inglaterra emplea el sistema llamado "yellow cards", al que se reportan tanto eventos adversos relacionados a fármacos como a vacunas; algunos de ellos se vigilan en forma más intensiva y son reconocidos por un triángulo negro en el envase que los contiene. También cuentan con sistemas de vigilancia Italia, Francia, España, y Australia, entre otros. Otros sistemas integran la información de varios países como el EUVAX (European Union Vaccinovigilance), que incluye a los países de la Unión Europea más Suiza y Noruega. La mayoría realiza vigilancia pasiva.¹¹

En la región de las Américas, Canadá cuenta con un sistema de vigilancia pasiva complementada con vigilancia activa conocido como IMPACT (Immunization Monitoring Program Active).¹¹ Este programa de vigilancia recibe cada año de 4 000 a 5 000 informes de casos. Solamente el 18 % de los eventos reportados como graves está probablemente relacionado con la vacunación, y cerca del 26 % de la información no tiene la calidad suficiente para permitir evaluar adecuadamente la causa de los eventos.⁸

Uno de los sistemas de vigilancia más conocido es el de Estados Unidos, que es el Sistema de Informe de Eventos Adversos a las Vacunas (VAERS, por sus siglas en inglés), que es un componente del sistema de monitoreo integral de seguridad de las vacunas, supervisado por los CDC (Centers for Disease Control and Prevention), y la FDA (Food and Drug Administration). Cada año, el VAERS recibe alrededor de 30 000 informes. La mayoría describe efectos secundarios conocidos y leves, como fiebre. Los científicos de los CDC y la FDA monitorean atentamente los informes de

VAERS para identificar eventos adversos informados que deban ser estudiados en más profundidad.^{8,28,33}

En Brasil existen dos sistemas de vigilancia, el Sistema de Información de la Vigilancia de Eventos Adversos Pos-Vacunación (SI-EAPV), como parte del PNI, y para los servicios de la red privada, la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria dispone del Sistema Nacional de Notificación para la Vigilancia Sanitaria Los EAPV notificados en el país proceden de las dos fuentes.³⁴

La vigilancia de los ESAVI en Argentina implica, la notificación espontánea de los casos por parte de los efectores de salud, dentro de las primeras 24 horas en los casos de eventos graves y dentro de la primera semana, en el resto. Se debe llenar la ficha correspondiente y realizar la denuncia del caso al programa de inmunizaciones de cada provincia, para que este notifique al Programa Nacional de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles.²⁴

En Perú la vigilancia epidemiológica de los eventos adversos a vacunas es una vigilancia pasiva e incluye solo los eventos de tipo severo, el 20 % de los casos que se notifican se clasifican como relacionados con la vacunación.^{7,30}

En Colombia se emplea la vigilancia pasiva o rutinaria, la cual opera en las unidades primarias generadoras de datos (UPGD), que conforman el sistema de vigilancia en salud pública. La red de vigilancia rutinaria para ESAVI está conformada por los prestadores de servicios de salud en los cuales se ha identificado una mayor probabilidad o riesgo de entrar en contacto con el evento, entre ellos los servicios de vacunación y de consulta externa y urgencias de pediatría; independientemente de lo anterior, cualquier servicio de salud que identifique o sospeche la existencia de un evento presuntamente posterior a la vacunación o inmunización deberá informarlo a la red.⁹

En México, el actual sistema de vigilancia creado en 1991, es igualmente pasivo, recibe notificaciones de todas las instituciones del Sistema Nacional de Salud, e incluye instituciones públicas y privadas a través del formato de notificación de ESAVI.³

En Chile, el sistema se implementó en 1994, donde se reportan eventos adversos a la vacunación en un formulario especialmente diseñado mayoritariamente por enfermeras del PAI. El estudio y la determinación de causalidad se realizan en el nivel local.³⁵

Sistema de vigilancia de eventos adversos a vacunas en Cuba.

El Sistema de Vigilancia de eventos adversos a vacunas en Cuba desde su implementación en 1999, tiene cobertura nacional.^{10-12,16,21,36-38} Para los efectos de la vigilancia y el reporte se considera como ESAVI a: “cualquier incidente médico que ocurre después de la inmunización, pudiendo estar asociado o no a la aplicación de la vacuna, u otros eventos inusuales que ocurran dentro de las 4 semanas posteriores a dicha aplicación y cuya etiología no esté bien precisada” (definición establecida por el Sistema de vigilancia en coordinación con las regulaciones de la ARN,¹³ que coincide en sus elementos fundamentales con la establecida por la OMS/OPS para ser usada por los estados miembros).⁶

Al igual que en otros países, el sistema de vigilancia se comporta de forma rutinaria como un sistema de vigilancia pasivo, aunque en ocasiones se puede realizar un seguimiento activo post vacunación, por ejemplo, durante el año 2010, se realizó una vigilancia activa e intensificada de la vacuna antigripal Pandemrix A (H1N1),³⁹ y en 2016 de la vacuna antigripal inactivada disociada EUEF "IICVSSP" AFMB de Rusia,⁴⁰ aplicadas a grupos de riesgo, incluidas las embarazadas.

El sistema de vigilancia establece que después de vacunado, el receptor de vacunas debe permanecer durante 1 hora en el vacunatorio para la observación *in situ*¹⁶ y el reporte de eventos adversos inmediatos que con frecuencia son graves como la anafilaxia.¹¹ Después las observaciones deben ser realizadas a nivel del consultorio médico de la familia por el médico y la enfermera, a las 24, 48, y 72 horas, y a los 7, 14 y 30 días de la vacuna para la identificación de todos los posibles síntomas y signos.^{11,36,37}

La notificación de los eventos adversos la realiza fundamentalmente el médico de familia, desde el nivel local en el consultorio médico del área de salud, hasta el nivel superior con sede en el Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí.^{11,36,37} Esta institución es el centro ejecutor principal del Sistema de Vigilancia de ESAVI, donde se reciben las bases de datos procedentes de las provincias, se realiza la gestión y el análisis de la información y se emiten los resultados. Es una entidad independiente del Programa de Inmunización y de las productoras de vacunas.

El médico de familia utiliza para la notificación la Encuesta epidemiológica de eventos adversos a la vacunación. El vicedirector de higiene y epidemiología del área de salud la entrega de forma personal al jefe del programa de vacunación del municipio y éste a su vez al jefe del programa de vacunación de la provincia. A este nivel se conforma

la base de datos, con la información procedente de los municipios y se envía por vía electrónica con frecuencia diaria al IPK.¹¹

Para el análisis de los datos, las tasas de eventos adversos se calculan en función de las Dosis Aplicadas (DA),^{11,16} y no en función de las Dosis Distribuidas (DD) como en otros sistemas de vigilancia.¹⁶ Se considera aceptable la tasa de hasta 50 eventos adversos por cada 10^5 DA para cualquier tipo de vacuna.

Según las directrices del CECMED,¹³ los reportes de eventos adversos consecutivos a la inmunización que son objeto de investigación son los siguientes:

- Todos los eventos adversos graves o cuya causa es inexplicada.
- Todos los que estén identificados en la lista de eventos adversos definida por el programa.
- Todos los que causen preocupación paterna o a la comunidad.
- Todos los que sean causados por errores programáticos.

Después de realizada la investigación, deberá analizarse la información para determinar la causa y confirmar el diagnóstico o sugerir otras interpretaciones posibles, concluyendo si:

- El evento definitivamente no está relacionado con la vacunación.
- El evento está relacionado con la vacunación: con la vacuna o con los aspectos operativos del programa.
- La investigación no es concluyente.

La investigación de los casos de ESAVI es un proceso complejo y exhaustivo que requiere de información clínica, programática y epidemiológica que permita clasificar los casos.⁷

El Sistema de vigilancia de eventos adversos a vacunas en Cuba, ha sido evaluado con anterioridad en algunos territorios del país,⁴¹⁻⁴⁶ y en el año 2004 fue realizada una evaluación internacional al Programa de Inmunización, que entre sus conclusiones en el componente relacionado con la vigilancia acotó que este sistema de vigilancia es universal, sistemático, fiable, sensible, con seguimiento individualizado de los eventos adversos y se realiza desde el consultorio médico de la familia.^{16,47}

Es muy importante para todos los Programas de Inmunización contar con Sistemas de Vigilancia de eventos adversos que funcionen eficientemente para obtener datos confiables sobre la seguridad después del uso generalizado de vacunas.

Deben garantizar la notificación, la detección de nuevos, inusuales o raros casos, el monitoreo del incremento de los eventos conocidos, la identificación de factores de

riesgo potenciales o de los lotes de vacunas que incrementen el número o tipo de evento adverso, y además tener un adecuado seguimiento de nuevas vacunas autorizadas para el retiro oportuno de las no seguras.

También permiten evaluar la seguridad de la vacunación o inmunización en poblaciones especiales y grupos de riesgo, como por ejemplo las mujeres embarazadas,⁴⁸ o las personas que sufran alguna afección crónica.⁷

Los sistemas de vigilancia sensibles y fiables, aportan evidencias desde el punto de vista científico, para que el personal de salud disponga de un alto grado de actualización acerca de los eventos adversos a la inmunización, necesario para minimizar las consecuencias de las organizaciones antivacunas.

Los movimientos anti vacunas basan sus demandas en argumentos tales como: creencias religiosas e ideológicas, dudas sobre la eficacia de la vacunación, el aumento del número de vacunas o sus compuestos, de los grupos de riesgo, o la falta de confianza en la seguridad de las vacunas.⁴⁹

El monitoreo de los ESAVI, es un desafío importante para garantizar la vacunación segura, las altas coberturas de vacunación, evitar la reintroducción de enfermedades eliminadas y por ende mantener los enormes logros alcanzados en la lucha contra las enfermedades transmisibles en el mundo.

OBJETIVOS

GENERAL

- Caracterizar los eventos adversos supuestamente atribuibles a la inmunización en la población pediátrica de Pinar del Río, en el 2017.

ESPECÍFICOS

- Describir los eventos adversos en la población estudiada, según variables sociodemográficas, clínicas y epidemiológicas.
- Comparar las tasas de eventos adversos observadas con las esperadas.
- Identificar los factores relacionados con la ocurrencia de los eventos adversos.

METODOLOGÍA

Diseño general del estudio

Se realizó un estudio observacional transversal, consistente en la caracterización de los eventos adversos atribuibles a la inmunización, en la población pediátrica de la provincia Pinar del Río, en 2017.

Población objeto del estudio

Estuvo constituida por todas las notificaciones de casos con eventos adversos atribuibles a la inmunización, de Pinar del Río, entre el 1ro de enero y el 31 de diciembre de 2017.

Criterios de inclusión

- Las notificaciones que cumplieran con las definiciones de caso establecidas por el Sistema de Vigilancia de ESAVI nacional,³⁷ y de la Colaboración Brighton (BC, por sus siglas en inglés).⁵⁰
- Edad de los casos reportados entre 24 horas de nacido y 18 años.
- Las notificaciones efectuadas a través del Modelo Primario de Recogida de Datos (MPRD), que es la Encuesta epidemiológica de eventos adversos a la vacunación (Anexo 1), con un llenado adecuado.
- Que no fueran errores de notificación.

Variables a estudiar

- Sociodemográficas: edad, sexo, procedencia, área de salud y municipio de residencia.
- Clínicas: síntomas, signos, enfermedades.
- Epidemiológicas: tipo de vacuna, número de dosis, vía de administración, sitio anatómico y lugar de aplicación.

Definición y clasificación de las variables.

- **edad:** definida, según el censo de población de Cuba de 2012,⁵¹ como el intervalo de tiempo transcurrido entre la fecha de nacimiento y la fecha del evento que se mide, expresada en años cumplidos. Se consideró como una variable cuantitativa discretizada en grupos de edades con las categorías siguientes:

- < 1 año
- 1-4 años
- 5-9 años
- 10-14 años
- 15-18 años

- **sexo:** referido en el censo de población de Cuba de 2012,⁵¹ como el conjunto de características físicas y constitutivas que diferencia a las personas en masculino o femenino, entendiéndose como tal, el sexo biológico. Se definió como una variable cualitativa nominal dicotómica en las categorías:

- masculino
- femenino

- **procedencia:** teniendo en cuenta las definiciones del censo de población y viviendas de Cuba de 2012,⁵¹ según las características de los asentamientos humanos donde residían los casos, se clasificó como una variable cualitativa nominal dicotomizada en:

- urbana
- rural

- **municipio:** definido, según el Proyecto de Constitución de la República de Cuba de 2018,⁵² como la sociedad local, organizada por la ley, que constituye la unidad política primaria y fundamental de la organización nacional; goza de autonomía y personalidad jurídica propias a todos los efectos legales, con una extensión territorial determinada por necesarias relaciones de vecindad, económicas y sociales de su población e intereses de la nación; con el propósito de lograr la satisfacción de las necesidades locales. Atendiendo a la dirección de residencia permanente de los casos en las unidades territoriales de la provincia Pinar del Río, según división política administrativa de Cuba del 2011 (Anexo 2, Figura 1),⁵³ se clasificó como una variable cualitativa nominal politómica que incluyó los municipios:

- 01 Sandino

- 02 Mantua
- 03 Minas de Matahambre
- 04 Viñales
- 05 La Palma
- 06 Los Palacios
- 07 Consolación del sur
- 08 Pinar del Río
- 09 San Luis
- 10 San Juan y Martínez
- 11 Guane

- **área de salud:** referido al servicio médico asistencial representado por hospital, policlínicos o coberturas brindadas por la institución del médico de la familia, según el censo de población de nuestro país de 2012.⁵¹ Atendiendo a las 20 áreas de salud de la provincia Pinar del Río, identificadas con el nombre del Policlínico como institución principal, se consideró como una variable cualitativa nominal politómica que incluyó:

- 01 Policlínico Sandino
- 02 P. Manuel Lazo
- 03 P. Mantua
- 04 P. Minas
- 05 P. Santa Lucía
- 06 P. Sumidero
- 07 P. Viñales
- 08 P. Puerto Esperanza
- 09 P. La Palma
- 10 P. Cinco de septiembre
- 11 P. Primero de enero
- 12 P. Los Palacios
- 13 P. San Diego
- 14 P. Hermanos Cruz
- 15 P. Raúl Sánchez
- 16 P. Turcios Lima
- 17 P. Pedro Borrás
- 18 P. San Luis

- 19 P. San Juan
- 20 P. Guane

- **signos y/o síntomas:** definida como las manifestaciones clínicas que pueden producirse después de la aplicación de las diferentes vacunas. Se clasificó como una variable cualitativa nominal politómica categorizada en Sí, si los signos/síntomas notificados cumplían con las definiciones de caso establecidas por el Sistema de vigilancia (Anexo 3) y/o la BC en sus niveles de certeza diagnóstica,^{54,55,56,57,58,59} o No, si no cumplían con dichos criterios. Se consideraron las notificaciones de:

- Absceso en el sitio de inyección.⁵⁴
- Linfadenitis.⁵⁴
- Reacciones locales severas.⁵⁴
- Parálisis aguda flácida post-vacunal.
- Síndrome de Guillain Barré.
- Parálisis facial.
- Encefalopatías.
- Meningitis.
- Convulsiones.⁵⁹
- Reacciones alérgicas.
- Reacción aguda exagerada.
- Shock anafiláctico.⁵⁶
- Artralgias.
- Becegeítis diseminada.
- Fiebre.⁵⁵
- Colapso o shock.
- Osteítis/osteomielitis.
- Llanto persistente.⁵⁷
- Sepsis.
- Síndrome de shock tóxico.
- Rash.
- Episodio de hipotonía hiporresponsiva (EHH).⁵⁸
- Síncope vasovagal.
- Irritabilidad.

- Malestar general.

La fiebre se analizó también como una variable cuantitativa continua con escala de intervalos, según grados de temperatura constatados, y como porcentaje de personas cuya temperatura más alta se mantuvo en dicho intervalo. Se utilizaron las categorías concebidas por la BC,⁵⁵ pero con intervalos de 0,9 °C, que son los utilizados por el sistema de vigilancia en el país:

- temperaturas de 38,0°C - 38,9°C;
- temperaturas entre 39,0°C - 39,9°C;
- temperaturas \geq 40,0°C.

- **tipo de vacuna:** definida como los diferentes tipos de antígenos vacunales recibidos por los niños como parte del esquema de inmunización en el país, para la protección contra enfermedades específicas según edades, o la vacunación a grupos de riesgo, tras la cual se presenta el evento adverso.^{21,25} Variable cualitativa nominal politómica, que incluyó los eventos adversos secundarios a la aplicación de la vacuna:

- BCG.
- HB.
- Pentavalente (HB+Hib+DPTe).
- OPV.
- IPV.
- AM-BC.
- PRS.
- DPTe.
- Hib.
- DT.
- AT.
- TT.
- AG.

- **dosis de vacuna:** definida como el número de dosis de la serie primaria o las reactivaciones de las diferentes vacunas recibidas por el niño, tras la cual se presentó el evento adverso. Variable cualitativa ordinal politómica, clasificada en cuatro categorías en función de:

- primera dosis o dosis única.
- segunda dosis.

- tercera dosis.
 - reactivación.
- **vía de administración:** definida como la forma de introducir un biológico al organismo, ya sea por vía enteral o parenteral, que es específica para cada inmunobiológico.⁶⁰ Variable cualitativa nominal politómica que consideró los eventos adversos secundarios a:
- vía enteral oral.
 - vía parenteral subcutánea.
 - vía parenteral intradérmica.
 - vía parenteral intramuscular.
- **sitio de aplicación:** se define como la región anatómica seleccionada para la aplicación de la vacuna.⁶⁰ Variable cualitativa nominal politómica, que consideró los eventos adversos secundarios a la aplicación de la vacuna en:
- la boca.
 - el deltoides.
 - 1/3 medio del cuadrante antero lateral del muslo (CALM).
- **lugar de aplicación:** teniendo en cuenta el tipo de unidad asistencial o institución donde se administró la vacuna, tras la que se presentó el evento adverso. Variable cualitativa nominal politómica, que incluyó las notificaciones correspondientes a:
- vacunatorio central (policlínico)
 - vacunatorio periférico (consultorio médico)
 - escuela
 - hospital

Técnicas y Procedimientos

Fuentes y recolección de la información

La información necesaria se obtuvo, mediante revisión documental, de fuentes primarias (MPRD, o modelo 80-30-02); y de fuentes secundarias (de los reportes de vacunación, o modelo 18-30).

El MPRD es el establecido por el sistema de información de las estadísticas de salud en el país, para el reporte sistemático de los eventos adversos a vacunas, fundamentalmente en el nivel primario de atención, que viaja en formato impreso hasta el municipio, donde es vaciado en una base de datos en formato Microsoft Excel y enviado por vía electrónica a la provincia, y de aquí al Instituto de Medicina

Tropical Pedro Kourí (IPK), en donde se conforma la base de datos de ESAVI nacional (Flujograma en Figura 2, Anexo 4).

Los reportes de vacunación (Anexo 5), son confeccionados a nivel de las áreas de salud, y los datos resumidos son enviados a los niveles superiores.

Para dar salida al objetivo 1: Describir los eventos adversos notificados, según variables sociodemográficas, clínicas y epidemiológicas, se revisó la información disponible en la Base de datos nacional de ESAVI, con sede en el Departamento de Vigilancia epidemiológica e investigaciones del IPK, correspondiente al año 2017, de la cual se seleccionaron los casos reportados por la provincia Pinar del Río, entre el 1ro de enero y el 31 de diciembre del propio año. Los casos que cumplieron los criterios de elegibilidad fueron vaciados en una base de datos en formato Microsoft Excel 2010, que fue compatibilizada con la correspondiente a la de la provincia para su depuración, obteniéndose la base de datos final, de la cual se guardó una copia cerrada, los datos fueron exportados a un gestor de datos en formato IBM SPSS Statistics versión 21, para el procesamiento estadístico.

Se examinaron los reportes de vacunación de la provincia, disponibles en el Departamento de Estadística del Centro Provincial de Higiene, Epidemiología y Microbiología de Pinar del Río, de los cuales se seleccionaron las dosis aplicadas de vacunas preventivas en los niños, desde las 24 horas de nacido hasta los 18 años de edad, en 2017.

La variable signos/síntomas se procesó teniendo en cuenta la frecuencia de presentación de cada uno de ellos para las diferentes vacunas, por lo que los números absolutos y relativos para su análisis resultaron mayores que los ESAVI reportados, ya que el mismo niño pudo haber presentado varios signos/síntomas a la vez.

Siguiendo las recomendaciones de la OMS,⁶ se realizó la clasificación de los ESAVI de la forma siguiente:

Según su frecuencia en cinco categorías:

- muy comunes: si se presentan en el 10% o más de los inmunizados.
- comunes: entre el uno y menos del 10%.
- infrecuentes: entre el 0,1% y menos del 1%.
- raros: entre el 0,01% y menos del 0,1%.
- muy raros: en menos del 0,01%.

Según localización en dos categorías:

- locales: en el sitio de inyección de la vacuna.
- generales: manifestaciones sistémicas.

Atendiendo a la intensidad del cuadro clínico, en tres categorías:

- leves: Si dolor, y/o enrojecimiento, y/o induración, nódulos, o pápulas, en o cerca del sitio de inyección de la vacuna con duración ≤ 72 horas, fiebre de $38,0^{\circ}\text{C}$ - $38,9^{\circ}\text{C}$, malestar general, irritabilidad, rash, síncope vasovagal, o reacciones alérgicas leves (urticaria, respiraciones ruidosas, edema facial o generalizado).
- moderados: Si celulitis o absceso local, linfadenitis regional, fiebre de $39,0^{\circ}\text{C}$ - $39,9^{\circ}\text{C}$, llanto persistente, reacciones alérgicas exageradas (respiración ruidosa o brevedad de la respiración debido a broncoespasmo, edema o espasmo laríngeo).
- severos: Si dolor, y/o enrojecimiento, y/o inflamación en la zona de la punción, que duró más de 72 horas, o cursó con edema que sobrepasa la articulación más próxima, fiebre $\geq 40,0^{\circ}\text{C}$, convulsiones, el EHH, sepsis, shock tóxico, artritis, osteítis, becegeítis, anafilaxia, o cualquier lesión del sistema nervioso central.

Atendiendo a su gravedad en dos categorías:

Graves: Si los síntomas/signos provocaron o prolongaron la hospitalización, resultaron en una discapacidad persistente o significativa, pusieron en peligro la vida o provocaron el fallecimiento del niño.

No graves: Si no resultaron en ninguna de las situaciones anteriores.

Se exceptuaron de la categoría de Graves, las hospitalizaciones por fiebre, pues por indicación del Programa Materno Infantil (PAMI) en el país, para la protección de esta población, todos los niños menores de un año con episodios febriles, deben ser adecuadamente evaluados, y si acuden a los cuerpos de guardia con este síntoma, independientemente de la causa, deben ser hospitalizados.

Para el análisis de la causalidad se utilizó el algoritmo propuesto por la ARN en Cuba (Figura 3, Anexo 6),¹³ y los eventos se clasificaron en las categorías siguientes:

- relacionados con los componentes de la vacuna: se incluyeron las reacciones locales leves en el sitio de inyección, la fiebre, el malestar general, la irritabilidad u otros síntomas sistémicos, y las reacciones alérgicas leves.
- relacionados con errores programáticos: los abscesos, celulitis, y reacciones graves en el sitio de inyección, parálisis del miembro, sepsis, efectos producidos por medicamento incorrecto, shock tóxico, o incluso la muerte.

- relacionado con la ansiedad: se consideraron el síncope vasovagal en los adolescentes, los vómitos, y la hiperventilación.
- coincidente: evento no incluido en las categorías anteriores, o donde no se cumple la plausibilidad biológica.

Para dar salida al objetivo 2, de realizar la comparación de las tasas de ESAVI observadas con las esperadas, se utilizó la metodología recomendada por la OMS en sus guías para el análisis de los reportes de eventos adversos atribuidos a vacunas (Tabla 7, Anexo 7).²⁹ Al no disponer de las tasas promedio de los eventos, se realizó la comparación entre las tasas observadas y las esperadas, considerando como tasa observada, la suma de las tasa promedio más el efecto adicional de la vacuna.

Para dar salida al objetivo 3: Identificar los factores relacionados con la ocurrencia de eventos adversos en la población estudiada, se identificó como variable dependiente la ocurrencia del evento adverso y como variables independientes: la edad, tipo de vacuna, número de dosis, sitio anatómico, vía de administración, y lugar de aplicación.

Para cada una de las variables independientes se identificó un grupo de exposición y otro no expuesto, que permitiera realizar los análisis bivariado y multivariado.

En la variable edad se consideró como expuestos a los niños menores de un año, y no expuestos a los ≥ 1 año.

En la variable tipo de vacuna se determinó como grupo de expuestos a los niños vacunados con Pentavalente, mientras los no expuestos incluyeron a los vacunados con las otras vacunas.

Para el número de dosis se identificó como expuestos a los casos que recibieron la primera dosis de las vacunas, y no expuestos a los que recibieron otras dosis.

En la variable vía de administración se consideró expuestos a los vacunados por vía intramuscular, y no expuestos a los vacunados por otras vías.

En la región anatómica se incluyó en el grupo de expuestos a los niños a los que se le aplicó la vacuna en el CALM, y no expuestos aquellos en los que se utilizó otra vía de administración.

Por su parte la variable lugar de aplicación consideró para la exposición a los casos vacunados en los policlínicos, y no expuestos a los vacunados en hospitales y escuelas.

Procesamiento estadístico de los datos: Se calcularon las tasas observadas generales y específicas según edad, municipio, tipo de vacuna, dosis, sitio anatómico,

vía de administración, lugar de aplicación, y de signos y síntomas, por 10⁵ DA de vacunas.

Se calculó la relación entre las variables mediante el análisis **bivariado**, apoyado en las tablas de contingencia (2x2) con el programa Epidat versión 3.1.

Se calculó la razón de prevalencia (RP), dividiendo la prevalencia del evento en expuestos entre la prevalencia del evento en no expuestos:

$$RP = \frac{\text{prevalencia en expuestos}}{\text{prevalencia en no expuestos}} = \frac{\frac{a}{a+b}}{\frac{c}{c+b}}$$

Se utilizó la prueba Ji cuadrado o exacta de Fischer según correspondiera, con los intervalos de confianza al 95 %, y el nivel de significación de error al 0,05. Se consideró relación entre las variables si $1 < RP > 1$ y su intervalo de confianza no incluía el 1, y relación estadísticamente significativa si $p < 0,05$.

Para analizar el efecto conjunto de las variables independientes, se realizó el análisis multivariado, mediante el modelo de Regresión logística binaria con la fórmula siguiente: $\text{logit}(p) = a + b_1x_1 + b_2x_2 + \dots + b_ix_i$.

Se estimó relación si el IC del OR no incluía el 1 y relación significativa si $p < 0,05$.

Los resultados se presentaron para su mejor comprensión en tablas y figuras.

Aspectos éticos

Para la realización del estudio, se solicitó la aprobación de la Comisión Científica Especializada de Epidemiología (Anexo 8), del Comité de Ética del IPK (Anexo 9), y del CPHEM de la provincia Pinar del Río (Anexo 10). Esta investigación es una subtarea del proyecto "Evaluación del Sistema de vigilancia de eventos supuestamente atribuibles a la vacunación en tres provincias de Cuba", actualmente en ejecución. No se utilizó consentimiento informado pues no se trabajó con personas, sino con datos disponibles. Se acataron los requerimientos éticos en cuanto a la confidencialidad de los datos generados, los que sólo fueron utilizados con fines docentes e investigativos.

Los resultados serán informados a la Dirección nacional de epidemiología, y a los jefes nacional y provincial del Programa de Inmunización, para la implementación y toma de acciones específicas. A todas las partes interesadas se le solicitará su autorización antes de publicar los resultados de la investigación.

Beneficios de este estudio

El estudio constituye un aporte importante al conocimiento de esta temática en la provincia Pinar del Río con información útil para el intercambio de experiencias con otras regiones del país, y dará salida a un objetivo prioritario del PNI y de la vigilancia post comercialización de vacunas, que es la investigación de los eventos adversos en sitios de alta incidencia de éstos. Sus resultados contribuirán a brindar una mejor atención de salud a la población infantil pinareña.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

Entre el 1ro de enero y el 31 de diciembre del año 2017, Pinar del Río notificó al IPK, mediante el MPRD, 588 casos con ESAVI. De ese total, no fueron evaluadas por elegibilidad tres notificaciones, por tener los casos edad mayor a 18 años, y evaluadas por elegibilidad 585 notificaciones. Resultaron elegibles pero no incluídos 98 reportes, de los mismos 51 por fecha atrasada y 47 por haberse notificado en más de una ocasión. Estuvieron disponibles para el análisis, por cumplir los criterios de elegibilidad 487 notificaciones de eventos adversos (Figura 4).

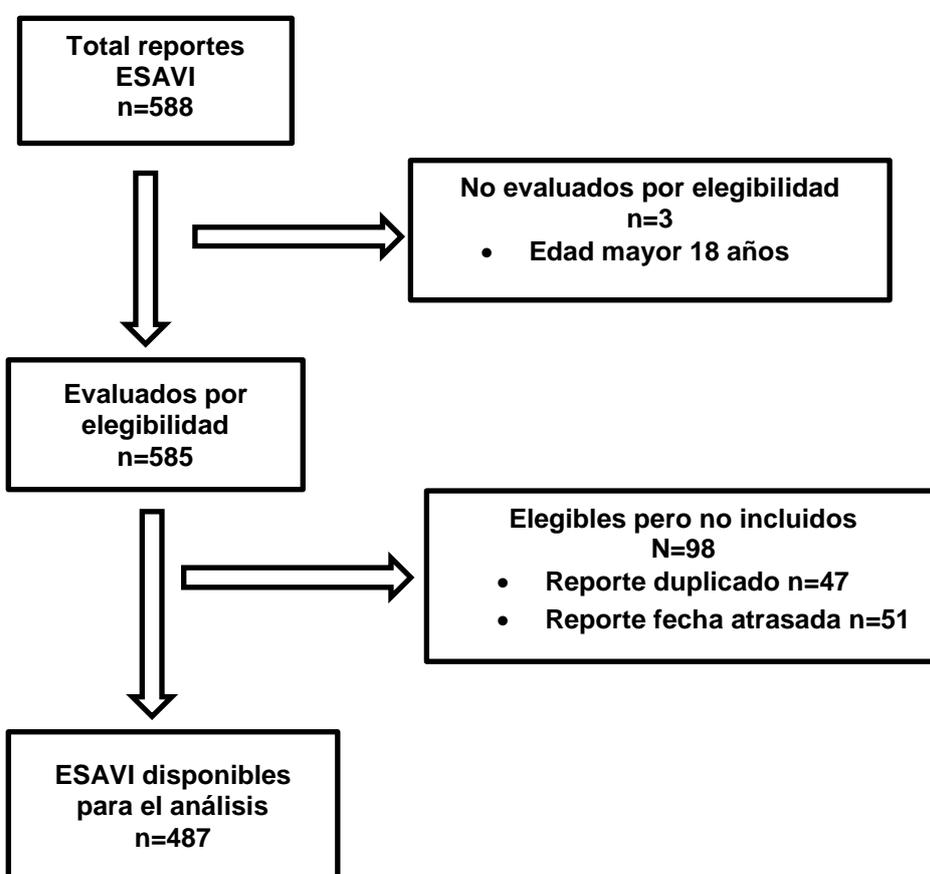


Figura 4. Flujograma para la selección de los ESAVI. Pinar del Río, 2017.

Fuente: Sistema de vigilancia de ESAVI. Pinar del Río, 2017.

Se aplicaron en ese mismo período, en los menores de 18 años, 159 376 dosis de vacunas preventivas, por lo que se obtuvo una tasa general de 305,6 eventos adversos por 10^5 DA, valor observado 2,8 veces por encima de lo esperado (79,6 por 10^5), en función del total de dosis aplicadas.

Este resultado resulta muy superior al encontrado por Guo B. y cols. en una revisión sistemática que incluyó 33 estudios, 10 realizados en China y 23 en otros países; basada en la comparación de las tasas de reportes de ESAVI en las edades pediátricas, las cuales oscilaron en el rango de 4,25 (Mahajan y cols. en Australia), a 57,83 eventos por cada 10^5 DA (Galindo y cols. en Cuba).⁶¹

También supera los valores encontrados por Caselli y cols. en Brasil (7,7 por 10^5 DA),³⁴ por Law y cols. en Canadá (rango de 10,1-14,8 por 10^5 DA),⁶² por Alicino y cols. en la región de Liguria, Italia (1,7 por 10^5 DA),⁶³ por Min-Kyung y cols. en Korea (rango 0,8-1,2 por 10^5 DA),⁶⁴ y a los reportados en Australia en 2015 y 2016.^{65,66}

La tasa obtenida es similar a la de otros estudios realizados en el país. Galindo y cols., en su investigación nacional, encontraron en Pinar del Río una tasa de 106 eventos por 10^5 DA, y en Sancti Spíritus 115,¹⁴ y por su parte González y cols. en la Isla de la Juventud, obtuvieron una tasa de período de 346,2, con tasas anuales entre 119 y 604 por 10^5 DA.⁶⁷

Una parte importante de la vigilancia pos comercialización de vacunas es recolectar y analizar los reportes de ESAVI. Para el análisis de estos datos, la OMS recomienda tener en cuenta las tasas que están siendo determinadas, y los factores a considerar que incluyen: los diferentes tipos de vacunas, las dosis, la edad de los casos, las definiciones de casos, los métodos de vigilancia, y las condiciones promedio en cada comunidad.²⁹ Dicha recomendación viene dada porque esas características pueden dificultar la comparación de estos indicadores entre poblaciones, países o regiones.

El sistema de información estadística de salud cubano posee cobertura nacional y utiliza para la medición de los eventos en salud el registro continuo, el censo, las encuestas, las aplicaciones del muestreo y los sitios centinelas.²⁷ El sistema de vigilancia de eventos adversos a la inmunización utiliza el registro continuo, la vigilancia pasiva, y las tasas se calculan regularmente por cada 10^5 DA de vacunas según provincias, tipo de vacuna, edades, etc.^{11,16}

Lo anterior facilita la comparación con los resultados de otras investigaciones nacionales, y en el caso de los internacionales, con la información proveniente de países que utilizan similar esquema de inmunización, vigilancia pasiva y el análisis de los datos se realiza en función de DA de vacunas, ya que la utilización de dosis distribuidas (DD), puede subestimar los indicadores, por tanto deben ser usados con cautela para el símil.

Los antígenos vacunales incluidos en los esquemas de inmunización de los países utilizados para la comparación en este estudio son muy similares a los de Cuba, en la mayoría consideran las vacunas BCG, HB, OPV, PRS y DPTe (de células enteras, o DPTw por sus siglas en inglés) de forma combinada pentavalente (con HB e Hib) o hexavalente (con HB, Hib e IPV), o en ocasiones DPTa (acelular), y el análisis de los datos se ejecuta, en la mayor parte de ellos en función de las dosis administradas de vacunas.

La alta tasa de ESAVI encontrada en el presente estudio, en relación a la de las investigaciones anteriormente referenciadas, pudiera obedecer al hecho de que el sistema de vigilancia en la provincia es muy sensible, capaz de identificar y notificar todos los eventos secundarios a la inmunización que se producen. No obstante, no se debe olvidar que no siempre altas tasas traducen alta sensibilidad de la vigilancia, es importante no sólo la cantidad de notificaciones, sino también la pertinencia de los casos notificados y la calidad de los datos.

También se debe tener en cuenta, que el valor obtenido puede estar influenciado por el aumento de las tasas promedio de determinados síntomas y signos en la población infantil, que son considerados eventos adversos si aparecen después de la vacunación. Para despejar la incógnita, serían necesarios en el futuro, otros diseños de estudios epidemiológicos.

La edad de los casos estudiados osciló entre dos meses y 14 años, con una mediana de 4,25 meses. El valor de las tasas de eventos adversos calculadas en cada grupo etario fue inversamente proporcional a la edad, la más alta se registró en los niños menores de un año, la más baja en los de 10 a 14, y en el grupo de 15 a 18 no se notificó ningún incidente. Las tasas observadas estuvieron por encima de las esperadas, excepto las descritas en los mayores de 10 años (Figura 5).

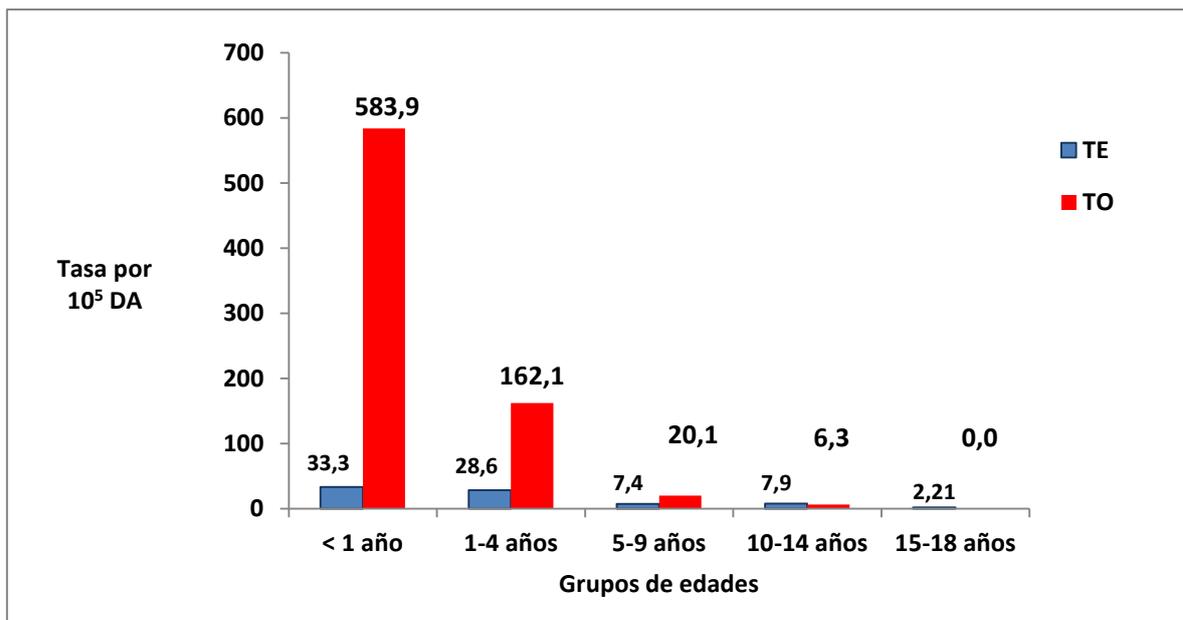


Figura 5. Tasa de ESAVI, según grupos de edades. Pinar del Río, 2017.

Fuente: Sistema de vigilancia de ESAVI. Pinar del Río, 2017.

Leyenda: TE: Tasa esperada, TO: Tasa observada

Otras investigaciones ejecutadas en el contexto nacional,^{10,14,38,67} e internacional,^{65,68,69} también registran mayores tasas de eventos adversos en los niños menores de un año de edad.

Existen resultados diferentes, con mayor afectación en los niños mayores de un año. Ejemplo, Caselli y cols. describen en Brasil tasas más altas en los niños de 1 a 4 años,³⁴ Law y cols. en Canadá en los niños entre uno y dos años,⁶² y en Colombia, Moreno y cols. entre los 12 y 14 meses de edad.⁷⁰

La literatura revisada al respecto describe el primer año de vida como una etapa decisiva para los niños, porque se encuentran en un momento de plena evolución y transformación de su cuerpo, y su sistema inmunológico está en proceso de maduración.⁷¹ En ese contexto, pueden hacerse evidentes las condiciones congénitas, o se pueden sufrir enfermedades graves o reacciones médicas.

A la vez, es el período de tiempo en que mayor cantidad de dosis de vacunas se reciben, por lo tanto, debido sólo a la casualidad, muchos incidentes médicos aparecerán después de haber recibido una vacuna, aunque eso no signifique que hayan sido causados por ésta.

El mayor reporte de ESAVI en otros grupos de edades, descrito en otros países, pudiera estar relacionado con los tipos de inmunobiológicos utilizados. Por ejemplo, en este caso, el calendario de Brasil incluye entre uno y cuatro años, además de la triple o tetra viral (rubeola, sarampión, parotiditis y varicela), la vacuna contra la hepatitis por virus A,³⁴ en Canadá, entre uno y dos años, la PRS con varicela y la vacuna viva atenuada de la influenza,⁶² mientras en Colombia, la PRS, la vacuna contra la hepatitis A, la fiebre amarilla, la influenza, y un refuerzo de la vacuna contra el neumococo.⁷²

Como se observa en la Figura 6, la ocurrencia de los eventos adversos predominó de forma muy discreta en el sexo femenino, con una razón hombre mujer de 0.9:1.

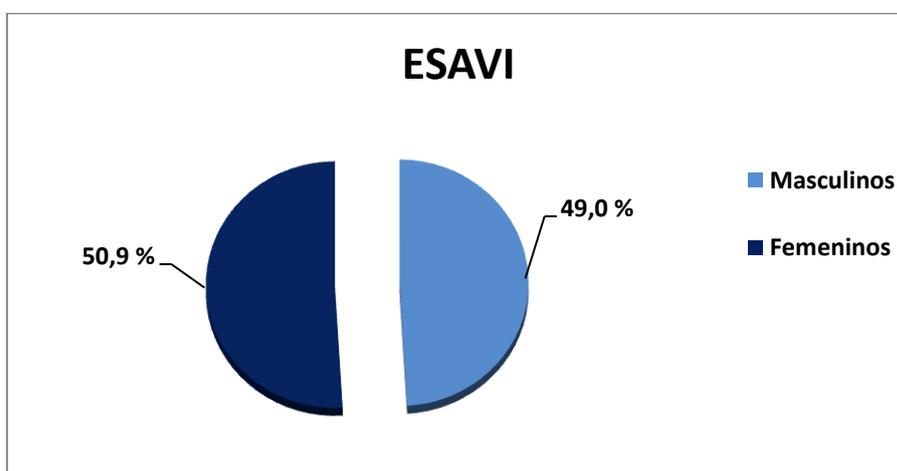


Figura 6. Distribución de ESAVI, según sexo. Pinar del Río, 2017.

Fuente: Sistema de vigilancia de ESAVI. Pinar del Río, 2017.

Se encontró similitud de este resultado con lo descrito en otros estudios realizados en el país,¹⁴ y foráneos,^{2,34,65} y diferencia con lo identificado por otros autores tanto cubanos,^{10,38,67} como extranjeros,^{62,68,69} que describen un predominio ligero de eventos adversos en el sexo masculino.

Contrariamente a lo descrito en la literatura científica revisada, en relación a una mayor probabilidad para la ocurrencia de ESAVI en los primeros años de vida, no se encontraron evidencias de una mayor predisposición de un sexo u otro a este tipo de incidentes, lo que quiere decir que la exposición y el riesgo son similares para todos los niños vacunados, sean femeninos o masculinos.

Aproximadamente el 54 % de los eventos adversos notificados correspondió a los niños que procedían del área rural (Figura 7).

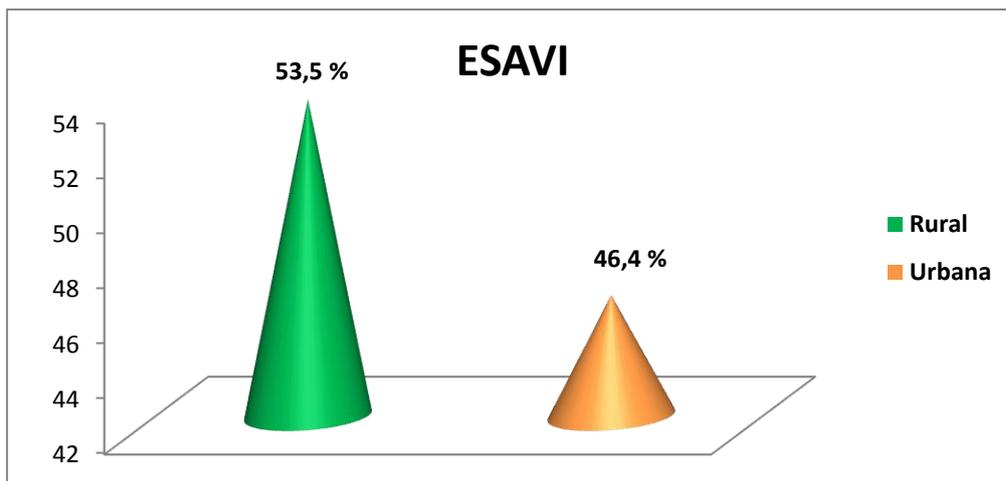


Figura 7. Distribución de ESAVI, según procedencia. Pinar del Río, 2017.

Fuente: Sistema de vigilancia de ESAVI. Pinar del Río, 2017.

No se encontró, en la bibliografía revisada, estudios basados en datos derivados de la vigilancia publicados, tanto nacionales como extranjeros, que hicieran referencia al análisis de esta variable.

El resultado obtenido en esta investigación, pudiera estar relacionado con el hecho de que, en esta provincia, el 68 % de la población infantil reside en asentamientos humanos urbanos, y sólo un 32 % en localidades de tipo rural. Lo anterior presupone menor proporción de dosis de vacunas administradas en éstas últimas, y por tanto menor ocurrencia de eventos adversos.

Notificaron eventos adversos el 82 % de los municipios que conforman la provincia, con tasas observadas muy por encima de las esperadas, atendiendo al número de dosis aplicadas. La más alta (tasa de 715,5 ESAVI por 10^5 DA) le correspondió al municipio Guane. Los Palacios, Mantua, Minas de Matahambre y San Luis, registraron valores por encima de la media provincial (305,5 eventos adversos por 10^5 DA), mientras Sandino, Pinar del Río y Consolación del sur, se mantuvieron por debajo de ese valor. Por su parte Viñales y San Juan y Martínez no reportaron eventos adversos en todo el período (Figura 8).

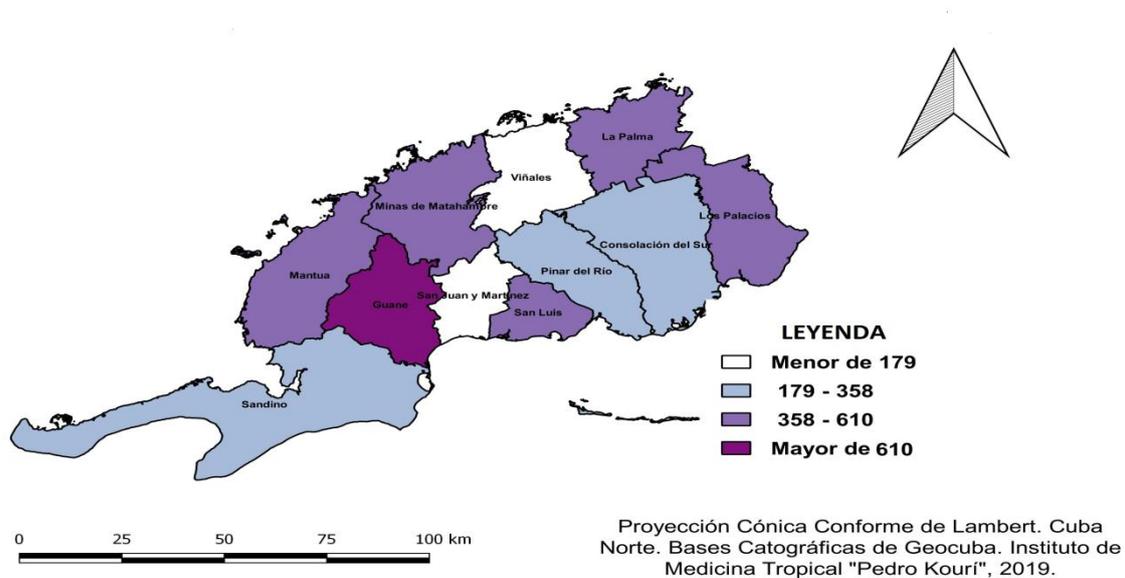


Figura 8: Tasa de ESAVI, según municipio de residencia. Pinar del Río, 2017.

Fuente: Sistema de vigilancia de ESAVI. Pinar del Río, 2017.

Resultado similar encontró Mantecón en el estudio realizado en la provincia de Camagüey, con un 84,6 % de municipios que efectuaron la notificación.⁷³ Investigaciones ejecutadas en otros contextos, describen porcentajes de notificación mucho más bajos. Ejemplo, Caselli y cols. en Brasil,³⁴ encontraron un 46 % de los municipios que reportan a nivel del país, con gran variabilidad entre las diferentes regiones o unidades federativas, así como Arboleda, en el departamento Caldas en Colombia, con reporte de sólo el 33,3 % de los municipios.⁷⁴

Notificar los eventos adversos a la inmunización es una responsabilidad de todos, ya que esta vigilancia aumenta la confianza en los programas de vacunación, contribuye al completamiento del perfil de seguridad de las vacunas en su etapa de pos comercialización, garantiza que la detección de problemas vinculados al uso de vacunas se acompañe de acciones preventivas y/o correctivas, y también avala una estrecha comunicación con los profesionales y usuarios.

Lo contrario es una brecha que puede dar lugar a minimizar situaciones desfavorables, de ahí la gran importancia de que estos sistemas de vigilancia alcancen su ejecución a todos los niveles del sistema de salud.

En el presente estudio, dos municipios (Viñales y San Juan y Martínez), no realizaron el reporte de los ESAVI, lo cual demuestra debilidad en el alcance del sistema de vigilancia en la provincia, y limita los resultados de la investigación, pues impide una

adecuada comparación entre los municipios, con un análisis de los datos en cierta medida sesgado.

Si se utilizara como referencia la proporción de eventos adversos a nivel provincial (0,31 %), y se estimaran las tasas en estos dos municipios, se obtendría como resultado una tasa de 311,7 en Viñales, 265,1 en San Juan y Martínez, y una tasa general de 336,9, que sería más representativo de la situación real.

Tal y como aparece reflejado en la Figura 9, realizó notificación de eventos adversos el 85 % de las áreas de salud. El mayor porcentaje le correspondió al Policlínico Hermanos Cruz, y el menor al Policlínico de Sumidero, mientras las áreas de Viñales (2) y San Juan (1) no reportaron.

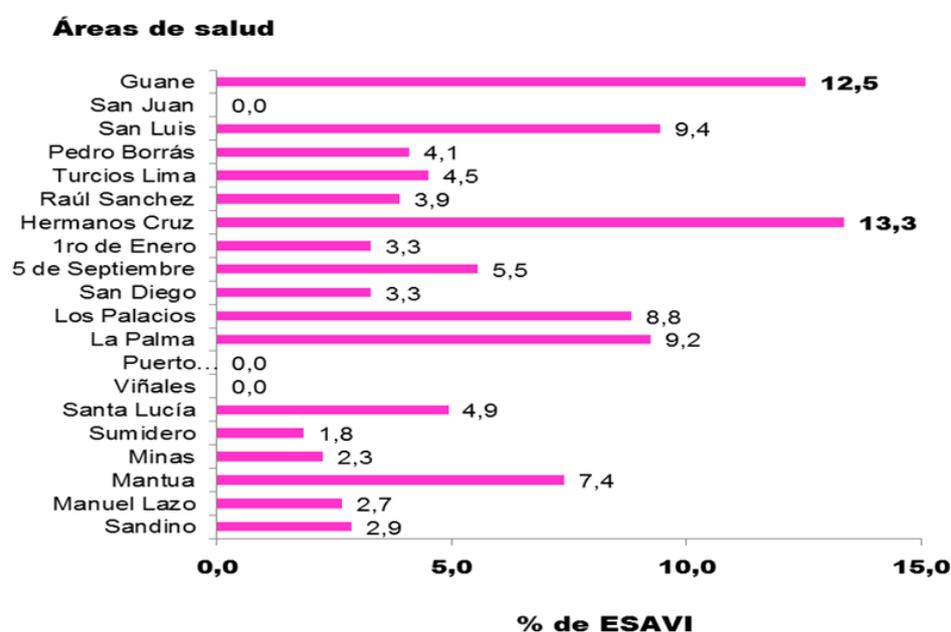


Figura 9. Distribución de ESAMI, según área de salud. Pinar del Río, 2017.

Fuente: Sistema de vigilancia de ESAMI. Pinar del Río, 2017.

Este resultado difiere del encontrado en la Isla de la Juventud,⁶⁷ en que realizó notificación el 100 % de las áreas de salud.

En los sistemas de vigilancia, las unidades primarias generadoras de datos (UPDG, por sus siglas en inglés), deben garantizar la identificación y notificación del ESAMI, así como la atención integral del paciente o su remisión a un nivel de mayor complejidad, con el fin de brindar tratamiento y minimizar las complicaciones que se deriven del evento adverso.

De igual forma, una vigilancia adecuada presupone también la notificación negativa, entendiéndose como tal, la ausencia de los eventos en los registros de la notificación semanal individual obligatoria de las UPGD, que hacen parte de la Red Nacional de Vigilancia.⁹

En el Sistema de vigilancia cubano las unidades notificadoras están constituidas por los consultorios médicos de la familia en el nivel primario de atención.¹⁴ En esta casuística, existieron profesionales que, no realizaron la vigilancia pos vacunal establecida, o no siguieron los protocolos de notificación.

En relación a las áreas que ejecutaron la notificación, el Policlínico Hermanos Cruz y el Policlínico de Guane fueron los responsables del 25 % de los reportes (13 % cada una). Este hecho pudiese justificarse, en el caso del primero, porque atiende un área de las más grandes del país, con una alta densidad poblacional y por consiguiente una mayor cantidad de dosis aplicadas, Guane por su parte, tiene menor densidad poblacional, pero resultó ser el municipio de mayor tasa en la provincia.

Por otra parte, llama la atención que, al comparar los datos correspondientes al Policlínico Hermanos Cruz del municipio Pinar del Río, con los provenientes de las otras tres áreas que lo conforman (Turcios Lima, Raúl Sánchez y Pedro Borrás), éstas tuvieron entre sí un reporte más uniforme (4 % cada una). Sería prudente corroborar en estudios posteriores si se justifica esa diferencia, con una adecuada vigilancia pos vacunal en todas las áreas, o por el contrario existe sobre registro del Hermanos Cruz y sub notificación de las demás, teniendo en cuenta que ésta es una de las principales limitaciones de los sistemas de vigilancia pasiva.⁷⁵

Atendiendo a los diferentes tipos de vacunas a las cuales se notificaron los eventos adversos, las tasas más altas se registraron para las vacunas combinadas con DPTe (en primer lugar para pentavalente, y segundo para la DPTe como tal), seguidas por la AM-BC, todas con valores muy por encima del obtenido para todas las vacunas combinadas (305,6), mientras el resto exhibió tasas por debajo de éste.

Las tasas observadas en cada vacuna estuvieron por encima de las esperadas, según el número de dosis aplicadas, con excepción de las correspondientes a las vacunas BCG, HB, OPV, DT y TT, para las cuales no se notificó ningún evento adverso (Figura 10).

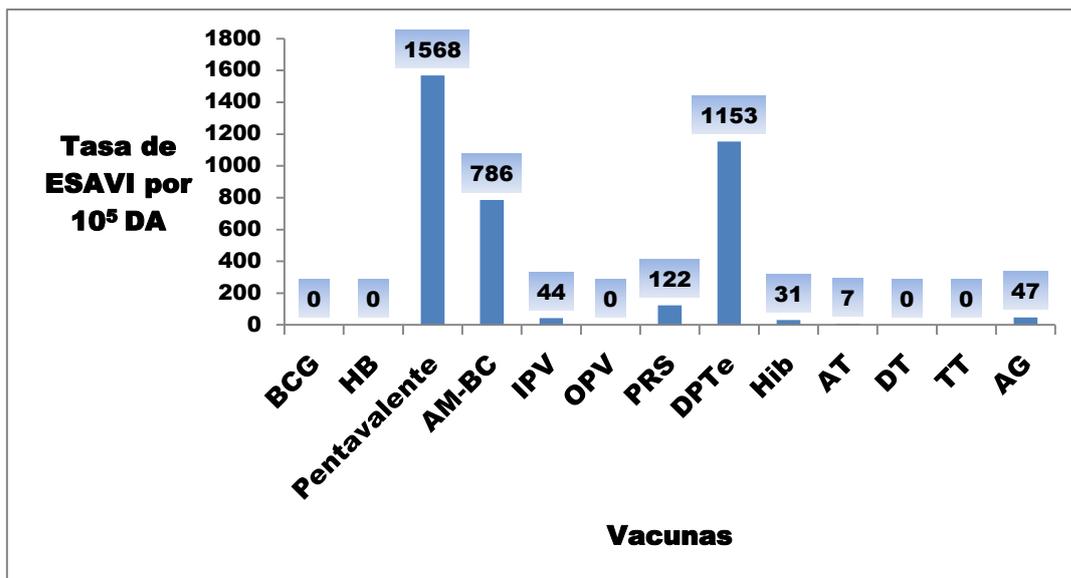


Figura 10: Tasa de ESAVI, según vacunas. Pinar del río, 2017.

Fuente: Sistema de vigilancia de ESAVI. Pinar del Río, 2017.

En otras investigaciones desarrolladas tanto en Cuba,^{10,14,38,43,46,67,73} como en otros contextos,^{61,69,70,75,76} se describen resultados similares, con tasas de eventos adversos más altas para las vacunas combinadas con DPT.

También se encuentran comportamientos diferentes en Korea (vacuna BCG),⁶⁴ Australia (vacuna de influenza estacional),⁶⁵ China (vacuna del sarampión),⁶⁸ y Colombia (vacuna contra el virus del papiloma humano).⁷⁴

Los diferentes tipos de vacunas incluidas en los calendarios de inmunización, dependen de la administración de cada país, y pueden variar de acuerdo con la evidencia científica, las necesidades de cada contexto y en función de las recomendaciones de la OMS.⁷⁷

Los inmunobiológicos recomendados por el Programa Ampliado de Inmunización de la OMS, son extremadamente seguros y efectivos, pero con algunos se pueden presentar eventos adversos.

La bibliografía científica al respecto describe a las vacunas combinadas con DPT; sobre todo con el componente pertussis de células enteras; como las más reactogénicas.^{4,6}

La vacuna pentavalente utilizada en Cuba para la prevención de difteria, tos ferina, tétanos, hepatitis por virus B, e infecciones invasivas por *Haemophilus influenzae* tipo b, es un inmunobiológico de producción nacional, se denomina Heberpenta®-L, y une de manera simultánea todos los antígenos de la formulación en un solo frasco.

Fue producida por investigadores del Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología, con la participación del Instituto Finlay de Vacunas (IFV), el Centro Nacional de Biopreparados, y otras instituciones, obtuvo su registro en el 2010 y se comenzó a aplicar en el 2011, como parte del esquema nacional.⁷⁸

En su ficha técnica de producción; contenida en el Formulario Nacional de Medicamentos de Cuba;⁷⁹ se describen eventos secundarios a su uso tan frecuentes como la fiebre y la febrícula, y tan raros como el episodio de hipotonía hiporresponsiva, o el llanto persistente.

Existen en el mercado internacional otras formulaciones con similares componentes, pero que utilizan DPT acelular, que son menos reactogénicas que las de células enteras,⁸⁰ pero altamente costosas y menos efectivas.¹⁴

La seguridad de la vacuna pentavalente cubana se demostró en el ensayo clínico realizado por Alfonso y Pérez en el Área Norte de Placetas, Villa Clara, que sólo registró fiebre o febrícula en el 48 % de los vacunados, y otros eventos leves como vómitos y eritema,⁸¹ y su producción nacional disminuye los costos de adquisición para el PNI.

La vacuna triple bacteriana contra difteria, tétanos, y tos ferina (DPT), fue una de las primeras vacunas combinadas empleadas en niños de forma sistemática para la profilaxis de tres enfermedades diferentes,⁴ y su administración puede provocar los eventos adversos comunes a todas las vacunas, así como los particulares de cada uno de sus componentes antigénicos, los más frecuentes suelen deberse al componente pertussis en las de células completas.

La vacuna DPTe, que forma parte del calendario de inmunización cubano también es un inmunobiológico producido en el país por el IFV, y a pesar de que su componente pertussis es de células enteras, los resultados obtenidos tanto en el ensayo clínico desarrollado en el Policlínico Finlay de La Habana, como en estudios de farmacovigilancia pos comercialización desde la industria, han demostrado la escasa reactogenicidad de la vacuna,^{82,83} avalando el mantenimiento de su utilización en el país, por supuesto también con menos costo para el PNI.

Existen en el mercado internacional diferentes vacunas contra la enfermedad invasiva por meningococos.⁴ Cuba es el único país que utiliza en su calendario de inmunización, para la profilaxis de esa enfermedad, la vacuna antimeningocócica de los grupos B y C,⁷⁷ cuyo nombre genérico es VA-MENGOC-BC®, y la empresa productora nacional es también el IFV.

A pesar de que está considerada como la segunda en reactogenicidad, después de las combinadas con DPT, en un número considerable de ensayos clínicos y estudios de pos licenciamiento realizados en Cuba y en otros países, no se han observado reacciones adversas graves en la mayoría de los vacunados.^{10,14,38,83,84}

Su ficha técnica de producción; contenida en el Formulario Nacional de Medicamentos; describe eventos frecuentes como: dolor, eritema e induración en el sitio de la inyección, fiebre, irritabilidad, cefalea, malestar general, somnolencia, o mareos, entre los ocasionales, discinesia, mialgia, erupción, urticaria, prurito, náusea, vómito y diarreas, linfadenopatía, hipotonía, parestesia y síncope, y con una frecuencia rara, síntomas de meningismo, o síndrome de Stevens-Johnson.⁸⁵

Todo lo anteriormente referenciado muestra evidencias de la seguridad de las vacunas cubanas, y la necesidad de ejecutar estudios futuros, que permitan evaluar adecuadamente los factores causalmente relacionados con las altas tasas registradas en la provincia para estos inmunobiológicos.

En la Tabla 8 aparecen reflejados otros factores relacionados con la vacunación. En relación al número de dosis, las tasas de eventos adversos más altas se registraron para la tercera dosis, en cuanto a la región anatómica, el valor mayor le correspondió al cuadrante antero lateral del muslo (CALM), la vía con mayor riesgo se describió en la parenteral intramuscular, y en relación al lugar de aplicación, la mayor probabilidad para la ocurrencia de los eventos fue para los vacunatorios de los policlínicos.

Tabla 8. Tasa de ESAVI, según factores de la vacunación. Pinar del Río, 2017.

Factores	ESAVI	Dosis Aplicadas	Tasa x 10⁵
Número de dosis			
Dosis única	13	31768	40,92
1ra dosis	179	47225	379,04
2da dosis	136	40919	332,36
3ra dosis	77	6184	1245,15
Reactivación	82	33280	246,39
Vía de administración			
Oral	0	44393	0,00
Intradérmica	0	5988	0,00
Subcutánea	14	11430	122,48
Intramuscular	473	97565	484,80
Región anatómica			
Boca	0	44393	0
Deltoides	96	64366	130
CALM	391	50617	772,5
Lugar de aplicación			
Hospital	0	12053	0,00
Escuela	2	29021	6,89
Vacunatorio	485	118302	409,97

Fuente: Sistema de vigilancia de ESAVI. Pinar del Río, 2017.

El resultado obtenido, relativo a la mayor tasa de ocurrencia de eventos adversos para la tercera dosis, difiere con lo encontrado en otras investigaciones tanto nacionales,^{73,81,82,86} como extranjeras.^{68,84,87} La revisión sistemática realizada por Zafack y cols.,⁸⁷ que incluyó 29 estudios, desarrollados en Canadá, Estados Unidos, Suiza, Irlanda, Finlandia, Australia, Italia, Alemania, entre otros, también concluyó que la re inmunización (vacunarse por segunda o tercera vez) es usualmente segura para la mayoría de los pacientes, incluso si presentaron un evento adverso tras la primera dosis.

Debido a lo anterior, y teniendo en cuenta que el análisis se realizó en base al total de dosis aplicadas para todas las vacunas combinadas, se calcularon los valores de forma diferenciada para las vacunas cuya serie primaria consta de varias dosis y/o reactivaciones (Figura 11). En este caso se registraron las tasas más altas para la

primera dosis de las vacunas pentavalente, AM-BC, y PRS, y sólo para la reactivación en la DPT, lo cual concuerda con la literatura revisada al respecto.

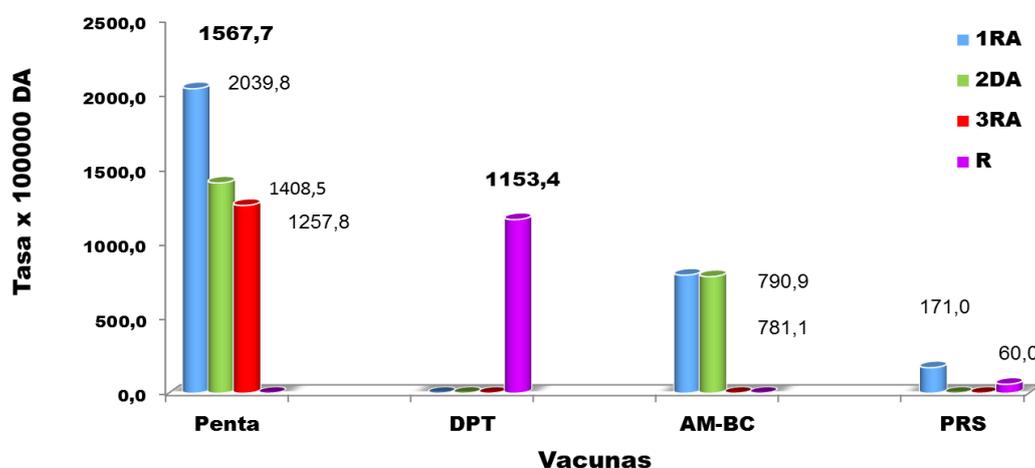


Figura 11. Tasa de ESAVI, según número de dosis. Pinar del Río, 2017.

Fuente: Sistema de vigilancia de ESAVI. Pinar del Río, 2017.

Las mayores tasas de ocurrencia de eventos adversos observadas, tras la administración de vacunas por la vía intramuscular, y para la aplicación de las mismas en los vacunatorios de los policlínicos, también fueron descritas en otros estudios nacionales,^{44,46,73} sin embargo, no se encontraron otros estudios en la literatura revisada, donde se hubiese explorado el sitio anatómico relacionado con los eventos adversos pos vacunales.

En la literatura científica existe abundante información sobre las reacciones adversas pos vacunales. Sin embargo, la información disponible está más relacionada con la reactogenicidad propia de cada antígeno vacunal que con la forma de administración del mismo.

El acto de la vacunación (los preparativos, la vacunación propiamente dicha y los cuidados posteriores) es un elemento clave en las prácticas vacunales, en orden de asegurar la mayor eficacia y seguridad de las vacunas. El acto de la vacunación incluye, además del tipo de vacuna o de múltiples vacunas en el mismo acto, la vía de administración, la región anatómica, la respuesta ante incidencias, etc.⁸⁸

Según las normas del PAI,⁸⁹ la vía de administración de los inmunobiológicos es oral y parenteral, y su elección es específica para cada uno de ellos, con el fin de asegurar su máxima eficacia y evitar efectos indeseables. La inoculación de una

vacuna por una vía no prevista o recomendada es tan importante, como el hecho de que pudiesen considerarse dosis no válidas.⁹⁰

Otro aspecto a tener en consideración en cuanto a la vía, es la elección de la aguja, la cual debe tener un calibre y una longitud adecuados, así como el ángulo de inserción. Para la vía intramuscular la aguja debe ser lo suficientemente larga, de forma que permita la inyección del contenido en el tejido muscular profundo, ya que su inoculación total o parcial en el tejido subcutáneo provoca frecuentes y molestas reacciones locales y formación de granulomas persistentes.⁹⁰

La técnica óptima para esta vía en los lactantes es la recomendada por la OMS: inyección con aguja calibre 25, longitud 16 mm, insertada en un ángulo de 90 grados al eje largo del fémur, con la piel comprimida entre el dedo índice y el pulgar. Tiene mejores resultados que la técnica de Australia y la de Estados Unidos, comprobado en un ensayo randomizado controlado (ciego único) ejecutado por Cook y Murtagh,⁹¹ y su uso permite reducir los eventos adversos en las primeras 24 horas, incluyendo irritabilidad, fiebre, llanto/gritos persistentes, mareos, vómitos, rechazo alimentario.

Expertos de la Asociación Española de Pediatría (AEP), recomiendan por su parte, para las vacunas con combinaciones de DPT, agujas de mayor longitud (25 mm) que las usadas en la técnica de la OMS (16 mm), atendiendo a los resultados obtenidos en un ensayo controlado aleatorizado.⁹²

La mayor ocurrencia de ESAVI descrita en el presente estudio para la vía intramuscular, concuerda con el comportamiento en el país, lo que podría obedecer al hecho de que, la mayor proporción de los inmunobiológicos del esquema de inmunización son inoculados por esa vía, mientras que por otras vías sólo se administran las vacunas BCG (intradérmica), OPV (oral), y PRS (subcutánea).

El sitio de aplicación es el lugar anatómico seleccionado para la inoculación de cada vacuna específica, de manera que la posibilidad de daño al tejido, nervios, venas y arterias sea mínima.⁸⁹ Los sitios del organismo humano más utilizados para la administración de las vacunas son la boca, el brazo (en el deltoides) y el muslo (en el cuadrante antero lateral externo, CALM).

En Cuba, para administrar los inmunobiológicos parenterales en los menores de un año, se utiliza el tercio medio del CALM, con excepción del BCG al nacimiento que es en el deltoides, y a partir del año de edad, este último es el sitio recomendado para todos los inmunobiológicos parenterales. La boca sólo es utilizada para la vacuna oral de la poliomielitis. Por su parte, el CALM es usado exclusivamente para la

administración de vacunas por vía intramuscular, por lo que es importante considerar también la edad, el tamaño de la masa muscular del niño, así como el volumen de la dosis.

También resulta significativo en este elemento, la consideración relativa al modo correcto de administración de las vacunas. Un estudio realizado en Costa Rica,⁹³ demostró desconocimiento del sitio anatómico exacto para aplicar las inyecciones intramusculares, especialmente en el muslo, donde más de la mitad de los encuestados, que incluyó personal médico y de enfermería, respondió que la aplicarían en sitios diferentes al ideal.

Se considera como lugar de aplicación, el local dentro de la institución de salud donde se aplican las vacunas, que debe contar con los requisitos necesarios para la ejecución de tal actividad con la calidad requerida.

A todo lo largo del territorio nacional existen los vacunatorios, en las maternidades para la aplicación de las vacunas del nacimiento, y en los policlínicos (vacunatorios centralizados) y algunos consultorios médicos de la familia (vacunatorios periféricos), para el resto de las vacunas del calendario de inmunización. En el caso de las administradas como parte de la vacunación escolar, se activan puntos de vacunación en locales adaptados al efecto dentro de las escuelas.

En Pinar del Río existen dos vacunatorios en las maternidades, y similar proporción de vacunatorios centrales que periféricos, sin embargo a nivel de los municipios no ocurre igual, existen algunos que no tienen puntos periféricos y otros que tienen mayor cantidad de este tipo que centralizados en los policlínicos.

La mayor prevalencia de eventos adversos registrada en los vacunatorios de los policlínicos, pudiera obedecer al hecho de que es el lugar donde se aplican la mayor proporción de dosis de las vacunas del PNI, por una parte, como indicación del programa, por estar garantizadas las condiciones adecuadas para la cadena de frío, y por otra parte porque están ubicados donde existe mayor densidad poblacional, y a mayor número de dosis aplicadas, mayor cantidad de observaciones posvacunales, tanto en la primera hora después de recibir la vacuna como en los días subsiguientes, proceso que se dificulta en cierta medida en los lugares alejados por el acceso geográfico.

Los resultados obtenidos permiten afirmar que cada uno de los factores involucrados amerita atención diferenciada. Estudios futuros pudiesen abordar de forma integral, la evaluación de las técnicas correctas de administración de los diferentes

inmunobiológicos, para dilucidar los eventos que están relacionados con la vacuna propiamente dicha o con elementos claves de su aplicación, que pudiesen disminuir en cierta medida las tasas actuales.

Formando parte de los 487 ESAVI notificados, se identificaron un total de 644 signos/síntomas (promedio de 1,3 por cada uno), que aparecen representados en la Figura 12. Resultaron clasificados como generales o sistémicos el 93,1 % de los mismos, y los locales ocuparon el 6,8 % restante. La tasa más alta se registró para la fiebre (281,1 eventos por 10^5 DA), y la más baja para el Episodio de Hipotonía e Hiporrespuesta (1,3 eventos por 10^5 DA).

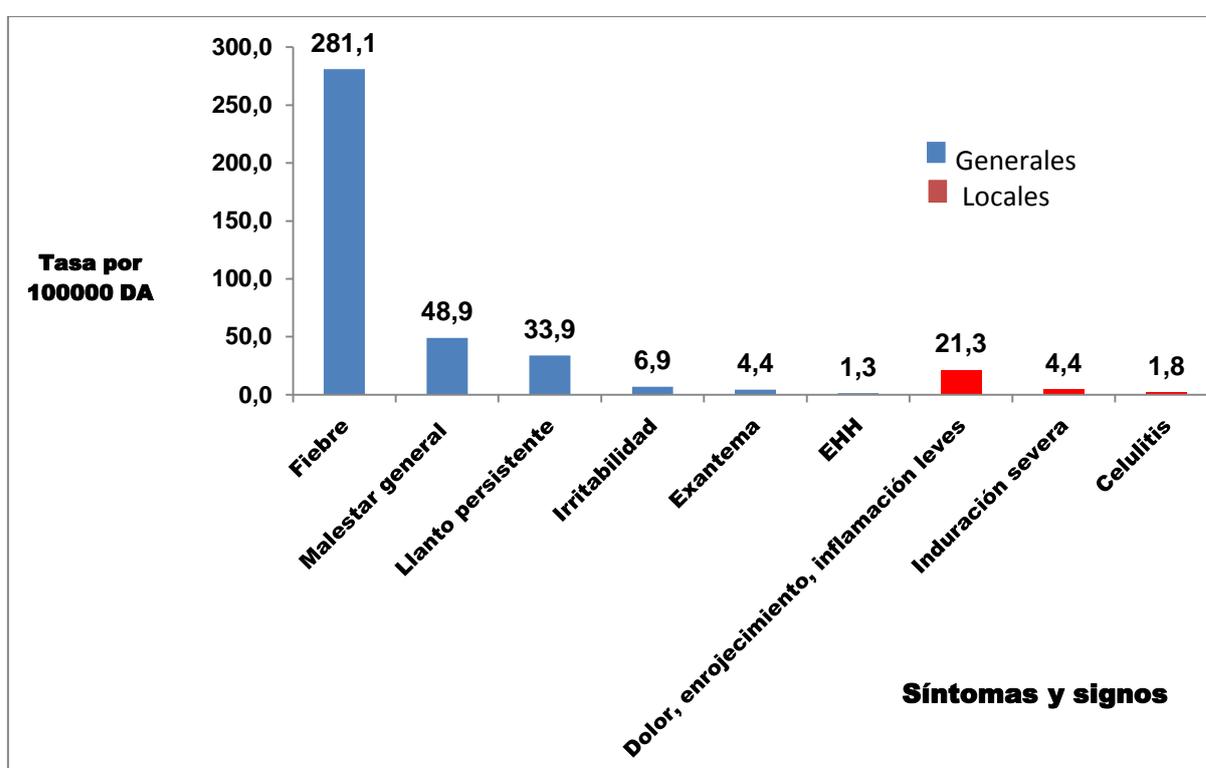


Figura 12: Tasa de ESAVI, según signos y síntomas. Pinar del Río, 2017.

Fuente: Sistema de vigilancia de ESAVI. Pinar del Río. 2017.

En otras investigaciones desarrolladas tanto en el país como foráneas, se encuentra similar tipología de síntomas/signos, con supremacía de los generales.^{10,14,34,38,43,67} En contraposición a lo anterior en Canadá,⁶² Korea,⁶⁴ Australia,⁶⁵ China,⁶⁸ Uruguay,⁶⁹ y Colombia,⁷⁰ se encontró superioridad para los eventos locales.

Existen eventos adversos a las vacunas que forman parte de la respuesta inmunitaria normal del organismo. Sin embargo, hay otros factores o condiciones que favorecen la aparición de los mismos como son, la susceptibilidad individual, los diferentes tipos

de vacunas o su composición; donde se incluyen los adyuvantes, los conservantes, o los componentes propios (ejemplos el Hidróxido de Aluminio, el Tiomersal, o el componente Pertussis); y en ocasiones los errores programáticos, responsables de muchas de las manifestaciones clínicas.^{13,30,32,83}

Según la Asociación Española de Pediatría,⁴ y la Clínica Alemana,⁹⁴ estos eventos pueden ser de dos tipos: generales o sistémicos, y locales o en el sitio de inyección. La supremacía de los eventos localizados sobre los sistémicos y viceversa, depende del predominio de los factores anteriormente descritos.^{13,30,32,83}

Los generales corresponden a fiebre, malestar general, irritabilidad, somnolencia, llanto en los niños, y dolor muscular y articular. Los locales aparecen en el lugar donde fue aplicada la vacuna y pueden consistir en reacciones alérgicas e inflamación, que incluye dolor, enrojecimiento, picazón, edemas y calor en la zona. También pueden aparecer otros eventos más raros, tanto generales como locales, que son menos frecuentes.

Lo anterior se corresponde con lo encontrado en esta casuística, y la mayor prevalencia registrada para los signos/síntomas generales, pudiera explicarse por la tasa elevada de los eventos adversos descrita para la vacuna pentavalente cubana, a la cual se asocia un marcado predominio de los eventos sistémicos sobre los locales.⁷⁹

La clasificación de los ESAVI, según la intensidad en la expresión clínica de los signos y síntomas, aparece en la Figura 13. Predominaron los moderados, seguidos de los leves y en último lugar se ubicaron los severos.

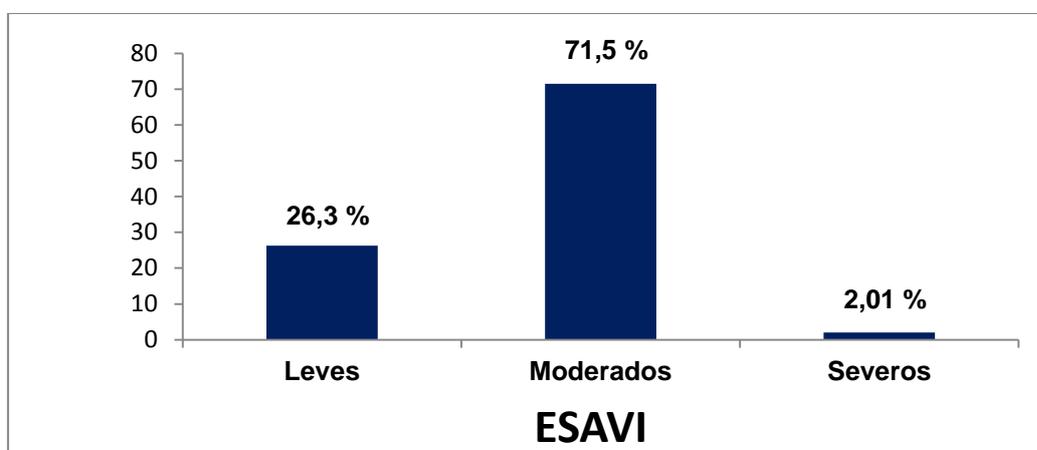


Figura 13. Clasificación de los ESAVI, según intensidad en su expresión clínica. Pinar del Río, 2017.

Fuente: Sistema de vigilancia de ESAVI. Pinar del Río, 2017.

La distribución obtenida es similar a lo descrito en otros estudios nacionales,^{10,14,67,83} e internacionales,⁶⁵ en que predominan los eventos leves y/o moderados, mientras los severos ocupan la menor proporción. Difiere de lo encontrado en Colombia,⁹⁵ en el 2017, con un 76 % de los eventos clasificado como severos.

Las vacunas pueden producir eventos adversos, los cuales pueden ser leves, moderados o severos. Está descrita una mayor frecuencia de aparición para las manifestaciones clínicas de intensidad leve, y un menor predominio de los signos y síntomas con algún grado de severidad,^{4,5} lo cual coincide con lo descrito en esta investigación.

Con independencia de la magnitud del cuadro clínico, hay que asegurar que todos los casos reciban la atención médica que corresponde, garantizando el tratamiento y los exámenes que se requieran. Si se trata de una urgencia o de una emergencia, la persona debe ser atendida inmediatamente en el establecimiento de salud o derivada a otro que tenga la capacidad para resolver el problema de salud.

La anafilaxia⁵⁶ es el evento más agudo que puede presentarse y comprometer la vida de una persona vacunada, son cuadros de verdaderas emergencias, que requieren un tratamiento inmediato y observación de la persona, por lo que todo equipo de vacunación debe estar preparado para su abordaje.

En el estudio que se trata, los signos y síntomas severos incluyeron eventos de tipo local (con dolor, enrojecimiento e inflamación de más de tres días de duración, o que se extendieron hasta la articulación más cercana), episodios de fiebre con umbral superior a 40°C, y EHH, los cuales fueron seguidos en la atención primaria de salud, con resolución total de su cuadro clínico en este nivel de atención, sin hospitalización. Ninguno de los ESAVI notificados resultó clasificado como Grave, pues los tres casos hospitalizados por fiebre (3), con un promedio de estadía hospitalaria de dos días y evolución satisfactoria, obedecieron a las indicaciones del PAMI en el país para el manejo de los episodios febriles, sobre todo en el menor de un año.

Similares resultados obtuvieron otros autores nacionales,^{44,46,73} a diferencia de Galindo y cols,¹⁴ González y cols,⁶⁷ y Cuevas,⁸³ que sí encontraron eventos graves. También en Brasil, Colombia, y Uruguay, se reportaron en esta categoría, el 22, el 11 y el 47 % de los casos respectivamente.^{34,74,77}

Los eventos adversos se consideran graves cuando existen fallecidos, peligro para la vida, secuelas, anomalías congénitas o ingresos hospitalarios por esa causa. Son de una frecuencia bastante predecible, aunque sumamente baja.

La no existencia de casos graves en esta casuística, corrobora la afirmación de que las vacunas aplicadas en el país son seguras, y que en la ecuación riesgo beneficio, en este caso los riesgos a que se exponen los niños, debido a la administración de los inmunobiológicos, son menores que sus beneficios.

La clasificación de los ESAVI, según la frecuencia de presentación de los diferentes signos y síntomas, para todas las vacunas combinadas, se presenta en la Figura 14. Ninguno resultó calificado como muy común, más del 50 % se clasificó como común, seguido de los infrecuentes, raros, y la menor cuantía correspondió a los denominados como muy raros. La totalidad de la categoría común estuvo ocupada por la fiebre, y como evento muy raro se describieron un EHH y algunas reacciones locales.

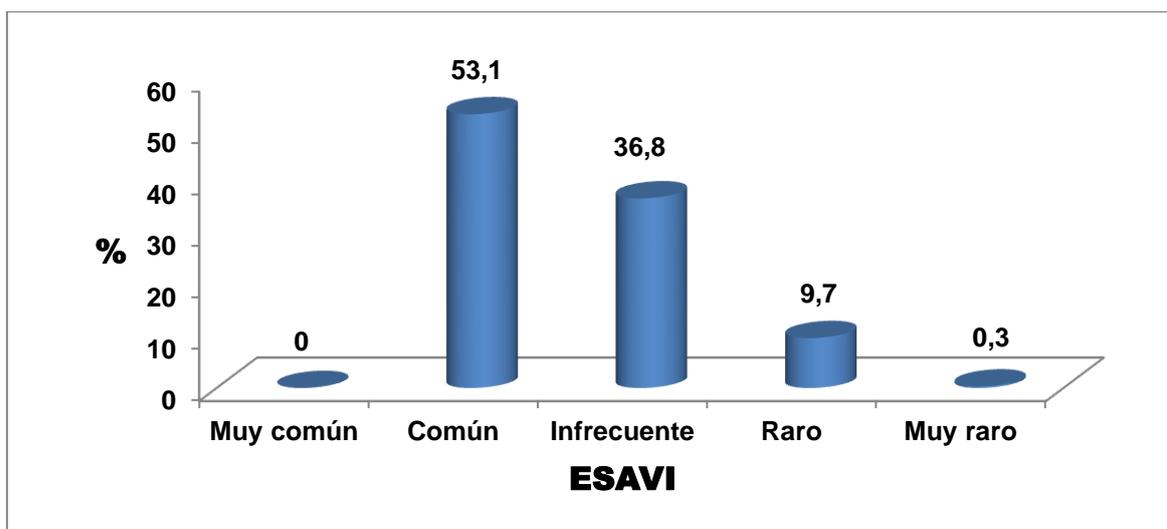


Figura 14. Clasificación de los ESAVI, según frecuencia. Pinar del Río, 2017.

Fuente: Sistema de vigilancia de ESAVI. Pinar del Río, 2017.

La frecuencia de presentación encontrada en el presente, coincide en lo fundamental con lo descrito en otras investigaciones ejecutadas en el país,^{10,14,38,67,83} así como en China,⁶⁸ Colombia,⁹⁵ y España.⁹⁶

La clasificación de los signos y síntomas, atendiendo de forma específica al tipo de inmunobiológico tras el cual se presentan, aparece en la Tabla 9.

La fiebre se registró para todas las vacunas, calificada como común para las combinadas con DPTe, infrecuente para AM-BC y PRS, y raro para las demás. Predominó en los episodios febriles, el umbral de temperatura de 39-39,9°C (90 %), mientras el umbral superior a los 40°C apareció en menos del 1 % (0,8 %), en el 50 % de los vacunados ocurrió entre las 24-48 horas subsiguientes a la vacunación y en el 15 % entre 3-7 días después, se presentó como único signo en el 66 % de ellos, en el resto se acompañó de otros signos o síntomas, y en ningún caso de convulsiones. Los demás signos y síntomas se categorizaron como de aparición infrecuente, rara o muy rara, para todas las vacunas implicadas.

Tabla 9. Clasificación de los signos/síntomas, según frecuencia de aparición por tipo vacuna. Pinar del Río, 2017.

Vacuna	Fiebre	Malestar general	Llanto persistente	Reacción local leve	Irritabilidad	EHH	Rash	Celulitis	Reacción local severa
Penta	Común	Infrecuente	Infrecuente	Raro	Raro	Muy raro	Raro	-	Raro
AM-BC	Infrecuente	Infrecuente	Infrecuente	Raro	Raro	-	Raro	-	Raro
IPV	Raro	Raro	-	-	-	-	-	-	-
PRS	Infrecuente	-	-	-	-	Raro	Raro	-	Raro
DPTe	Común	Infrecuente	Infrecuente	Infrecuente	Raro	-	Raro	Raro	Raro
Hib	Raro	-	-	Raro	-	-	-	-	-
AT	Raro	-	-	-	-	-	-	-	-
AG	Raro	Raro	Raro	Muy raro	-	-	-	-	-

Fuente: Sistema de vigilancia de ESAVI. Pinar del Río, 2017.

En la clasificación de los Criterios CIOSM (en inglés, acrónimo de Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas, entidad en la esfera de la Organización Mundial de la Salud),³¹ de la clasificación de las RAM (Reacciones Adversas Medicamentosas), se describe la escala que clasifica la frecuencia con la que se producen los eventos relacionados con un medicamento o un inmunobiológico. Para estos últimos, la frecuencia tiene relación con el número de dosis administradas, el número de sujetos inmunizados o las dosis de vacuna distribuidas.

Los episodios febriles se consideran de presentación muy común (10 % o más) o común (entre el 1 y el 10 %), para la mayoría de los vacunados con los antígenos

vacunales sistemáticos, sobre todo con componente pertussis (la frecuencia en éstos puede estar hasta entre un 30 y un 70 %).^{19,79}

Aparecen en las 48 horas subsiguientes a la vacunación (en el caso de las vacunas vivas el inicio es más tardío), son de habitual breve duración y auto limitados, no suelen superar los 39°C, no provocan daños celulares ni fallos multiorgánicos, pueden acompañarse de otros síntomas generales (malestar general, irritabilidad, etc.), y de forma infrecuente de convulsiones.

Derivan sobre todo de su composición, las vacunas parenterales inactivadas, especialmente las bacterianas, suelen contener pirógenos (endotoxinas) desencadenantes de los mecanismos fisiológicos de la fiebre, y en las parenterales de virus vivos atenuados, la replicación del agente vacunal en el organismo provoca una infección menor que puede comportar fiebre.⁹⁶

Todo lo anteriormente referenciado se corresponde con lo identificado en el presente estudio para la fiebre secundaria a las vacunas inactivadas, sin embargo no ocurrió de igual forma para la vacuna viva PRS, pues la fiebre se notificó en las primeras 72 horas después de la vacunación, por lo que pudiera afirmarse se trata de eventos coincidentes, lo que refuerza la certeza de que aunque las vacunaciones pueden ser una potencial causa de fiebre, su responsabilidad global está lejos de hallarse bien establecida.

La literatura revisada señala también el malestar general y la irritabilidad, como manifestaciones frecuentes de las vacunas, sobre todo con componente pertussis,^{13,79} lo que se corresponde con lo obtenido en el presente.

Es probable que exista un conjunto heterogéneo de causas que determinan la aparición del llanto persistente, entre las que se incluyen el dolor causado por reacciones locales o el malestar ocasionado por la fiebre. En su diagnóstico y notificación están establecidos diferentes niveles de certeza diagnóstica que incluyen básicamente llanto continuo y sin cambios durante tres horas o más.⁵⁷

Se describe como de aparición infrecuente después del uso de las vacunas con combinaciones de DPT, la vacuna contra el HPV, y otras,⁶ lo cual coincide con lo reportado en este estudio, pues se manifestó de forma infrecuente para las vacunas DPTe, pentavalente, y AM-BC y raro para la Antigripal.

El resultado obtenido para la vacuna AM-BC no se describe en su ficha técnica de producción, o en los resultados de estudios nacionales publicados,^{83,84,85,97,98} pero sí

se reporta de forma sistemática al sistema de vigilancia, debido a su uso en el esquema de inmunización del país.

El Episodio de Hipotonía Hiporresponsiva se caracteriza por una disminución repentina del tono muscular, hiporreactividad y cambio del color de la piel (palidez o cianosis). Su mecanismo fisiopatológico no es bien conocido, y pueden estar involucrados múltiples factores, tanto idiosincrásicos del niño como inherentes a la vacuna. No existen pruebas de laboratorio de utilidad para su confirmación, por tanto se trata de un proceso de diagnóstico clínico.⁵⁸

Se ha documentado como de aparición rara o muy rara, tras la administración de vacunas contra la difteria, el tétanos, el *Haemophilus influenzae* tipo B, la hepatitis B, el virus del papiloma humano, la fiebre tifoidea, pero la mayoría se produce tras la administración de vacunas con componente antitosferínico (sobre todo celulares, pero también en las acelulares), y con mayor frecuencia tras la primera dosis de la serie primaria,^{6,58,67,99-104} que es similar al resultado obtenido en el presente.

El Sistema de vigilancia en Cuba define como caso de rash el que presenta cualquier erupción máculo-papular o vesicular localizada o generalizada,³⁷ mientras los expertos del Grupo de trabajo de rash de la BC, incluyen todos los cambios que aparecen en piel o mucosas consecutivos a la inmunización.¹⁰⁵ Se asocia con mayor frecuencia a las vacunas virales (PRS, antigripal, etc), similar a lo encontrado en el presente, aunque en este caso también se reportó como raro para otras vacunas inactivadas.

El Grupo de trabajo de Reacción Local de la BC, en su nivel uno de certeza diagnóstica, define como tal a cualquier cambio morfológico o fisiológico en o cerca del sitio de inyección de la vacuna, identificado por un trabajador de la salud,⁵⁴ que se caracteriza fundamentalmente por dolor, tumefacción, o enrojecimiento.

La periodicidad con que aparecen estas reacciones varía según el tipo de antígeno utilizado, se consideran de aparición muy común o común para todos los inmunobiológicos de aplicación parenteral, pero están relacionadas sobre todo con las combinaciones de la vacuna DPT,⁶ lo que coincide con los resultados del presente estudio, que encontró los eventos locales notificados, tanto leves como severos, por debajo de esas frecuencias.

De forma general, todos los signos y síntomas estudiados, resultaron clasificados dentro de los parámetros establecidos por la CIOSM, o por debajo de los patrones de frecuencia descritos para los diferentes inmunobiológicos.

La clasificación de los ESAVI según causalidad aparece reflejada en la Figura 15. La mayor proporción correspondió a los eventos relacionados con la inmunización, seguido por los coincidentes y en último lugar se ubicaron los errores en la inmunización.

Se consideraron como errores en la inmunización las reacciones locales severas (mala técnica en la administración de las vacunas), como eventos coincidentes, los casos de fiebre notificados a la vacuna PRS (descrita para esta vacuna como un evento de aparición tardía, entre 5-7 días después, y se notificaron en las primeras 72 horas),¹⁰⁶ el resto se incluyó en la categoría de eventos relacionados con los componentes de las vacunas.

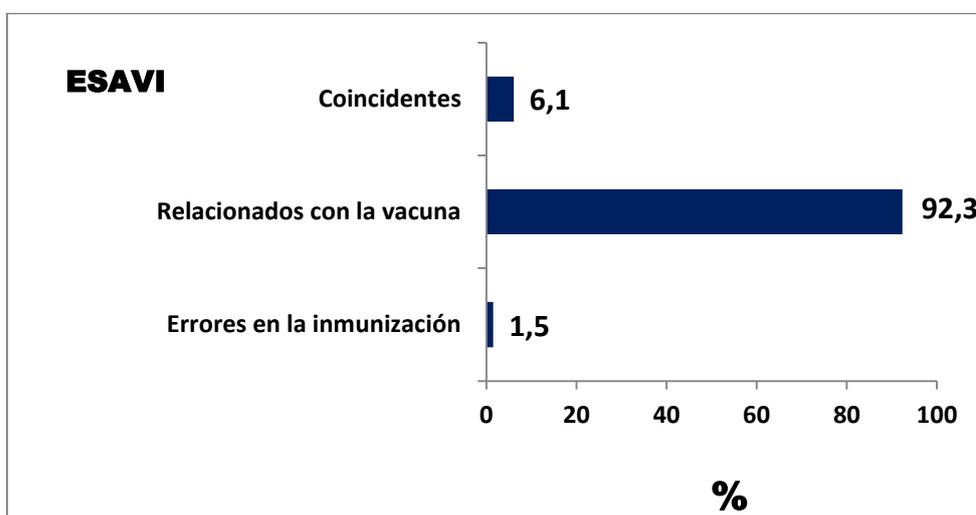


Figura 15. Clasificación de los ESAVI, según causa. Pinar del Río, 2017.

Fuente: Sistema de vigilancia de ESAVI. Pinar del Río, 2017.

Similar resultado se describe en otras investigaciones nacionales.^{14,83} Difiere de lo encontrado por Moreno y cols.,⁹⁵ en Colombia: 53,1 % de los eventos relacionados con la vacuna, 15,6 % con el programa, coincidentes el 6,3 %, y como no concluyentes o desconocidos el 18,8 % de los mismos.

Establecer o descartar las relaciones causales entre la aparición de síntomas y signos con la administración de una vacuna es un proceso complejo, sobre todo en niños pequeños.⁹⁵ Exige considerar algunos elementos del episodio (como las manifestaciones clínicas, la incidencia natural, los factores etiológicos, etc.); establecer relación cronológica con la exposición a la vacuna según el mecanismo

fisiopatológico de producción y el posible efecto de otros agentes o condiciones causantes (como una enfermedad subyacente o la administración de otros medicamentos).¹³

La causalidad se demuestra generalmente con:

- Resultados de laboratorio (por ejemplo, aislamiento de la cepa del virus vacunal).
- Síndrome clínico único (por ejemplo, anafilaxia, episodio hipotónico hiporresponsivo).
- Estudios epidemiológicos que revelan una mayor incidencia en grupos vacunados, en comparación con grupos no vacunados.
- Un evento que se repite al aplicarse de nuevo la vacuna.⁷⁵

Desde el punto de vista epidemiológico, para el abordaje adecuado de los ESAVI, interesa conocer si el caso presentado es el único o si hay otros casos relacionados con el día de aplicación, el frasco de vacuna y el vacunador, que haga sospechar la existencia de un clúster.

La parte programática, demanda entrevistar al personal de salud responsable de la vacunación, buscando identificar con claridad, primero a la persona que realizó la vacunación y después evaluar su capacidad para realizar este procedimiento. La aplicación de un inyectable, especialmente aquellos relacionados a la vacunación, deben ser reconocidos como actividades especiales que debe desarrollar personal debidamente capacitado.

La investigación de los ESAVI también debe involucrar, aquellas manifestaciones que se presentan por casualidad, con asociación puramente temporal, pero sin evidencias de tipo causal, en cuyo caso deben considerarse como eventos coincidentes.

Se realizó la comparación de las tasas de eventos adversos observadas con las esperadas, en la Tabla 11 aparecen la correspondiente a los eventos generales o sistémicos. La fiebre, el malestar general y la irritabilidad se manifestaron por debajo de las tasas esperadas para todas las vacunas implicadas. Se observó de forma rara y no esperada un EHH secundario a la vacuna PRS, rash secundario a vacunas inactivadas como la pentavalente y la AT, y llanto persistente por encima de las tasas esperadas para la vacuna pentavalente y la AM-BC.

Tabla 11. Tasas observadas vs tasas esperadas de signos/ síntomas generales, según tipo de vacuna. Pinar del Río, 2017.

VACUNA	Fiebre		Irritabilidad		Malestar general		Rash		Llanto Persistente		Episodio Hipotonía Hiporrespuesta	
	TE	TO	TE	TO	TE	TO	TE	TO	TE	TO	TE	TO
Penta	≥1/10	0,10	≥1/10	0,004	≥1/10	0,01	0	0,002	<1/10 ³	1,4	<1/10 ⁴	0,5
AM-BC	<1/10	0,07	≥1/10	0,001	≥1/10	0,01			<1/10 ³	1,3		
IPV	<1/10	0,004			<1/10 ²	0,02						
PRS	<1/10	0,01					≥1/10 ²	8,7			0	0,8
DPT	≥1/10	0,10	≥1/10	0,001	≥1/10	0,02			<1/10 ³	0,1		
Hib	<1/10	0,001										
AT	<1/10 ⁴	0,07					0	7,3				
AG	<1/10 ²	0,02			<1/10 ²	0,01	<1/10 ³	0,05	<1/10 ³	0,1		

Fuente: Sistema de vigilancia de ESAVI. Pinar del Río, 2017

Leyenda: TO: Tasa observada, TE: Tasa esperada

A pesar de que esta es la metodología sugerida por la OMS,²⁹ en sus guías para el análisis de los datos derivados de la vigilancia de ESAVI, no se encontraron en la literatura revisada, otros estudios donde se hubiese aplicado la misma.

Los eventos adversos secundarios a la inmunización se consideran esperados, cuando hay información fundamentada o consistente de que pueden presentarse, y no esperados en caso contrario, independientemente de que estén relacionados o no con su administración.⁹⁶ Esta información proviene generalmente de los ensayos clínicos de las vacunas, y se complementa con los datos derivados de la vigilancia pos comercialización en condiciones reales de aplicación.

En el presente estudio se notificó un EHH raro y no esperado secundario a la vacuna PRS. Este episodio se describe en otras investigaciones nacionales,^{10,14,67,99} y foráneas,^{69,100-104} secundario a las vacunas con componente DPT (con pertussis tanto celular como acelular), y a otras vacunas inactivadas.

A la vacuna PRS, se le asocia con la presencia de rash, fiebre, y diarrea en las dos primeras semanas después de la administración de la primera dosis (5-10 días después).¹⁰⁶ El componente antisarampionoso puede provocar además, reacciones locales, adenopatías, convulsiones febriles, encefalomiелitis, trombocitopenia,

reacciones alérgicas y anafilaxia, el de la rubéola artralgias o artritis, y el de la parotiditis, aumento de volumen de las parótidas y meningitis aséptica.⁶ Sin embargo no se encontró en la literatura científica al respecto, referencia a su notificación tras la aplicación de vacunas virales similares a la PRS.

A pesar de lo anterior, el cuadro clínico que se le adjudica a esta vacuna, cumple con los criterios de la definición de caso de la BC,⁵⁸ en su nivel 2 de certeza diagnóstica (aparición repentina de disminución de la reactividad, o reactividad nula, y lividez o cianosis), ya que se describe en una niña aparentemente sana, de seis años de edad, que el mismo día de la reactivación de la PRS, presenta palidez, frialdad, sudoración, somnolencia y pérdida de la conciencia, con recuperación total en minutos.

Desde el punto de vista diferencial, pudiera haberse tratado de una reacción relacionada con la ansiedad o síncope vasovagal, pero éste es un cuadro más frecuente en los adolescentes,¹⁰⁷ o también de una convulsión atónica de breve duración, que tiene una clínica similar (pérdida de conciencia, pérdida del tono de los músculos posturales con frecuencia precedida de una sacudida mioclónica y precipitada por hiperventilación), que se presenta en niños entre 3 meses y 6 años de edad, pero no se acompaña de alteraciones en la coloración de la piel y se asocia fundamentalmente a la vacuna DPTe.⁹⁵

El rash se reportó dentro de las frecuencias esperadas para la vacuna PRS y Antigripal, y de forma no esperada para las vacunas pentavalente y antitifoídica, los cuales pudieran estar relacionados con otros eventos con clínica similar (como las arbovirosis, dígase dengue y zika), siendo en estos casos eventos coincidentes.

Por otro lado se encontraron tasas de llanto persistente por encima de lo esperado para las vacunas pentavalente y AM-BC, que ameritan estudios futuros, encaminados a identificar las causas relacionadas.

La comparación de las tasas observadas y esperadas, correspondientes a los eventos locales, aparece reflejada en la Tabla 12. Los valores encontrados para los eventos leves estuvieron por debajo de lo esperado, para todas las vacunas involucradas, sin embargo, se registraron tasas no esperadas para los de tipo severo, en las vacunas pentavalente, AM-BC, DPTe y PRS.

Tabla 12. Tasas observadas vs tasas esperadas de signos/ síntomas locales, según tipo de vacuna. Pinar del Río, 2017.

VACUNA	Reacción local leve		Celulitis		Reacción local severa	
	TE	TO	TE	TO	TE	TO
Penta	≥1/10	76,47	-	-	0	10,92
AM-BC	≥1/10	73,69	-	-	0	16,37
PRS	-	-	-	-	0	17,50
DPTe	≥1/10	258,01	0	45,5	0	15,18
Hib	≥1/10	15,27	-	-	-	-
AG	≥1/10	5,20	-	-	-	-

Fuente: Sistema de vigilancia de ESAVI. Pinar del Río, 2017

Leyenda: TO: Tasa observada por 10⁵ DA, TE: Tasa esperada

Esta casuística es similar a lo encontrado en otros estudios realizados en el país,^{10,14,67} y también en Australia,⁶⁵ y difiere de lo encontrado en Colombia, pues la linfadenitis notificada se concluyó finalmente como una tuberculosis ganglionar.⁷⁴

Los procesos inflamatorios de gran magnitud, en el sitio de inyección de la vacuna, tales como celulitis, abscesos, induración hasta la articulación más cercana, edema de la extremidad completa de origen no infeccioso (entire limb swelling, por sus siglas en inglés, reportado por el VAERS en Estados Unidos), están considerados generalmente como incidentes adversos debidos a errores en la inmunización, generalmente por mala técnica en la administración de las vacunas.^{6,108}

Se determinó la relación entre la ocurrencia de los eventos adversos y algunos factores del acto de la vacunación (Tabla 13). Para cada factor analizado, los valores de la razón de prevalencia obtenidos estuvieron por encima de 1, sus respectivos intervalos de confianza no incluyeron el 1 y la $p < 0,05$. De lo anterior se exceptúan los valores correspondientes al factor número de dosis.

Tabla 13. Análisis bivariado de los factores de la inmunización relacionados con la ocurrencia de eventos adversos. Pinar del Río, 2017.

Factores	Razón de prevalencia	Intervalos de confianza 95% LI-LS	Valor p
Edad			
Menor de 1 año	5,43	4,35 - 6,77	0,00
Mayor de 1 año			
Tipo de vacuna			
Pentavalente	10,90	9,10 - 13,05	0,00
Otras vacunas			
Número de dosis			
Primera dosis	0,86	0,71 - 1,03	0,10
Otras dosis			
Lugar de aplicación			
Vacunatorio policlínico	5,28	3,65 - 7,65	0,00
Otros vacunatorios			
Sitio anatómico			
CALM	11,69	9,35 - 14,61	0,00
Otros sitios			
Vía de administración			
Intramuscular	21,40	12,58 - 36,41	0,00
Otras vías			

Fuente: Sistema de vigilancia de ESAVI. Pinar del Río, 2017.

Leyenda: LI: Límite inferior, LS: Límite superior

En la literatura revisada no se encontraron investigaciones que hubiesen realizado este tipo de análisis.

Los resultados obtenidos en el presente estudio permiten afirmar que, la ocurrencia de los ESAVI está relacionada con la edad de los niños, así como con otros elementos de la vacunación tales como el tipo de vacuna, la vía de administración de las mismas, el sitio anatómico y el lugar de aplicación.

La Tabla 14 expone el análisis derivado de la exploración del efecto conjunto de todos los factores en la ocurrencia de los ESAVI. Para las variables grupo de edad, vía de administración, y lugar de aplicación, se obtuvieron valores de OR por debajo de 0,5, con sus respectivos intervalos de confianza que no incluían el 1, y $p=0,00$, por lo que pueden ser considerados como factores de protección. Por otra parte para el tipo de vacuna, región anatómica y número de dosis, se exhiben valores de OR superiores a

1, con intervalos de confianza que no incluyen el 1 y $p=0,00$ que demuestran una relación estadísticamente significativa, para ser considerados como factores que aumentan la probabilidad de la ocurrencia de los ESAVI.

Tabla 14. Análisis multivariado de los factores de la inmunización relacionados con la ocurrencia de eventos adversos. Pinar del Río, 2017.

Factores	OR	Intervalos de confianza 95 %		p
		LI	LS	
Grupo de edad (Otros grupos de edades)				
Menores de 1 año	0,006	0,0009	0,043	0,00
Tipo de vacuna (Vacunas virales)				
Pentavalente	27,74	15	51,29	0,00
Otras bacterianas	12,04	6,47	22,41	0,00
Número de dosis (Primera dosis)				
Segunda	0,79	0,63	0,99	0,04
Tercera	0,64	0,49	0,86	0,00
Reactivación	2,06	1,14	3,7	0,01
Vía de administración (Otras vías)				
Intramuscular	0,24	0,1	0,57	0,00
Lugar de aplicación (Policlínico)				
Otro lugar	0,26	0,16	0,41	0,00
Región anatómica (Otra región)				
CALM	589,20	86,40	4017,97	0,00

Fuente: Sistema de vigilancia de ESAVI. Pinar del Río, 2017.

Leyenda: LI: Límite inferior, LS: Límite superior

Como se mencionó anteriormente, la vigilancia de los ESAVI es pasiva, por lo que pudieron haberse notificado casos falsos positivos (que no se deban a la vacuna), con un sobre registro, o casos falsos negativos (relacionados con la vacuna, que pudieron no notificarse, porque no se siga a todos los vacunados, o porque no se acuda al médico, o éste no siempre lo reporte), que pudiera haber ocasionado sub registro.

Como se explicó arriba, se hizo imputación de datos (ESAVI) a municipios (dos) donde existió ausencia de notificación, a través de la media provincial, pero estos datos imputados no se utilizaron para el análisis, lo que también pudiera haber introducido un nivel de sesgo mínimo en la variabilidad de los ESAVI.

En cualquier caso y debido a las características del sistema de salud cubano, la probabilidad de no notificación de eventos adversos graves es muy baja. Por lo tanto,

los sesgos arriba mencionados pueden relacionarse con eventos comunes y de intensidad leve, si es que ocurrieron.

En general, las tasas observadas de eventos adversos fueron superiores a las esperadas. Esto se debe a que el desconocimiento de las tasas promedio de algunos signos/síntomas en la población no vacunada, impide deducir de la tasa observada la parte que no tiene relación con la vacunación. Pero esto es común de los sistemas de vigilancia pasivos.

CONCLUSIONES

- Los eventos adversos atribuibles a la inmunización predominaron en la población menor de un año, que es la que recibe el mayor número de dosis de vacunas, sin diferencias significativas con lo reportado a nivel nacional e internacional con las variables clínicas y epidemiológicas descritas.
- Las tasas de eventos adversos superaron los valores esperados, sin embargo, la ausencia de eventos graves evidencia que los beneficios de la inmunización son mayores que sus riesgos.
- La región anatómica y el tipo de vacuna mostraron la mayor fuerza de asociación con la ocurrencia de los ESAVI.

RECOMENDACIONES

- Presentar los resultados de la investigación, a las autoridades competentes de la Dirección Nacional de Epidemiología del MINSAP y de la provincia, para contribuir a la mejora continua del Sistema de vigilancia de eventos adversos a la vacunación y del Programa de Inmunización.
- Realizar futuras investigaciones a nivel local, que permitan la obtención de las evidencias necesarias, para una adecuada evaluación del sistema de vigilancia de eventos adversos en la provincia.
- Fortalecer los procesos de vigilancia de los ESAVI en las entidades territoriales, mediante la capacitación y sensibilización a los actores involucrados, para minimizar los posibles efectos negativos.

BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization. Causality assessment of an adverse event following immunization (AEFI): user manual for the revised WHO classification, 2nd ed [Internet]. Geneva: WHO; 2018 [citado 29 Jun 2018]. 48 p. Disponible en: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/259959/9789241513654-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
2. Rodríguez A, Zunino C, Speranza N, Fernández S, Varela A, Picón T, et al. Seguimiento de eventos supuestamente atribuibles a la vacunación e inmunización graves notificados al Ministerio de Salud Pública entre 2010 y 2014. Rev Méd Urug [Internet]. 2017 [citado 6 Jun 2018];33(1):47-58. Disponible en: <http://www.rmu.org.uy/revista/2017v1/art6.pdf>
3. López J. Manual de Eventos Supuestamente Atribuibles a la Vacunación o Inmunización [Internet]. 1ra. ed. México: Editorial Soluciones Gráficas Lithomat; 2014 [citado 9 Mar 2018]; p. 7-14. Disponible en: https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/287240/ESAVI_2014.pdf
4. Asociación Española de Pediatría [Internet]. Madrid: AEP; c1999 [actualizado Ago 2016; citado 15 Dic 2017]. Reacciones adversas a las vacunas; [aprox. 6 p.]. Disponible en: <http://vacunasaep.org/documentos/manual/manual-de-vacunas>
5. World Health Organization. Eventos adversos posvacunales (EAPV) [Internet]. Suiza: WHO; 2015. [citado 12 Dic 2017];[aprox. 2 pantallas].Disponible en: http://www.who.int/vaccine_safety/initiative/detection/AEFI/es/
6. World Health Organization. Global manual on surveillance of adverse events following immunization [Internet].Geneva: WHO; 2014 [citado 15 Dic 2017].111 p. Disponible en: [http://www.who.int/vaccine_safety/publications/Global Manual on Surveillance of AEFI.pdf](http://www.who.int/vaccine_safety/publications/Global_Manual_on_Surveillance_of_AEFI.pdf)
7. Ministerio de salud. Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades. Vigilancia de ESAVI [Internet]. Perú: Lima; 2013 [citado 22 Jun 2018]; [aprox. 2 pantallas]. Disponible en: http://www.dge.gob.pe/portal/index.php?option=com_content&view=article&id=432&Itemid=109

8. World Health Organization. Adverse events: Classification [Internet]. Geneva, WHO; 2013. [citado 27 Feb 2018]; [aprox. 2 pantallas]. Disponible en: <http://vaccine-safety-training.org/adverse-events-classification.html>
9. Vigilancia y control en salud pública. Protocolo de vigilancia de eventos supuestamente atribuidos a la vacunación o inmunización. Colombia, 2010. [citado 2018 marz 1]. Disponible en: <http://www.saludcapital.gov.co/sitios/VigilanciaSaludPublica/Proceso%20Certificacin%202010/Protocolo%20ESAVI%202010.pdf>
10. Díaz AM, Cuevas IE. Eventos adversos en la vacunación de menores de 2 años, Hospital Pediátrico de Centro Habana (2002-2007). Rev Cubana Hig Epidemiol [Internet]. 2014 [citado 07 Nov 2017];52(1):81-97. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_art
11. Galindo BM. Diseño, implementación y evaluación de la vigilancia de eventos adversos a vacunas en Cuba. 1999-2010 [tesis doctoral en Internet]. La Habana: Universidad de Ciencias Médicas; 2017 [citado 22 Nov 2017]. 135 p. Disponible en: <http://tesis.repo.sld.cu/729/1/finales27septiembreconindice.pdf>
12. Cruz G, Verdasquera D, Corcho A, Delgado OL, Díaz C, Carbó M. Eventos adversos de la vacuna cubana antimeningocócica. Rev Cubana Med Gen Integr [Internet]. 2011 [citado 13 Jun 2019];27(2):187-196. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252011000200007&nrm=iso
13. Centro para el control estatal de la calidad de los medicamentos (Cuba). Regulación No. 17 – 2008. Directrices para la investigación de los eventos adversos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización (ESAVI) [Internet]. Habana: Ministerio de Salud Pública Cuba; 2008 [citado 14 May 2017]. 27 p. Disponible en: <http://www.cecmecd.cu/reglamentacion-vigilancia?page=1>
14. Galindo BM, Concepción D, Galindo MA, Pérez A, Saiz J. Vaccine-Related Adverse Events in Cuban Children, 1999–2008. MEDICC Review [Internet]. 2012 [citado 22 Nov 2017];14(1):38-43. Disponible en: <https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0ahUKEwis8Y2ejPTaAhXjSt8KHQcqBSUQFggIMAA&url=http%3A%2F%2Fmedicc.org%2Fmediccreview%2Fpdf.php%3Flang%3Des%26id%3D237&usg=AOvVaw2b9AHwWWTVd6aMnsWUxEpi>

15. Heymann DL, editor. El control de las enfermedades transmisibles. Washington, D.C: OPS/OMS; 2017. 992 p.
16. Rojas F, editor. Vacunas. Cuba 1959-2008. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2011. 326 p.
17. Bernardo A. Por qué Jonas Salk no quiso patentar vacuna contra la polio. Ago 12, 2013 - 11:52 (CET). [citado 2018 Jun 20] Disponible en: <https://hipertextual.com/2013/08/patentar-vacuna-contra-polio>
18. OPS/OMS. Asamblea Mundial de la Salud alcanza acuerdos sobre enfermedades no transmisibles, tuberculosis, polio y cólera. Ginebra, Mayo 2018. [citado 2018 Jun 21] Disponible en: https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=14384%3Aasamblea-mundial-de-la-salud-alcanza-acuerdos-sobre-enfermedades-no-transmisibles-tuberculosis-polio-y-colera&catid=1443%3Aweb-bulletins&Itemid=135&lang=es
19. OPS/OMS. La fase final de la erradicación de la poliomielitis. Informe sobre la introducción de la IPV, el retiro de la OPV y el fortalecimiento del programa de vacunación de rutina, Octubre 2014. [citado 2018 Jun 21] Disponible en: <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2015/Polio-IPV-Brief-On-Intro-OPVwithdrawal-Routine-Immunization-Strengthening-s.pdf>
20. Delpiano L, Astroza L, Jorge T. Sarampión: la enfermedad, epidemiología, historia y los programas de vacunación en Chile. Rev. chil. infectol [Internet]. 2015 Ago [citado 2018 Jun 21]; 32(4): 417-429. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182015000500008&lng=es. <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182015000500008>.
21. López L, Egües LI, Pérez A, Galindo BM, Galindo MÁ, Resik S, et al. Experiencia cubana en inmunización, 1962–2016. Rev Panam Salud Pública [Internet]. 2018 [citado 22 Nov 2017];42(34): 40-48. Disponible en: <https://doi.org/10.26633/RPSP.2018.34>
22. historyofvaccines.org [Internet]. Philadelphia: Bollmann A; c2011 [actualizado 17 de Ene 2018; citado 22 Jun 2018]. Efectos secundarios y reacciones adversas a las vacunas; [aprox. 6 p.]. Disponible en: <https://www.historyofvaccines.org/es/contenido/articulos/efectos-secundarios-y-reacciones-adversas-las-vacunas>

23. Galvis V, Bustamante MA, Sarmiento CA. Norma técnica para la vacunación según el Programa Ampliado de Inmunizaciones– PAI. Colombia, [citado 2018 Jun 21]; Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/PP/1PAI.pdf>
24. Ministerio de salud. Vacunación segura: Vigilancia de eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización (ESAVI) [Internet]. Argentina: 2012 [citado 22 Jun 2018]. 53 p. Disponible en: <http://www.ms.gba.gov.ar/sitios/tocoginecologia/files/2014/05/Recomendaciones-Nacionales-de-VACUNACION-ARGENTINA-2012.pdf>
25. Ministerio de Salud Pública. Propuesta de modificación en el esquema nacional de Inmunización de Cuba para el año 2018. Reunión de viceministros. Diciembre 2017. La Habana, Cuba.
26. Anuario estadístico de salud. Ministerio de salud pública. Dirección de registros médicos y estadísticas de salud. La Habana, 2017 [citado 2018 Jun 26]. Disponible en: http://www.sld.cu/infosearch_simple_search?Sid=62&text=Anuario%2520estadistico%2520de%2520salud%2520Cuba%25202017
27. Morales C, Fitzgerald J. Experiencias y lecciones desde Cuba en el camino a la Salud Universal en las Américas. Rev Panam Salud Pública. 2018; 42:e63. <https://doi.org/10.26633/RPSP.2018.63>
28. Efectos secundarios y reacciones adversas a las vacunas. 17 enero 2018. The College of Physicians of Philadelphia The World Health Organization Vaccine Safety Net Member [citado 2018 Jun 22]; Disponible en: <https://www.historyofvaccines.org/es/contenido/articulos/efectos-secundarios-y-reacciones-adversas-las-vacunas> este es el 22
29. Organización Mundial de la Salud [Internet]. Ginebra: OMS; 2012 [actualizado 12 Abr 2012; citado 7 May 2018]. Guía para las hojas de información de la OMS sobre eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o la inmunización (ESAVI); [aprox. 3 p.]. Disponible en: http://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/Guide_Vaccine_rates_information_sheet_ES.pdf
30. Whittembury Á, Ticona M. Eventos Supuestamente Atribuidos a Vacunación o Inmunización (ESAVI). Revista Peruana de Epidemiología [Internet]. 2009 [citado 9

Jun 2018]; 13(3):1-12. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=203120367002>.

31. CIOMS Guide to vaccine safety communication. Report by topic group 3 of the CIOMS Working Group on Vaccine Safety [Internet]. Geneva, Switzerland: CIOMS; 2018 [citado 27 Feb 2018]. 68 p. Disponible en:

https://cioms.ch/wpcontent/uploads/2017/01/report_working_group_on_vaccine_LR.pdf

32. Vaccine safety basics e-learning course. Module 3. Adverse events following immunization. ©2018 WHO [citado 2018 Junio 20] Disponible en: <http://vaccine-safety-training.org/vaccine-reactions.html>

33. Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, Academia Americana de Médicos de Familia, Academia Americana de Pediatría. Entender el Sistema de Informe de Eventos Adversos a las Vacunas (VAERS). [Internet]. EUA: CDC, AAFP, AAP; 2013 [citado 21 Jun 2018] Disponible en: <http://www.salud.gov.pr/Dept-de-Salud/Documents/Division%20de%20Inmunizacion/VAERS.pdf>

34. Caselli F, Santos CMA, Kalume AG, Deotti SM, da Silva AM, Moreira R, et al. Análise do Sistema de Informação da Vigilância de Eventos Adversos Pós-Vacinação no Brasil, 2014 a 2016. Rev Panam Salud Pública. [Internet]. 2018 [citado 21 Jun 2018]; 42(12):1-12. Disponible en: <https://doi.org/10.26633/RPSP.2018.12>

35. Abarca K. Vigilancia de eventos adversos a vacunas: Adverse events surveillance. Rev chil infectol [Internet]. 2007 [citado 13 Jun 2019]; 24(1):53-56. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182007000100008&nrm=iso

36. Galindo BM, Galindo MÁ, Pérez A. Sistema de vigilancia de eventos adversos consecutivos a la vacunación en la República de Cuba. Rev Cubana Med Trop [Internet]. 1999 [citado 13 Jun 2019]; 51(3):194-200. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0375-07601999000300011&nrm=iso

37. Ministerio de Salud Pública de Cuba. Programa de Sistema de vigilancia de eventos adversos consecutivos a la vacunación [Internet]. La Habana (CU): MINSAP; 1999 [citado 22 Nov 2017]. 21p Disponible en: http://www.cecmecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/vigilancia/farmacov/sist_vig-eventadv_vacunas.pdf

38. Díaz I, Chao AL, Jiménez G, López Y. Caracterización de eventos adversos asociados a vacunas que inmunizan contra enfermedades infecciosas. Años 2006-2007. Rev Cubana Farm [Internet]. 2010 [citado 13 Jun 2019]; 44(3):325-335. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75152010000300006&nrm=iso
39. Galindo BM, Peláez OR, Galindo MA, Leon M, Concepción D, Estruch L, et al. Vigilancia activa de eventos adversos a la vacuna Pandemrix para prevenir la influenza AH1N1 en Cuba. Rev Cubana Med Trop [Internet]. 2011[citado 14 Jun 2019]; 63(3):231-238. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0375-07602011000300006&lng=es
40. Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos. Informe de seguridad de vacuna gripal inactivada disociada EUEF "IICVSSP" AFMB de Rusia. Federación de Rusia. La Habana: CECMED; 2017. 26 p.
41. González FS, Galindo SB, Betancourt VR, Bel MB. Evaluación del sistema de vigilancia de eventos adversos consecutivos a la vacunación en Isla de la Juventud, 2014. Rev Cubana Med Trop [Internet]. 2016; 68 (3). [citado 2017 Nov 22] Disponible en: <http://new.medigraphic.com/cgi-bin/resumen.cgi?IDARTICULO=72146>
42. Rodríguez Driggs MC. Evaluación del sistema de vigilancia en la atención primaria de salud: municipio Santiago de Cuba, septiembre 2002 [tesis para optar por el título de máster en epidemiología]. La Habana: Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí"; 2002.
43. López Ambrón L. Evaluación de la vigilancia de las Enfermedades Prevenibles por Vacunas. Municipio Guanabacoa. 2006. [citado 2017 Nov 22] Disponible en: <http://www.revinfodir.sld.cu/index.php/infodir/article/view/1/5>
44. Egües Torres LI. Evaluación del sistema de vigilancia de eventos adversos consecutivos a la vacunación [tesis para optar por el título de máster en epidemiología]. La Habana: Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí"; 2007.
45. Harriete González F. Evaluación del sistema de vigilancia de eventos adversos consecutivos a la vacunación en el municipio Guantánamo. 2009 [tesis para optar por el título de máster en epidemiología]. La Habana: Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí"; 2009.

46. Pérez Pérez JA. Evaluación del sistema de vigilancia de eventos adversos a la vacunación. La Lisa, 2015. [tesis para optar por el título de Especialista en higiene y epidemiología]. La Habana, 2017.
47. Ministry of Public Health (CU); PAHO. Evaluación internacional del programa de inmunizaciones de Cuba. [International evaluation of Cuba's immunization program] Final report. Havana: Ministry of Public Health (CU); 2004 Nov 29–Dec 11.23 p. Spanish.
48. Fulton TR, Narayanan D, Bonhoeffer J, Ortiz JR, Lambach P, Omer SB. A systematic review of adverse events following immunization during pregnancy and the newborn period. *Vaccine* [Internet]. 2015 [citado 21 Jun 2018];33(47):6453-65. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.08.043>.
49. Lopera EH. El movimiento anti vacunas. Argumentos, causas y consecuencias [Internet]. España: Madrid; 2016 [citado 2018 Jul 17]. 129 p. Disponible en: <https://www.oei.es/historico/divulgacioncientifica/?el-movimiento-antivacunas-argumentos-causas-y-consecuencias-5050>
50. Brighton Collaboration Foundation. [Internet]. [citado 2018 Oct 23] Disponible en: <http://www.grip-network.org/index.php/cms/en/brighton>
51. Oficina Nacional de Estadísticas e Información (ONEI), Cuba. Censo de Población y Viviendas 2012. En – Informe nacional–Resultados definitivos de indicadores seleccionados en Cuba, provincias y municipios. Definiciones básicas. Características geográficas y de la migración. [citado 2018 Jun 29] Disponible en: http://www.onei.cu/publicaciones/cepde/cpv2012/20140428informacional/15_definiciones.pdf
52. Proyecto de Constitución de la República de Cuba. [Internet]. 2018. [citado 2018 Dic 4]. Disponible en: <http://www.parlamentocubano.cu/wp-content/uploads/Tabloide-Constituci%C3%B3n.pdf>
53. Codificador de la división político –administrativa. Edición Enero 2011. Oficina nacional de estadísticas. República de Cuba. [citado 2018 Jul 13] Disponible en: <http://www.onei.cu/publicaciones/08informacion/mapasdecuba/DPA.pdf>
54. Gidudu J, Kohl KS, Halperin S, Hammer SJ, Heath PT, Hennig R, et al. A local reaction at or near injection site: Case definition and guidelines for collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine* 2008 Dec 9;26(52):6800-13. doi: 10.1016/j.vaccine.2008.10.006. Epub 2008 Oct 23. [citado 2018 Abril 10] Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18950670>

55. La fiebre como evento adverso después de la inmunización: definición de caso y guías para la recogida, análisis y presentación de datos. Fever_DefinitionGuidelines-Español, "Brighton Collaboration", March 2003. [citado 2018 Abril 10] Disponible en: <http://www.msal.gob.ar/images/stories/bes/graficos/0000000491cnt-2013-10-fever-2004-with-2007-addendum-spanish.pdf>
56. Rüggeberg JU, Gold MS, Bayas JM, Blum MD, Bonhoeffer J, Friedlander S, et al. Brighton Collaboration Anaphylaxis Working Group. Anaphylaxis: Case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine*. 2007;25:5675---84. [citado 2018 Abril 10] Disponible en: <https://docplayer.es/6978087-Anafilaxia-definicion-de-caso-y-lineamientos-para-la-recoleccion-analisis-y-presentacion-de-datos-sobre-seguridad-relativa-a-la-inmunizacion.html>
57. El llanto persistente en lactantes y niños pequeños como evento adverso después de la inmunización: definición de caso y guías para la recogida, análisis y presentación de datos. Persistent Crying_Definition Guidelines-Español, "Brighton Collaboration", March 2003. [citado 2018 Abril 10] Disponible en: <http://www.msal.gob.ar/images/stories/bes/graficos/0000000491cnt-2013-10-fever-2004-with-2007-addendum-spanish.pdf>
58. El episodio hipotónico-hiporreactivo (EHH) como evento adverso después de la inmunización: definición de caso y guías para la recogida, análisis y presentación de datos. HHE- Definition Guidelines-Español, "Brighton Collaboration", March 2003. [citado 2018 Abril 10]. Disponible en: <http://www.msal.gob.ar/images/stories/bes/graficos/0000000491cnt-2013-10-fever-2004-with-2007-addendum-spanish.pdf>
59. Jan Bonhoeffer, John Menkes, Michael S. Gold, Glacus De Souza-Brito, Margaret C. Fisher, Neal A Halsey, Patricia Vermeer. Generalized convulsive seizure as an adverse event following immunization: Case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation. *Vaccine*, 2004 22(5-6), p. 557-562 [citado 2018 Abril 10]. Disponible en: <https://jhu.pure.elsevier.com/en/publications/generalized-convulsive-seizure-as-an-adverse-event-following-immu-5>
60. República de Colombia. Ministerio de la Protección Social. [Internet]. Normas Técnicas para la Vacunación según el Programa Ampliado de Inmunizaciones - PAI. 2015. [citado 2018 Dic 4]. Disponible en: <https://www.invima.gov.co/images/pdf/intranet/s-medicamentos-y->

[productos/Memorias%20virtuales%20de%20nuestros%20objetivo/PAI.pdf](https://www.productos/Memorias%20virtuales%20de%20nuestros%20objetivo/PAI.pdf)https://www.disanejercito.mil.co/direccion_sanidad_ejercito_nacional/institucional/prensa_comunicaciones/parametrizacion/37104

61. Guo B, Page A, Wang H, Taylor R, McIntyre P. [Internet]. Systematic review of reporting rates of adverse events following immunization: An international comparison of post-marketing surveillance programs with reference to China. *Vaccine* 31 (2013). 603– 617. [citado 2019 Ene 3] Disponible en:<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.11.051>

https://www.clinicalkey.es/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0-S0264410X16309744.pdf?locale=es_ES

62. Law BJ, Laflèche J, Ahmadipour N, Anyoti H. Canadian Adverse Events Following Immunization Surveillance System (CAEFISS): Annual report for vaccines administered in 2012[Internet]. *CCDR*: 2014; [citado 2018 Jun 29] 40(3). Disponible en: <https://doi.org/10.14745/ccdr.v40is3a02>

63. Alicino C, Merlano C, Zappettini S, Schiaffino S, Della Luna G, Accardo C, et al. [Internet]. Routine surveillance of adverse events following immunization as an important tool to monitor vaccine safety. The two-years' experience of the Liguria Region, Italy. *Hum Vaccin Immunother*. 2015; 11(1),91–4. [citado 2018 Jun29] Disponible en:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4514437/>

64. Kim M-K, Lee YK, Kim TE, Kong I, Yang H-J, Suh ES.[Internet]. Surveillance and compensation claims for adverse events following immunization from 2011 to 2016 in the Republic of Korea. *Clinical and Experimental Vaccine Research*. 2017;6(2):146-155. doi:10.7774/cevr.2017.6.2.146.

65. Dey A, Wang H, Quinn H, Cook J, McCartney K. [Internet]. Annual report: surveillance of adverse events following immunization in Australia, 2015. *Commun Dis Intell*. 2017; 41(3). [citado 2018 Dic 11] Disponible en:<http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/cdi4103-l>

66. Deverell M, Phu A, Zurynski Y, Elliott E. [Internet]. Australian Pediatric Surveillance Unit Annual Report, 2016. *Commun Dis Intell*.2017; 41(3). [citado 2018 Dic 11] Disponible en :<http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/cdi4103-l>

67. González Z, Bell B, García D, Moreno M. Eventos adversos supuestamente atribuidos a la vacunación o inmunización. Isla de la Juventud, Cuba, enero/2013-

- octubre/2016. VacciMonitor [Internet] 2017, 26 [Fecha de consulta: 28 de enero de 2019] Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=203454509005>
68. Ye Y, Wang CS, Ma YT, Lu MX, Zhang XX, Zhang YY, Guo WS. [Internet] 2013. Surveillance of adverse events following immunization in Henan Province, China between 2010-2011. CJCP, 2013 Jun; 15 (6):466-71. [citado 2018 Dic 12] Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23791064><http://www.zgddek.com/EN/abstract/abstract13096.shtml>
69. González V, Gutiérrez S, Quian J. Eventos adversos supuestamente atribuibles a la vacunación e inmunización en hijos de madres infectadas con el virus de la inmunodeficiencia humana. Arch. Pediatr. Urug. [Internet]. 2013 [citado 2019 Ene 15]; 84(1): 04-09. Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-12492013000100002&lng=es
70. Moreno S, Gutiérrez C, Osorio J, Segura AM. [Internet]. Efectos adversos asociados a la vacunación PAI en niños menores de 2 años en Medellín reportados entre 2008-2009. CES Salud pública. 2010, 1(1). [citado 2018 Jun 29] Disponible en: http://revistas.ces.edu.co/index.php/ces_salud_publica/article/view/1307
71. Las vacunas durante el primer año de vida del bebé. [Internet]. 2018. [citado 2018 May 8]. Disponible en: <https://parentalis.com/blog/las-vacunas-durante-el-primer-ano-de-vida-del-bebe/>
72. Esquema de vacunación en Colombia. 2012. [citado 2019 Feb 11] Disponible en: http://www.consultorsalud.com/sites/consultorsalud/files/El_ABC_de_la_vacunacion_en_Colombia.pdf
73. Mantecón MC. Evaluación del sistema de vigilancia de eventos adversos a la vacunación en la provincia Camagüey, 2016. [tesis para optar por el título de máster en epidemiología]. La Habana: Instituto de Medicina Tropical “Pedro Kourí”; 2018.
74. Arboleda LM. Informe anual de ESAVI, Caldas, 2014. [citado 2019 Feb 11]. Disponible en: <http://observatorio.saluddecaldas.gov.co/desca/vacunacion/ESAVI%202014.pdf>
75. González AR. Evaluación del Sistema de Farmacovigilancia utilizado en México. 2012. [tesis para optar por el título de máster en Ciencias de la salud]. Cuernavaca, Morelos: Instituto Nacional de Salud Pública, 2012. [citado 2019 Ene 15] Disponible en: <http://catalogoinsp.mx/files/tes/052574.pdf>

76. Ministerio de salud de Uruguay. [Internet]. 2015. Informe del Sistema de Notificación de Efectos adversos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización. [citado 2018 Dic 9] Disponible en: http://www.msp.gub.uy/sites/default/files/archivos_adjuntos/Informe%20ESAVI%202015.pdf
77. Comité Asesor de Vacunas (CAV-AEP). Calendarios de vacunación en el mundo. Manual de vacunas en línea de la AEP [Internet]. Madrid: AEP; 2019. [actualizado Ene 2019, consultado 2019 Ene 15] Disponible en: <http://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-8>
78. Nueva vacuna pentavalente cubana es aplicada en el país. [Internet]. 2011. [citado 2018 Dic 9] Disponible en: <http://www.cubadebate.cu/noticias/2011/08/18/nueva-vacuna-pentavalente-cubana-es-aplicada-en-el-pais/>
79. Vacuna Muerta Pentavalente Heberpenta [Internet]. 2013. [citado 2018 Dic 9] Disponible en: <http://fnmedicamentos.sld.cu/index.php?P=FullRecord&ID=391>
80. Vacuna Pentavalente acelular. [Internet]. 2015. [citado 2018 May 8] Disponible en: http://www.censia.salud.gob.mx/contenidos/vacunas/pentavalente_acelular.html
81. Alfonso OL, Pérez E [Internet]. Comportamiento del Ensayo Clínico de la vacuna pentavalente en la Policlínica Docente Área Norte de Placetas. Rev Acta médica del centro 2010, 4(3). [citado 2018 Dic 9] Disponible en: <http://www.revactamedicacentro.sld.cu/index.php/amc/article/view/514/682>
82. Peña MA, Triana TM, Menéndez J, Mirabal M, Armesto M, Baro M, et al. [Internet] Seguimiento de la reactogenicidad de la vacuna DTP cubana, utilizando dos métodos paralelos. VaccinMonitor 2005, 12(1). [citado 7 nov 2017] Disponible en: https://www.researchgate.net/profile/Giset_Lopez/publication/26516949_Seguimiento_de_la_reactogenicidad_de_la_vacuna_DTP_cubana_utilizando_dos_metodos_paralelos/links/542183c50cf203f155c6df9d/Seguimiento-de-la-reactogenicidad-de-la-vacuna-DTP-cubana-utilizando-dos-metodos-paralelos.pdf?origin=publication_detail
83. Cuevas IE. Estrategia y resultados de la farmacovigilancia de vacunas desde el Instituto Finlay, 2009. VaccinMonitor [Internet]. 2010 Ago [citado 2017 Nov 07];19(2): 30-38. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-028X2010000200006&lng=es
84. Goyetche R, Pérez A, Morena G, Pérez G, Giachetto G, Pírez MC, et al. Efectos adversos asociados a la vacuna antimeningocócica VA-MENGOCC-BC®. Rev Méd

- Urug [Internet]. 2004 Ago [citado 2019 Ene 17]; 20 (2): 102-105. Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-03902004000200003&lng=es
85. Vacuna antimeningocócica BC [Internet]. 2006. [citado 2018 Dic 9] Disponible en: https://www.ecured.cu/Vacuna_antimeningoc%C3%B3cica_BC#Reacciones_adversas
86. Gavilla B, Alonso MF, González B, González M, Pérez R. Inmunogenicidad y reactogenicidad de la vacuna cubana QuimiHib®, en lactantes sanos. Cárdenas 2005. Rev méd electrón [Seriada en línea] 2007; 29(4). [citado 7 nov 2017] Disponible en: <http://www.revmatanzas.sld.cu/revista%20medica/ano%202007/vol4%202007/tema03.htm>
87. Zafack JG, De Serres G, Kiely M. Risk of Recurrence of Adverse Events Following Immunization: A Systematic Review. Pediatrics. 2017; 140(3):e20163707. [citado 2018 Dic 9] Disponible en: <http://pediatrics.aappublications.org/content/140/3/e20163707>
88. Comité Asesor de Vacunas (CAV-AEP). El acto de la vacunación antes, durante y después. Manual de vacunas en línea de la AEP [Internet]. Madrid: AEP; 2019. [actualizado Ene 2017, consultado 2019 Ene 15] Disponible en: <http://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-5>
89. Conceptos y principios generales de inmunización. Cap. 6. En: Normas PAI. Pág. 15-32.
90. Merino M, Bravo J. Generalidades sobre vacunas: cosas prácticas. En: AEP ap (ed.). Curso de Actualización Pediatría 2018. Madrid: Lúa Ediciones 3.0; 2018. p. 67-76.
91. Cook IF, Murtagh J. Optimal technique for intramuscular injection of infants and toddlers: A randomized trial. Med J Aust 2005; 183:60-63. Citado 16/18/2019. Disponible en: <http://medicinafamiliar.uc.cl/html/poems/inyeccion.html>
92. Diggle L, Deeks J. Effect of needle length on incidence of local reactions to routine immunisation in infants aged 4 months: randomised controlled trial. BMJ 2000; 321: 931-933. [citado 2018 Mar 9] Disponible en: https://www.aepap.org/sites/default/files/reacciones_vacunacion_avc20.pdf

93. Ramírez T, Arroyo R, Castro O, Ramírez LA, López JD. Inyecciones intramusculares en niños, aspectos generales y análisis de aplicación en nuestro medio.
94. Clínica alemana [Internet]. Los efectos secundarios de las vacunas. Mar. 21, 2006. [citado 2018 Dic 12]. Disponible en: <https://portal.alemana.cl/wps/wcm/connect/Internet/Home/blog-de-noticias/Ano+2011/01/Los+efectos+secundarios+de+las+vacunas>
95. Sastoque LA. Vigilancia en Salud Pública de los Eventos Supuestamente Atribuibles a la Vacunación o Inmunización. Colombia, 2017. [Internet]. [citado 2017 Nov 07] Disponible en: https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=4&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwjS3uzKi4_IAhXhqlkKHWecC3MQFjADegQIAhAC&url=http%3A%2F%2Fwww.cali.gov.co%2Floader.php%3FIServicio%3DTools2%26ITipo%3Ddescargas%26IFuncion%3Ddescargar%26idFile%3D21666&usq=AOvVaw0M2LmtXFGzIEcZgPss-F_k
96. Corretger JM. Fiebre y vacunas. Vacunas. 2007; 1:30-7. [citado 2018 Abr 10]. Disponible en: <https://www.invima.gov.co/images/pdf/intranet/s-medicamentos-y-productos/Memorias%20virtuales%20de%20nuestros%20objetivo/FIEBREYVACUNAS.pdf>
97. Cruz G, Verdasquera D, Corcho A, Delgado OL, Díaz C, Carbó M. Eventos adversos de la vacuna cubana antimeningocócica. Rev Cubana Med Gen Integr [Internet]. 2011 [citado 13 Jun 2019];27(2):187-196. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252011000200007&nrm=iso
98. Resultado de la Farmacovigilancia de vacunas producidas por el Instituto Finlay. Rev Cubana Farm [Internet]. 2007 Dic [citado 2017 Nov 07] ; 41(3). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75152007000300004&lng=es
99. Galindo BM, Concepción D, Galindo MA. Episodio de Hipotonía e Hiporreactividad posterior a la aplicación de vacunas en Cuba durante el período 2012-2013. Rev Cubana Med rop 2015. 67(3) La Habana. [citado 9 abr 2018]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0375-07602015000300008&lng=es&nrm=iso&tlng=es

100. Velasco J, Montero DA, Guzmán M. Episodio Hipotonía-Hiporreactividad posterior a la inmunización con vacuna combinada con pertussis de células enteras. Reporte de un caso. Rev. chil. pediatr. [Internet]. 2017 Dic [citado 2018 Oct 25]; 88(6): 771-775. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-41062017000600771&lng=es. <http://dx.doi.org/10.4067/S0370-41062017000600771>.
101. Díaz O, Martínez-Pajares JD, Trigo J, Ramos JC. Episodio de hipotonía-hiporreactividad pos vacunación con DTPa. [citado 2018 Jun29]. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0325-00752013000400018
102. Castellano V, Pacchiotti A, UmidoV. Episodios de Hipotonía Hiporrespuesta (EHH) postvacunación: reporte de una serie de casos. Rev. Hosp. Niños (B. Aires) 2018; 60(268):29-33.
103. DuVernoy T, Braun M, and the VAERS Working Group. Hypotonic-Hyporesponsive Episodes Reported to the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), 1996-1998. Pediatrics 2000;106(52), 2009. DOI: 10.1542/peds.106.4.e52. Disponible en: <http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/106/4/e52>
104. Noronha TG. EpisódioHipotônico-hiporresponsivo associado à vacina combinada contra difteria, tétano, pertussis e Haemophilus influenzae tipo b: análise da definição de caso para vigilância. Rio de Janeiro, 2008. Dissertação de Mestrado. Escola Nacional de Saúde Pública, Fundação Oswaldo Cruz.
105. Beigel J, Kohl KS, Khuri-Bulos N, Bravo L, Nell P, Marcy SM, et al. Rash including mucosal involvement: Case definition and guidelines for collection, analysis, and presentation of immunization safety data. Vaccine 25 (2007) 5697–5706. doi:10.1016/j.vaccine.2007.02.066
106. Le Baron CW, Bi D, Sullivan BJ, Beck C, Gargiullo P. Evaluation of Potentially Common Adverse Events Associated With the First and Second Doses of Measles-Mumps-Rubella Vaccine. Pediatrics 2006;118;1422-1430. DOI: 10.1542/peds.2006-0678. <http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/118/4/1422>
107. Mayo clinic [Internet]. Síncope vasovagal. Aug. 04, 2017. [citado 2018 Dic 4]. Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/vasovagal-syncope/symptoms-causes/syc-20350527>
108. Woo E, Burwen D, Gatumu S, Ball R, and the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) Working Group. Extensive limb swelling after immunization: reports

to the Vaccine Adverse Event Reporting System. Clin Infect Dis 2003; 37: 351-8.
[citado 2019 Mar 3]. Disponible en:
https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Extensive+limb+swelling+after+immunization:+reports+to+the+Vaccine+Adverse+Event+Reporting+System&author=Woo+E&author=Burwen+D&author=Gatumu+S&author=Ball+R&publication_year=2003&journal=Clin+Infect+Dis&volume=37&pages=351-8

ANEXOS

Anexo 1.

Modelo 84-30-2 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"/> día <input type="checkbox"/> mes <input type="checkbox"/> año		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	
<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	
SÍNTOMAS 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:			Fecha de Alta:			Estado al Alta:					
DIA	MES	AÑO	DIA	MES	AÑO	Curado	<input type="checkbox"/>	Secuela	<input type="checkbox"/>		
						Fallecido	<input type="checkbox"/>				
Médico de la Familia:					Subdirector de Higiene y Epidemiología del Area:						
Nombre y Apellidos					Nombre y Apellidos						
Firma					Firma						

Fuente: Galindo BM. Diseño, implementación y evaluación de la vigilancia de eventos adversos a vacunas en Cuba. 1999-2010. 10 mayo 2017. Disponible en: <http://tesis.repo.sld.cu/729/1/finales27septiembreconindice.pdf>

Anexo 2.

PROVINCIA: 21 PINAR DEL RÍO

Código	Municipios
21.01	Sandino
21.02	Mantua
21.03	Minas de Matahambre
21.04	Viñales
21.05	La Palma
21.06	Los Palacios
21.07	Consolación del Sur
21.08	Pinar del Río
21.09	San Luis
21.10	San Juan y Martínez
21.11	Guane

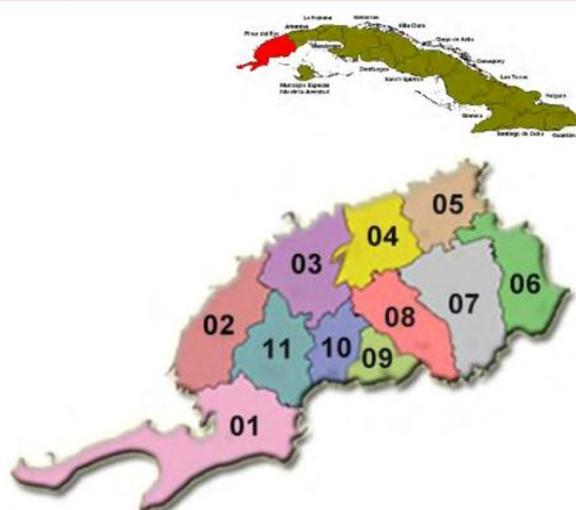


Figura 1: División político administrativa, según municipios. Provincia Pinar del Río. 2011.

Fuente: Codificador de la división político –administrativa. Edición Enero 2011. Oficina nacional de estadísticas e información (ONEI). República de Cuba. Disponible en: <http://www.one.cu/publicaciones/08informacion/mapasdecuba/DPA.pdf>.

Anexo 3.

Definiciones de ESAVI por el Sistema de vigilancia.

REACCIONES LOCALES.

a) Absceso en el sitio de inyección

Lesión fluctuante o drenante en el sitio de la inyección, con o sin fiebre. Estas lesiones pueden ser:

- De tipo bacteriano: existencia de signos de inflamación persistente, fiebre, cepas Gram + con predominio de neutrófilos del contenido, lo cual es bastante representativo de un absceso bacteriano.
- De tipo estéril: no hay evidencia de infección bacteriana en la lesión.

b) Linfadenitis (incluye la linfadenitis supurativa)

Ocurrencia de:

- Al menos un nódulo linfático de 1,5 cm de tamaño o mayor.
- Un nódulo linfático con trayecto sinuoso casi siempre causado por la vacuna BCG, el cual ocurre en el sitio de la inoculación entre 2 y 6 meses después de aplicada la vacuna.

c) Reacciones locales severas

Enrojecimiento o inflamación en el sitio de la inyección y uno o más de los siguientes elementos:

- Inflamación más allá de la articulación más cercana
- Dolor, enrojecimiento o inflamación de más de 3 días de duración
- Cualquier inflamación local que requiera hospitalización.

LESIONES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

a) Parálisis aguda flácida post-vacunal

Comienzo agudo de una parálisis flácida entre 4 y 30 días después de recibir la vacuna OPV, o parálisis aguda flácida entre 4 y 75 días después del contacto con un caso vacunado, permaneciendo con déficit neurológico 60 días o más.

b) Síndrome de Guillain Barré (S.G.B.)

Comienzo agudo de una parálisis flácida simétrica y ascendente sin fiebre y con pérdida sensorial. Los casos son diagnosticados por investigaciones del L.C.R mostrando disociación entre el contenido celular y el de las proteínas. Se considerará cualquier caso de S.G.B que ocurra dentro de los 30 días posteriores a la vacunación.

c) Parálisis facial

d) Encefalopatías

Es una enfermedad de comienzo agudo encadenada temporalmente con la vacunación y que se caracteriza por presentar 1 ó 2 de las condiciones siguientes:

- Convulsiones
- Severa alteración de la conciencia que puede durar 1 ó más días.
- Cualquier alteración de la conciencia que se produzca dentro de los 7 días posteriores a la vacunación.

e) Meningitis

Enfermedad grave de comienzo agudo con fiebre, contractura de los músculos del cuello, signos meníngeos positivos (Kerning – Brudzinsky). Los síntomas pueden ser similares a los de la encefalitis. El examen del L.C.R es muy importante para el diagnóstico (pleocitosis o aislamiento del microorganismo).

f) Convulsiones

Pueden durar desde algunos minutos hasta más de 15 y no se acompañan de signos y síntomas neurológicos focales. Las convulsiones pueden ser febriles o afebriles.

OTROS EVENTOS ADVERSOS

a) Reacciones alérgicas

Se caracterizan por presentar uno o más de los siguientes elementos:

- Manifestaciones de la piel (urticaria o eczema)
- Respiraciones ruidosas (resuello)
- Edema facial o generalizado

b) Reacción aguda exagerada

Se presenta antes de las 2 horas después de ser vacunado y se caracteriza por presentar uno o más de los siguientes elementos.

- Respiración ruidosa o brevedad de la respiración debido a broncoespasmo.
- Edema o espasmo laríngeo.
- Una o más manifestaciones de la piel; urticaria, edema facial o generalizado.

c) Shock anafiláctico

Insuficiencia circulatoria (alteración del nivel de conciencia) baja presión arterial debido a la ausencia del pulso periférico, extremidades frías a la disminución de la circulación periférica, cara enrojecida, espasmos y edemas laríngeos que conducen a una insuficiencia respiratoria, la cual ocurre inmediatamente después de aplicada la vacuna.

d) Artralgias

Dolor articular que afecta generalmente las pequeñas articulaciones periféricas:

- Persistente: dolor articular que dura más de 10 días.

- Transitorio: dolor articular que dura 10 días.

e) Becegeítis diseminada

Infección diseminada que puede ocurrir entre 1 y 12 meses después de la vacuna BCG y que se confirma inmediatamente el aislamiento del *Micobacterium bovis*.

f) Fiebre (hipertermia)

- Fiebre de 38 0C a 38,9 0C acompañada o no de convulsiones.

- Fiebre de 39°C a 39.9°C acompañada o no de convulsiones.

- Fiebre de 40°C y más acompañada o no de convulsiones.

g) Colapso o shock

Comienzo súbito de palidez, disminución o pérdida de la conciencia, disminución o pérdida del tono muscular (antes de 24 horas de ser vacunado). El episodio es transitorio y autolimitado.

h) Osteítis / osteomielitis

Inflamación de los huesos debido a la vacuna BCG, la cual puede ocurrir entre 8 y 16 meses después de la vacunación o causado por otra infección bacteriana.

i) Llanto persistente

Llanto incontrolable y persistente que puede durar más de 3 horas (acompañado de chillidos) en niños a los cuales se le aplica la vacuna DPT. Este tipo de evento adverso aparece alrededor de 2 horas después de la vacunación.

j) Sepsis

Enfermedad severa generalizada de comienzo agudo debido a una infección bacteriana, la cual se confirma mediante un cultivo positivo de la sangre.

k) Síndrome de shock tóxico

Comienzo abrupto de fiebre, vómitos y diarreas que ocurren en pocas horas después de la vacunación, lo cual puede conducir a la muerte antes de 24 a 48 horas.

l) Rash

Cualquier erupción máculo-papular o pápulo-vesicular localizada o generalizada.

Anexo 4.

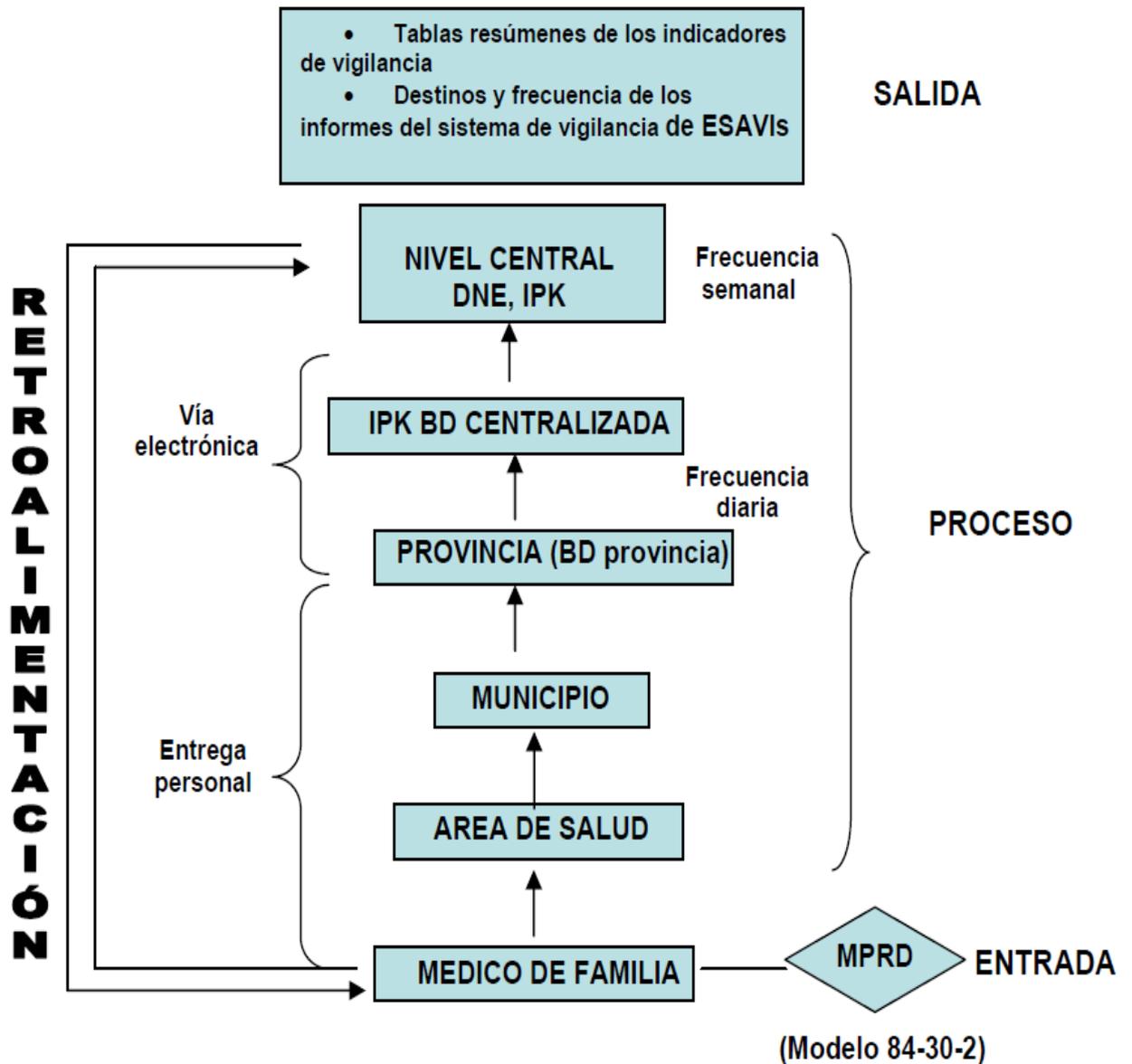


Figura 2: Flujograma del Sistema de vigilancia de ESAVI. Cuba, 1999.

Fuente: Galindo BM. Diseño, implementación y evaluación de la vigilancia de eventos adversos a vacunas en Cuba. 1999-2010. 10 mayo 2017. Disponible en: <http://tesis.repo.sld.cu/729/1/finales27septiembreconindice.pdf>

Anexo 5.

MODELO 18-30 MINISTERIO DE SALUD PUBLICA Estadísticas		REPORTE DE VACUNACION						FECHA:			
UNIDAD:								DÍA MES AÑO			CONFECCIONADO POR:
Núm. Orden	No. Cons. o Sector	HISTORIA CLINICA	EDAD*	SEXO	EMBARAZO		VACUNA	DOSIS			
					SI	NO		1 ^{RA}	2 ^{DA}	3 ^{RA}	REACT.
1											
2											
3											
4											
5											
6											
7											
8											
9											
10											
11											
12											
13											
14											
15											
16											
17											
18											
19											
20											
21											
22											
23											
24											
25											

NUMERO DE DOSIS APLICADAS EN: TRABAJADORES: ESCOLARES:

* Especifique: Años cumplidos, meses o días si es menor de un año.

Fuente: Sistema de Información Estadístico. Ministerio de Salud Pública de Cuba.

Anexo 6.

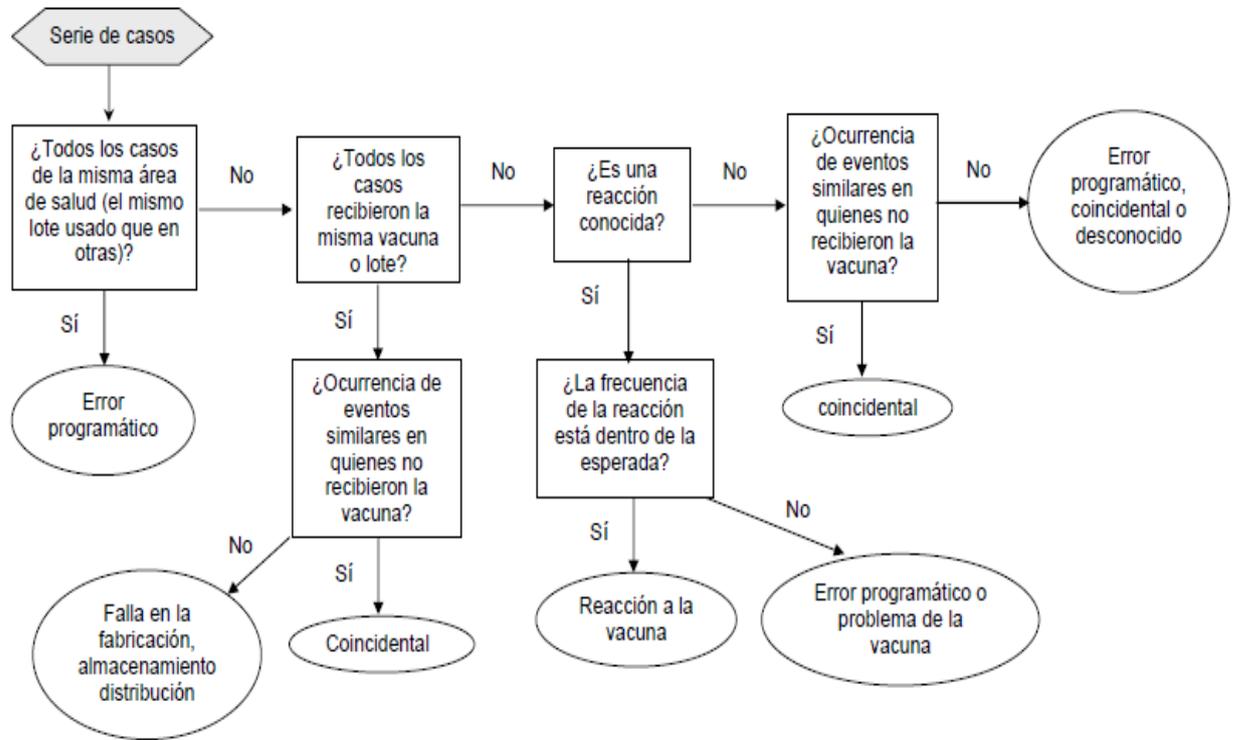


Figura 3: Algoritmo para la identificación de la causa de un evento adverso. Cuba.

Fuente: 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).

Anexo 7:

Tabla 7: Metodología para determinación y comparación de tasas de ESAVI. OMS, 2012.

Terminología	Definición	Cómo se mide	Ejemplo
Tasa promedio	Tasa de un evento (que ocurrió/se reportó/se midió) debido a todas las causas “no relacionadas con la vacuna” en una población definida durante un período de tiempo	La tasa promedio se puede determinar en una población antes de la introducción de una nueva vacuna o simultáneamente en personas no vacunadas	Si midiéramos las temperaturas de una población de 1000 niños vacunados durante una semana, algunos niños presentarán fiebre al momento de la observación, ejemplo, tasa de 2 casos por 1000 niños por semana
Tasa observada (reportada)	Esta es la tasa promedio MÁS el efecto adicional de la vacuna	La tasa observada se puede medir en ensayos clínicos previos al otorgamiento de la licencia o en estudios posteriores al otorgamiento de la licencia	Si observáramos a la misma población de 1000 niños pero ahora vacunamos a todos los niños y medimos sus temperaturas diariamente la tasa de fiebre será mayor. Por tanto la tasa de fiebre puede incrementarse a 5/1000 niños por semana y el incremento se daría en las 72 horas posteriores a la vacunación
Tasa de reacción a la vacuna (tasa atribuible)	Esta es la tasa de un evento que es causado por la vacuna- reacción a la vacuna	Ensayos clínicos aleatorizados que son controlados por placebo. Estudios posteriores al otorgamiento de la licencia- vigilancia pasiva	Por lo tanto la tasa de fiebre atribuible a la vacuna será de 3/1000 niños vacunados (tasa observada menos la tasa promedio)

Fuente: Guía para las hojas de información de la OMS sobre eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización (ESAVI). OMS, Ginebra, 12 de abril de 2012. Disponible en: http://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/Guide_Vaccine_rates_information_sheet_ES.pdf

Pasos a cumplir para usar la información de la guía anterior:

1. Determinar la tasa observada del ESAVI tal y como fue determinada por el sistema de vigilancia – definir el evento, la vacuna, las edades de los vacunados.
2. Si la tasa promedio de ese evento adverso se conoce en la misma comunidad, ésta puede deducirse de la tasa observada a fin de brindar una tasa atribuible.
3. Comparar esta tasa con la “tasa esperada de eventos adversos” que se incluye en la hoja de información.
4. Si las tasas promedio no se conocen, se debe comparar la tasa de ESAVI (en su sistema) con la “tasa esperada” para ese evento específico, que se incluye en este documento.
5. Considerar los factores “de confusión” que pueden influir en la determinación de estas tasas de comparación.
6. Hacer una evaluación para determinar si la tasa posterior a la inmunización es mayor que la esperada y, de ser este el caso, se requieren investigaciones o estudios epidemiológicos adicionales.
7. Si la tasa promedio para ese evento adverso específico no se conoce en la comunidad (que con frecuencia es el caso), se necesitará comparar la tasa observada con la “tasa esperada” – si ésta es elevada, ello puede deberse a un incremento en la tasa promedio y/o un aumento en la tasa de reacción a la vacuna. Se pueden requerir estudios adicionales para diferenciar estos dos factores.