

Manual de vigilancia de eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización en la Región de las Américas



Manual de vigilancia de eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización en la Región de las Américas

Washington, D.C, 2021

Versión oficial adaptada en español de la obra original en inglés
Global manual on surveillance of adverse events following immunization
© World Health Organization, 2016
ISBN 978-92-4-150776-9

Manual de vigilancia de eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización en la Región de las Américas

© Organización Panamericana de la Salud, 2021

ISBN: 978-92-75-32385-4 (impreso)

ISBN: 978-92-75-32386-1 (pdf)

Algunos derechos reservados. Esta obra está disponible en virtud de la licencia Reconocimiento-NoComercial-CompartirIgual 3.0 Organizaciones intergubernamentales de Creative Commons (CC BY-NC-SA 3.0 IGO); <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/igo/deed.es>.



Con arreglo a las condiciones de la licencia, se permite copiar, redistribuir y adaptar la obra con fines no comerciales, siempre que se utilice la misma licencia o una licencia equivalente de Creative Commons y se cite correctamente, como se indica a continuación. En ningún uso que se haga de esta obra debe darse a entender que la Organización Panamericana de la Salud (OPS) respalda una organización, producto o servicio específicos. No está permitido utilizar el logotipo de la OPS.

Adaptaciones: si se hace una adaptación de la obra, debe añadirse la siguiente nota de descargo junto con la forma de cita propuesta: “Esta publicación es una adaptación de una obra original de la Organización Panamericana de la Salud (OPS). Las opiniones expresadas en esta adaptación son responsabilidad exclusiva de los autores y no representan necesariamente los criterios de la OPS”.

Traducciones: si se hace una traducción de la obra, debe añadirse la siguiente nota de descargo junto con la forma de cita propuesta: “La presente traducción no es obra de la Organización Panamericana de la Salud (OPS). La OPS no se hace responsable del contenido ni de la exactitud de la traducción”.

Forma de cita propuesta: *Manual de vigilancia de eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización en la Región de las Américas*. Washington, D.C.: Organización Panamericana de la Salud; 2021. Licencia: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. <https://doi.org/10.37774/9789275323861>.

Datos de catalogación: pueden consultarse en <http://iris.paho.org>.

Ventas, derechos y licencias: para adquirir publicaciones de la OPS, escribir a sales@paho.org. Para presentar solicitudes de uso comercial y consultas sobre derechos y licencias, véase www.paho.org/permissions.

Materiales de terceros: si se desea reutilizar material contenido en esta obra que sea propiedad de terceros, como cuadros, figuras o imágenes, corresponde al usuario determinar si se necesita autorización para tal reutilización y obtener la autorización del titular del derecho de autor. Recae exclusivamente sobre el usuario el riesgo de que se deriven reclamaciones de la infracción de los derechos de uso de un elemento que sea propiedad de terceros.

Notas de descargo generales: las denominaciones empleadas en esta publicación y la forma en que aparecen presentados los datos que contiene no implican, por parte de la OPS, juicio alguno sobre la condición jurídica de países, territorios, ciudades o zonas, o de sus autoridades, ni respecto del trazado de sus fronteras o límites. Las líneas discontinuas en los mapas representan de manera aproximada fronteras respecto de las cuales puede que no haya pleno acuerdo.

La mención de determinadas sociedades mercantiles o de nombres comerciales de ciertos productos no implica que la OPS los apruebe o recomiende con preferencia a otros análogos. Salvo error u omisión, las denominaciones de productos patentados llevan letra inicial mayúscula.

La OPS ha adoptado todas las precauciones razonables para verificar la información que figura en la presente publicación. No obstante, el material publicado se distribuye sin garantía de ningún tipo, ni explícita ni implícita. El lector es responsable de la interpretación y el uso que haga de ese material, y en ningún caso la OPS podrá ser considerada responsable de daño alguno causado por su utilización.

FPL/IM/2021

Fotografías: © OPS, salvo indicación en contra.

Índice

Agradecimientos	viii
Siglas	ix
Nota a la presente edición	x
Introducción a la vacunación segura en la Región de las Américas	1
1. Sistema de vacunación segura	5
2. Conceptos básicos sobre vacunas, vacunación e inmunización	9
2.1 Inmunidad	9
2.2 Inmunización activa	9
2.3 Inmunización pasiva	10
2.4 Inmunidad colectiva	10
2.5 Vacunas	11
2.6 Clasificación de las vacunas	11
2.6.1 Vacunas atenuadas	11
2.6.2 Vacunas inactivadas	13
2.6.3 Vacunas de subunidades	14
2.7 Componentes adicionales de las vacunas	15
2.7.1 Adyuvantes	15
2.7.2 Antibióticos	14
2.7.3 Conservantes	15
2.7.4 Estabilizadores	15
2.7.5 Contraindicaciones y precauciones	16
3. Eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización	17
3.1 Eventos relacionados con cualquiera de los componentes de la vacuna	17
3.2 Eventos relacionados con una desviación de la calidad del producto	20
3.3 Evento relacionado con errores en la manipulación o administración de la vacuna (errores programáticos)	20
3.4 Evento por estrés que tuvo lugar inmediatamente antes, durante o inmediatamente después del proceso de vacunación	21
3.5 Eventos coincidentes	22
3.6 Otros criterios de clasificación de eventos supuestamente atribuibles la vacunación o inmunización	24

4. Principios y modelos para la vigilancia de eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización	25
4.1 Objetivos de la vigilancia de eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización	25
4.1.1 Objetivo general	25
4.1.2 Objetivos específicos	25
4.2 Tipos de vigilancia de eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o a la inmunización	26
4.2.1 Vigilancia pasiva	26
4.2.2 Vigilancia activa	28
4.3 Estudios <i>ad hoc</i> para la seguridad de las vacunas	30
4.4 Modelo de vigilancia de eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización para la Región de las Américas	31
4.4.1 Modelo de vigilancia regional	31
4.4.2 Modelo de vigilancia nacional	32
4.5 Principios de la vigilancia de eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización	35
4.5.1 Humanización de la vigilancia	35
4.5.2 Enfoque en la finalidad	35
4.5.3 Calidad de la información	36
4.5.4 Confidencialidad	36
4.5.5 Enfoque sistémico	36
4.5.6 Coordinación interprogramática e interinstitucional	36
4.5.7 Comunicación social del riesgo óptima	36
4.6 Consideraciones especiales para la vigilancia de eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización en embarazadas	36
4.6.1 Plataforma para la vigilancia activa de ESAVI en mujeres embarazadas	38
5. Recomendaciones para la vigilancia de eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización en los países	39
5.1 Pasos para implementar el sistema de vigilancia de eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización	39
5.2 Función de las instituciones involucradas en la vigilancia de los eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización	40
5.2.1 Organización Mundial de la Salud	40
5.2.2 Organización Panamericana de la Salud	41
5.2.3 Fondo Rotatorio de la OPS para la Compra de Vacunas	42
5.2.4 Programa Nacional de Inmunización	42
5.2.5 Autoridades regulatorias nacionales	43
5.2.6 Niveles subnacionales	44
5.2.7 Instituciones de salud	44
5.2.8 Comité nacional de vacunación segura	45

6. Detección y notificación de eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o a la inmunización	47
6.1 Evento supuestamente atribuible a la vacunación o inmunización	48
6.1.1 ESAVI grave	48
6.1.2 ESAVI no grave	48
6.2 Detección de eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización	48
6.3 Notificación de eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización	48
6.4 Tiempos de notificación	50
6.5 Mecanismos de notificación	50
6.6 Casos ejemplo de detección y clasificación de los eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización	51
6.6.1 Caso de fiebre amarilla en Perú	51
6.6.2 Caso de absceso en Chile	51
7. Investigación de eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o a la inmunización	53
7.1 Propósitos para la investigación de eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o a la inmunización	54
7.2 Extensión de la investigación de eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o a la inmunización	54
7.2.1 Investigación concisa	54
7.2.2 Investigación completa	55
7.3 Procedimiento para la investigación de un evento supuestamente atribuible a la vacunación o a la inmunización	55
7.3.1 Definir el problema	55
7.3.2 Plan de recopilación de datos y organización de la investigación	56
7.3.3 Recopilación de datos clínicos y de información sobre el producto biológico o vacuna	58
7.3.4 Establecer el orden cronológico de los eventos notificados y relacionados	62
7.3.5 Identificar los factores relacionados con la prestación del servicio de vacunación	62
7.3.6 Agrupación de los factores relacionados y contribuyentes	62
7.3.7 Redactar el informe de investigación de ESAVI	62
7.4 Análisis de laboratorio de muestras vacunales	62
7.5 Investigación de conglomerados	64
7.6 Investigación de muertes clasificadas o sospechosas de ser causadas por un evento supuestamente atribuible a la vacunación o inmunización	65
7.6.1 ESAVI posiblemente asociados a muertes de origen no claro	67
7.6.2 Recomendaciones para la toma de muestras durante la autopsia	67
7.6.3 Caso de fiebre amarilla en Perú (continuación del apartado 6.6.1)	69

8. Gestión de datos e indicadores de vigilancia de eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización	71
8.1 Análisis de los datos de vigilancia de eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización	72
8.1.1 Limpieza de datos y evaluación de calidad	72
8.1.2 Análisis descriptivo	73
8.1.3 Análisis de tasas	74
8.1.4 Cálculo de indicadores de calidad de la vigilancia	76
8.2 Detección de señales de seguridad de las vacunas	76
8.2.1 Recomendaciones para la detección de señales	78
9. Análisis de causalidad de eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o a la inmunización	79
9.1 Criterios de Bradford Hill	81
9.2 Responsabilidad del análisis de causalidad	82
9.2.1 Análisis de causalidad para el caso individual	82
9.2.2 Análisis de causalidad en el nivel poblacional	83
9.3 Procedimiento para realizar el análisis de causalidad individual	83
Paso 1. Evaluación de elegibilidad	83
Paso 2. Lista de verificación	83
Paso 3. Algoritmo de evaluación de causalidad	84
Paso 4. Clasificación del evento	84
9.4 Caso de fiebre amarilla en Perú	85
10. Acciones y respuesta a la notificación de eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización y a la clasificación final del caso	89
10.1 Proceso de toma de decisiones posterior a la notificación de un evento adverso	90
10.1.1 Instituciones de salud	90
10.1.2 Nivel local	90
10.1.3 Nivel Programa Nacional de Inmunización	90
10.1.4 Autoridad regulatoria nacional	92
10.2 Acciones posteriores a la clasificación de un evento adverso	92

11. Comunicación relacionada con los eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización	95
11.1 Comunicación del riesgo para los equipos de vigilancia de los eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización	95
Recomendaciones para el desarrollo de informes de vigilancia de casos de ESAVI y retroalimentación de resultados	96
11.2 Estrategia de comunicación en caso de eventos de riesgo	97
11.2.1 Fase de preparación: prevención y preparación de la comunicación y respuesta a eventos relacionados con la vacunación	98
11.2.2 Fase de implementación	102
Manejo de una situación de crisis mediática del programa	105
Caso de crisis de comunicación en Colombia	106
11.2.3 Fase de evaluación	106
Referencias	109
Bibliografía	114
Glosario	115
Anexo A. Situaciones especiales de vigilancia de eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización	117
Vigilancia en campañas de vacunación	117
Respuesta a conglomerados de casos de respuesta por estrés relacionado con la vacunación o enfermedad psicógena masiva	119
Aspectos importantes para la atención de casos individuales	119
Atención a casos en conglomerados	121
Anexo B. Herramientas para el análisis de causalidad de eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización	123
Paso 1. Elegibilidad y formulación de la pregunta de causalidad	123
Paso 2. Lista de verificación del evento	123
Paso 3. Algoritmo	125
Paso 4. Clasificación del evento	126
Anexo C. Lista de verificación para evaluar la preparación para la comunicación durante una crisis	127

Agradecimientos

Esta publicación fue elaborada por la Unidad de Inmunización Integral de la Familia del Departamento de Familia, Promoción de la Salud y Curso de Vida de la Organización Panamericana de la Salud (OPS), con los aportes de la Unidad de Medicamentos y Tecnologías Sanitarias del Departamento de Sistemas y Servicios de Salud de la OPS.

Deseamos expresar nuestra gratitud a los miembros de las siguientes entidades que participaron en el proceso de validación de este manual y que contribuyeron a adaptarlo a las características de la Región de las Américas: Equipo de Seguridad de las Vacunas de la Sede de la Organización Mundial de la Salud (OMS); Unidad de Enfermedades Prevenibles por Vacunación de la Oficina Regional para Europa de la OMS; División de Inmunización Mundial de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de

Estados Unidos; Representación de la OPS en Colombia; Representación de la OPS en México; Ministerio de Salud y Protección Social, Instituto Nacional de Salud e Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos de Colombia; Ministerio de Salud y Centro Nacional de Farmacovigilancia de Costa Rica; Ministerio de Salud e Instituto de Salud Pública de Chile; Secretaría de Salud, Centro Nacional para la Salud de la Infancia y Adolescencia, Dirección General de Epidemiología y Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios de México; Dirección de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles de Argentina; Universidad de Chile y Comité Nacional Asesor para la clasificación de casos de ESAVI de Chile, y Comité de ESAVI de Perú.

Coordinadores de la elaboración del manual
Helvert Felipe Molina León
Desirée Pastor

Siglas

ARN	autoridad regulatoria nacional
BCG	bacilo de Calmette-Guérin
CAPI	Comité Asesor de Prácticas de Inmunización
CDC	Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (Estados Unidos de América)
CIE-10	Clasificación Internacional de Enfermedades (décima edición)
COVID-19	enfermedad causada por el coronavirus SARS-CoV-2 identificado en el año 2019
DTP	vacuna triple bacteriana contra la difteria, el tétanos y la tos ferina
DTP-Td	vacuna DTP contra la difteria, el tétanos y la tos ferina combinada con toxoide diftérico
dTpa	vacuna DTP acelular
ESAVI	evento supuestamente atribuible a la vacunación o inmunización
ETAV	eventos temporalmente asociados a la vacunación
GACVS	Comité Consultivo Mundial sobre Seguridad de las Vacunas
GAIA	Global Alignment of Immunization Safety Assessment in Pregnancy
GVSI	Iniciativa Mundial sobre la Seguridad de las Vacunas
H1N1	Subtipo de virus influenza A/H1N1
IgG	inmunoglobulina G
IgM	inmunoglobulina M
IIV	vacuna contra la influenza inactivada
IPV	vacuna antipoliomielítica inactivada inyectable
OMS	Organización Mundial de la Salud
OPS	Organización Panamericana de la Salud
OPV	vacuna antipoliomielítica oral
PCV	vacuna antineumocócica conjugada
PNI	Programa Nacional de Inmunización
RT-PCR	reacción en cadena de la polimerasa con retrotranscripción
SARS-CoV-2	coronavirus de tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo grave
SRP	vacuna triple viral contra el sarampión, la rubéola y la parotiditis
TMI	tasa de mortalidad infantil
VIH	virus de la inmunodeficiencia humana
VPH	virus del papiloma humano

Nota a la presente edición

El término *evento supuestamente atribuible a la vacunación o inmunización* (ESAVI) se acuñó en la Región de las Américas con ocasión de la reunión del Grupo Técnico Asesor de la OPS sobre Enfermedades Prevenibles por Vacunación que se celebró los días 22 y 23 de noviembre del 2002 en Washington, D.C. (Estados Unidos de América). Desde entonces, todos los países hispanohablantes de la Región lo han utilizado en las publicaciones técnicas y los sistemas de información nacionales.

Dos componentes se consideran esenciales para entender el concepto de *ESAVI*, a saber:

1. Al afirmar que se trata de un *evento supuestamente atribuible*, se hace hincapié en la incertidumbre existente en la relación causal entre un evento adverso y una vacuna. Dicha relación causal no puede establecerse desde el momento de la notificación, dado que previamente es necesario efectuar una revisión sistemática de la evidencia individual y poblacional sobre el evento, a partir de una metodología estructurada.
2. Al diferenciar la *vacunación* de la *inmunización*, se establece que la primera

corresponde al proceso de aplicación o administración de la vacuna, y la segunda es el proceso de generación de la respuesta del sistema inmunitario por la interacción con el antígeno o con los componentes de la vacuna. Ante un evento adverso, es necesario diferenciar el efecto causal que tiene cada componente.

Durante las reuniones de expertos en las que se revisaron los contenidos de este manual, se decidió mantener el término *ESAVI* por las consideraciones mencionadas y por el efecto que podría causar el uso de un término alternativo en las actividades de vigilancia y en los sistemas de información de los países.

Asimismo, si bien hasta el momento ha prevalecido el uso de *AEFI* (*adverse events following immunization*) y *MAPI* (*manifestation postvaccinale indésirable*) en los países anglófonos y francófonos de la Región, respectivamente, con objeto de utilizar un concepto técnico equivalente y en atención a las razones expuestas, se decidió emplear el término *ESAVI* en las traducciones a los cuatro idiomas oficiales de la Organización Panamericana de la Salud.

Introducción a la vacunación segura en la Región de las Américas

El Plan de Acción Mundial sobre Vacunas 2011-2020 aprobado por la Asamblea Mundial de la Salud en el 2012 es un documento que sirve como guía para la aplicación en todo el mundo de acciones para la mejora de la salud pública mediante la vacunación. En él se describen las enseñanzas adquiridas y las expectativas con respecto al tema abordado. Entre las recomendaciones derivadas de la evaluación del plan mundial se hizo hincapié en la necesidad de que las estrategias o planes nuevos se basen en el uso de la evidencia generada por sistemas de información locales y plataformas

de investigación adaptadas a las necesidades de cada territorio (1).

La Agenda de Inmunización 2030 incorpora las enseñanzas obtenidas del plan y, en su puesta en práctica, perfecciona la visión estratégica para corregir las deficiencias y superar las barreras identificadas. La prioridad estratégica formulada en la agenda es la necesidad de elaborar programas de inmunización para la atención primaria de salud y la cobertura universal de salud. El cumplimiento de esta meta exige, entre otras cosas, enfocarse en



el monitoreo de la seguridad de las vacunas y de la vacunación con el fin de garantizar la disponibilidad de una cadena de suministro de vacunas e insumos de calidad y con efectividad elevada, que se articulen en un sistema de prestación de servicios con base en la atención primaria (2).

Un sistema de información sobre la seguridad de las vacunas constituye una herramienta indispensable para apoyar la toma de decisiones, dado que en dicho sistema se evalúan, de manera permanente, los riesgos generados por las intervenciones propuestas.

La visión de la Agenda de Inmunización 2030 también hace hincapié en la necesidad de fortalecer el compromiso de todos los actores de los sistemas de salud con la inmunización y con el aumento de la demanda de los servicios conexos. En el contexto actual de conectividad entre las regiones del mundo, y en vista de la rapidez con la que se propagan los mensajes entre las personas, lograr la confianza del público en las vacunas exige disponer de información pertinente sobre la seguridad y la efectividad que responda a las preguntas y cuestionamientos de manera fiable. El sistema de información en seguridad de las vacunas también ayuda a este propósito.

Por otra parte, el acceso a las innovaciones en inmunización, sobre todo para emergencias en salud pública¹ (por ejemplo, la causada por el SARS-CoV-2), exige que se disponga de plataformas de generación de información que permitan evaluar el efecto de dichas innovaciones en el estado de la salud y en

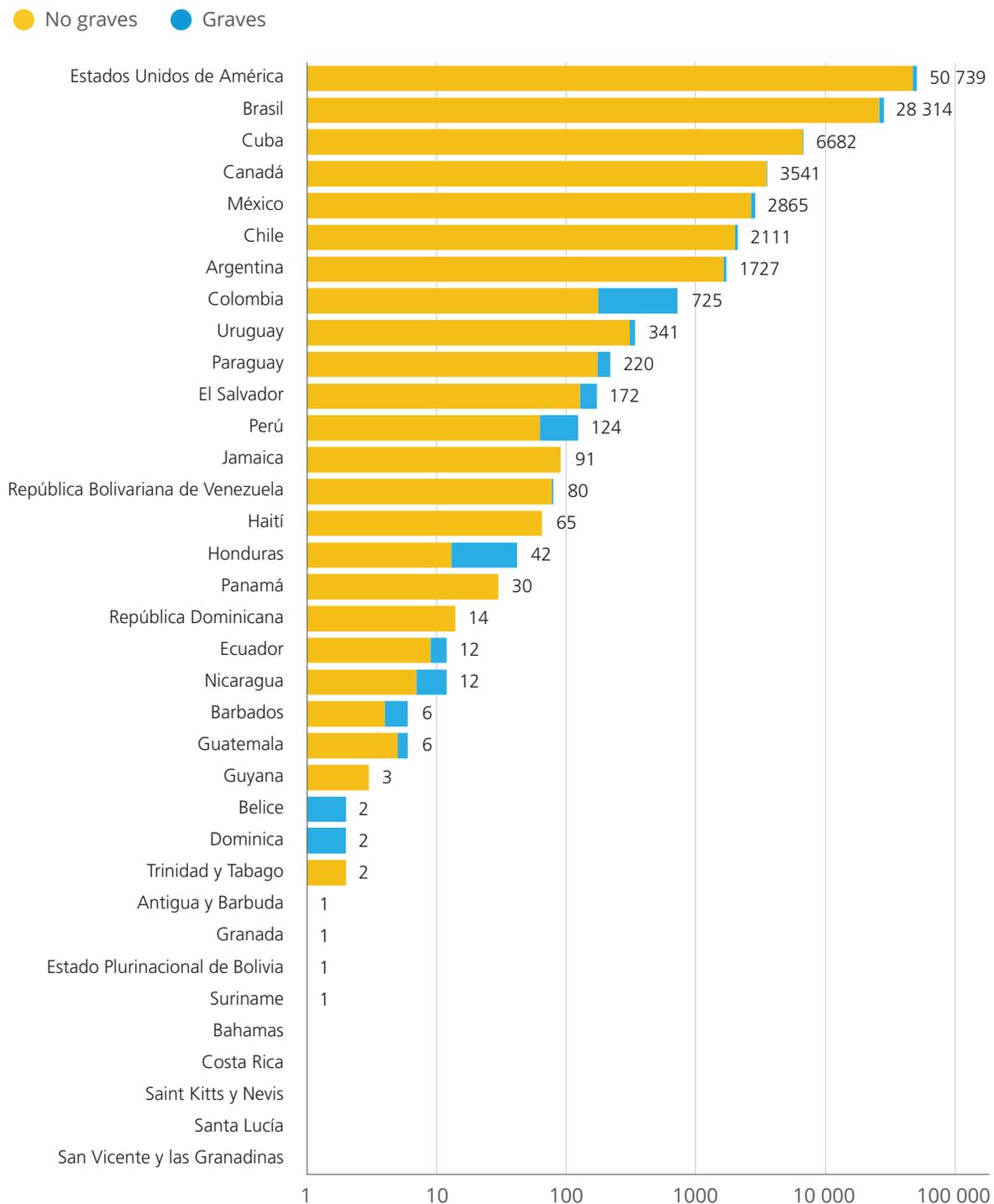
la mitigación de la causa de la emergencia. Disponer de insumos, actividades y canales de comunicación que funcionen de manera permanente puede agilizar la aplicación de procesos nuevos de vigilancia y el desarrollo de una investigación que responda las preguntas de los programas de inmunización, de las autoridades regulatorias y del público en general.

De conformidad con la visión de seguridad de las vacunas y de la vacunación, todos los países de la Región de las Américas disponen de sistemas nacionales de vigilancia de eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización (ESAVI), con distintos niveles de madurez y que dependen de una variedad de actores. En 17 países de la Región (48,6%), el Programa Nacional de Inmunización (PNI) es el responsable de notificar los datos de ESAVI; en nueve países (25,7%), se notifica de manera conjunta con la autoridad regulatoria nacional (ARN); y en solo tres países (8,6%) la responsabilidad es solo de la ARN. Seis países (17,1%) de la Región han designado a una institución diferente a la ARN o el PNI para el informe de estos datos (3).

En el año 2018, la Región notificó 6460 ESAVI graves entre un total de 97 932 ESAVI. Los países que notificaron más ESAVI fueron Estados Unidos de América (50 739), seguido por Brasil (28 314), Cuba (6682) y Canadá (3541). Los países en los que no se notificaron ESAVI son Bahamas, Costa Rica, Saint Kitts y Nevis, Santa Lucía, y San Vicente y las Granadinas (figura 1) (3).

¹ El Reglamento Sanitario Internacional define una emergencia de salud pública como “un evento extraordinario que, de conformidad con el presente Reglamento, se ha determinado que constituye un riesgo para la salud pública de otros Estados a causa de la propagación internacional de una enfermedad, y podría exigir una respuesta internacional coordinada”. Para más información, véase Organización Mundial de la Salud. Reglamento Sanitario Internacional 2005. Ginebra: OMS; 2008.

FIGURA 1. Número de eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización notificados por los países de la Región de las Américas



Fuente: análisis propio de las bases de datos públicas del formulario conjunto para la notificación de datos de la Organización Mundial de la Salud y el Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia 2019. Organización Mundial de la Salud, Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia. WHO/UNICEF joint reporting form. Ginebra: OMS; 2020. Disponible en https://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/routine/reporting/en/.

Además del panorama tan variado en los países de la Región que se presenta en el informe, apenas 51,4% (18) de los países cuenta con un comité nacional con la capacidad de analizar y tomar decisiones relacionadas con la aparición de ESAVI (3).

Este manual contribuye al fortalecimiento de la vigilancia de ESAVI en la Región, esencial para apoyar la seguridad de las vacunas y cumplir con las metas propuestas por las directivas mundiales. Está dirigido principalmente a los directivos de las instituciones gubernamentales, a los equipos técnicos nacionales encargados de la coordinación y orientación de vigilancia de los ESAVI, y a todo el personal técnico operativo a cargo del despliegue de actividades en los territorios nacionales. También contiene herramientas operativas útiles para los niveles locales. Uno

de sus objetivos es presentar normas de índole técnica para orientar la gestión de los casos y la comunicación ante eventos de riesgo para los PNI.

Proveer normas regionales de vigilancia es el primer paso a la aplicación de un sistema de vigilancia regional que permita realizar el monitoreo permanente y en tiempo real de la seguridad de las vacunas y de la vacunación a través de una red de información multicéntrica. Dicho sistema de vigilancia también servirá como plataforma para el desarrollo de la investigación necesaria para la toma de decisiones para los planes y políticas regionales y nacionales de inmunización, y contribuirá, de manera indirecta, al conocimiento mundial en seguridad de las vacunas y de los procedimientos de vacunación.

Sistema de vacunación segura

En la Región de las Américas, las vacunas han alcanzado niveles de aceptación y confianza bastante altos, en comparación con otras zonas del mundo, como intervención muy efectiva para la reducción de la frecuencia y el impacto de muchas enfermedades infecciosas. Sin embargo, el público general ha mostrado menos confianza en la seguridad de las vacunas que en su efectividad (4).

Las autoridades nacionales y la comunidad de actores que trabajan en las áreas de inmunización y de farmacovigilancia deberían, entonces, disponer de herramientas que les permitan identificar y minimizar los riesgos reales asociados a las vacunas. El propósito es generar información objetiva que permita extraer conclusiones válidas y comunicar de forma correcta las certidumbres e incertidumbres sobre los eventos adversos o reacciones no previstas.

El sistema de vacunación segura está constituido por varios componentes que deben interactuar de manera permanente y por actividades desarrolladas de forma simultánea por diferentes instituciones en todos los países.

El primer componente del sistema de vacunación segura es la aplicación de las prácticas recomendadas de investigación clínica durante su desarrollo, y el uso de criterios de buenas prácticas de fabricación en los procesos de producción. Asimismo, la ARN correspondiente debe fiscalizar la producción de manera independiente, y debe existir un sistema regulador nacional a cargo de garantizar la regulación, el control y la fiscalización de los productos utilizados en todo el país. El papel y las funciones de las ARN se describen en varios documentos internacionales (5).

FIGURA 2. Sistema regional de vacunación segura



OPS: Organización Panamericana de la Salud; ESAVI: eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización.

En la figura 2 se muestran los cinco componentes que garantizan la seguridad de las vacunas desde la producción y durante todo el ciclo de uso.

El cuidado de la calidad y la seguridad de las vacunas comienza en su proceso de investigación y desarrollo, y continúa durante la producción, la autorización y la vigilancia posautorización, hasta su disposición final.

A lo largo del denominado ciclo de vida de la vacuna, existen distintas actividades previstas para verificar que se cumplen las prácticas de investigación clínica, de fabricación, de control y de regulación. Los entes regulatorios son los responsables de efectuar dicha fiscalización; por su parte, la Organización Mundial de la Salud (OMS) provee guías y recomendaciones

internacionales para la aplicación de dichas prácticas.

En la actualidad, además de las actividades de fiscalización de vacunas a cargo de las ARN, la mayoría de las vacunas adquiridas por los programas de inmunización cuentan con la precalificación de la OMS (6). Este proceso se estableció en 1987 a solicitud del Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF) y de la Organización Panamericana de la Salud (OPS) para evaluar la calidad, la seguridad y la eficacia de las vacunas en el contexto de los PNI. Su objetivo principal es asegurar que las vacunas adquiridas a través del UNICEF y otros organismos de compras de las Naciones Unidas son seguras y eficaces, de conformidad con las condiciones de uso de los PNI. El procedimiento de precalificación de vacunas de la OMS se fundamenta en el fortalecimiento de los

sistemas regulatorios y la fiscalización continua que dichos sistemas efectúan sobre las vacunas. Este procedimiento de precalificación también incluye la evaluación de los aspectos programáticos relativos al uso de las vacunas para garantizar que se consideraron las características idóneas de uso por parte de los PNI, entre ellos: la administración concomitante con otras vacunas, los datos clínicos para la población recomendada y la compatibilidad con los esquemas de vacunación, y la política de uso de envases abiertos multidosis².

Según los procedimientos operativos del Fondo Rotatorio de la OPS para la Compra de Vacunas, las vacunas adquiridas por los ministerios de salud de la Región de las Américas mediante esta vía cumplen con las normas de calidad, seguridad y eficacia recomendados internacionalmente para su desarrollo, fabricación y control (7). Además, han sido evaluadas por las autoridades regulatorias responsables de la fiscalización de dichos productos y, cuando se trata de una vacuna precalificada, también por la OMS. Las condiciones para el transporte internacional de dichas vacunas también deben seguir las recomendaciones establecidas por la OMS en cuanto al sistema de refrigeración y monitoreo utilizado para cada tipo de vacuna (8).

Por su parte, los ministerios de salud y los PNI son los encargados de garantizar que, desde su llegada al país y hasta su uso final, las vacunas se almacenen y distribuyan en las condiciones de temperatura recomendadas y en establecimientos autorizados por las ARN

para tal fin. Además, en los países con capacidad técnica y disponibilidad de laboratorio de control, se realiza un proceso analítico de liberación de lotes en el que se realizan pruebas de seguridad de identidad, esterilidad y pirógenos; pruebas de eficacia como la potencia y de estabilidad térmica, y algunas pruebas fisicoquímicas como variación de volumen o de pH, entre otras (9). Cualquier desviación en la cadena de frío de una vacuna podría afectar su calidad, seguridad y eficacia, y deberá ser informada por el PNI y el ministerio de salud de manera oportuna al proveedor del producto, a la OPS y al área de precalificación de vacunas de la OMS.

Una vez que el producto biológico llega a la institución en donde se administrará, la responsabilidad de su custodia y el mantenimiento de la cadena de frío es de los profesionales de salud del vacunatorio y de las autoridades administrativas de la institución, que proveerán las condiciones necesarias para tener un producto seguro.

En el PNI se asignan recursos para desarrollar actividades de capacitación para el personal que se encarga de preservar la cadena de frío, seleccionar la persona correcta para la vacuna correcta, de la administración correcta de la vacuna por medio de una “administración segura”³ y de garantizar la existencia de insumos adecuados y suficientes para llevar a cabo el procedimiento con el menor riesgo.

A pesar de la disponibilidad de las medidas antes descritas, que aseguran el control de múltiples riesgos relacionados con la

2 El listado de vacunas precalificadas por la OMS mediante este sistema y sus características programáticas evaluadas se puede consultar en Organización Mundial de la Salud. WHO prequalified vaccines. Ginebra: OMS [Internet]. Disponible en <https://extranet.who.int/pqvddata/>.

3 La *administración segura* se define como aquella que no perjudica al receptor, no expone al dispensador del servicio a ningún riesgo evitable y no genera ningún desecho peligroso para otras personas. Para más información, véase Organización Panamericana de la Salud. Módulo III. Prácticas de inyección segura. En: Vacunación segura: módulos de capacitación. Washington D.C.: OPS; 2007.

vacunación, es posible que se presenten ESAVI o situaciones que afecten la salud de los receptores de la vacuna que ameritan investigarse para proveer información que permita definir la asociación o relación con la vacuna o el procedimiento de vacunación.

La **vigilancia de ESAVI** tiene como objetivo la detección temprana y el análisis de eventos adversos para elaborar una respuesta rápida y apropiada que permita minimizar el impacto negativo en la salud de los individuos y en el programa de inmunización. La información generada por el sistema de vigilancia de ESAVI da herramientas a todos los responsables de la seguridad de las vacunas para identificar riesgos no reconocidos hasta el momento y potencialmente derivados de la interacción del producto biológico con el sistema inmune del receptor, desviaciones del proceso de uso de la vacuna o problemas de calidad en la producción de la vacuna, así como discriminar de aquellos asociados de manera errónea a la vacunación, entre otros (10).

La caracterización de los problemas en el sistema de vacunación permitirá sugerir medidas de mitigación de riesgos y de mejora permanente de la calidad. Además, los datos generados servirán para evaluar el desempeño del programa y para obtener datos sobre la eficacia y seguridad luego de la comercialización de la vacuna.

En el caso de vacunas adquiridas por el Fondo Rotatorio de la OPS, se espera que los Estados Miembros de la OPS informen sobre cualquier episodio relacionado con alteraciones en el mantenimiento de la cadena de frío o ESAVI que ocurran durante el ciclo de vida de dichas vacunas. En cada situación, se procede con las investigaciones correspondientes, así como con la emisión de las recomendaciones acerca del

uso de los lotes de los productos afectados. El Fondo Rotatorio de la OPS es un mecanismo de cooperación técnica que, además de proveer acceso a productos de calidad, seguros y eficaces, proporciona cooperación técnica en la vigilancia e investigaciones posteriores sobre productos adquiridos por esta vía. Algunas investigaciones podrían requerir mayor tiempo de resolución que otras, sobre todo cuando estas se relacionan con alteraciones en las características de calidad de las vacunas o ESAVI, puesto que podría ser necesario efectuar análisis de control de calidad de lotes específicos por parte de laboratorios seleccionados para tal fin.

Un componente esencial del sistema es la **comunicación del riesgo**, tanto para los tomadores de decisiones como para la comunidad. Con la información disponible, proveniente de las actividades regulatorias y de la vigilancia de la seguridad en el uso de las vacunas, se deben prever crisis en la confianza de la población y manejarlas de forma adecuada, sin que repercutan de manera negativa en la aceptabilidad y la financiación de todo el sistema. La comunicación del riesgo debe fundamentarse en información científica válida y fiable, generada por la evaluación de las situaciones ocurridas por parte de fuentes imparciales. Lo anterior implica que se deben planificar las actividades de respuesta ante una crisis de comunicación mediante la integración del análisis derivado de la información oficial captada durante las actividades de cada uno de los componentes de la seguridad de las vacunas.

La comunicación del riesgo es esencial y debe contar con un presupuesto para su desarrollo profesional por parte de personal con experiencia y disponibilidad de tiempo suficiente (11).

Conceptos básicos sobre vacunas, vacunación e inmunización

A continuación, se describen los principales conceptos básicos relacionados con las vacunas, la vacunación y la inmunización. Para comprender cómo funcionan las vacunas y las bases de las recomendaciones para su utilización, es útil recordar las funciones del sistema inmune.

2.1 Inmunidad

La inmunidad es la capacidad del organismo de combatir o eliminar cualquier material, sustancia o microorganismos nocivos que sobrepasen las barreras biológicas entre el cuerpo y el exterior, con la habilidad adicional de reconocer y tolerar todos los componentes propios del mismo organismo (12). La respuesta del sistema inmune ocurre mediante la activación de células que se especializan en la función de proteger el cuerpo de cualquier material o sustancia extraña y que circulan por todos los tejidos y sistemas. Dichas células

usan proteínas denominadas anticuerpos para marcar elementos extraños y permitir su eliminación por las líneas celulares de defensa.

El ser humano recién nacido ya tiene herramientas de defensa (inmunidad innata) que le permiten defenderse de los microorganismos patógenos y, al mismo tiempo, cuenta con la capacidad de entrenar su sistema inmunitario para hacer más eficaz dicha respuesta innata.

Existen dos mecanismos por los que el cuerpo humano puede potenciar la respuesta inmunitaria: la inmunización activa y la inmunización pasiva.

2.2 Inmunización activa

La inmunización activa consiste en la estimulación del sistema inmune a través de la exposición a moléculas específicas (antígenos) que forman parte de la estructura de un

microorganismo; esto induce una respuesta humoral o de producción de anticuerpos y de activación de líneas celulares de defensa, que reconocen el antígeno y lo eliminan por diferentes mecanismos.

Existen dos maneras de desencadenar una respuesta inmunitaria de manera activa: la primera es entrar en contacto con el microorganismo, desarrollar la enfermedad y sobrevivir a ella; la segunda es mediante la identificación de la molécula específica que debe reconocer el sistema inmune para luego administrarla a la persona (vacunación).

La calidad de la respuesta inmunitaria a la vacunación se mide por el tipo y la cantidad de anticuerpos generados y la evolución o respuesta del organismo cuando es expuesto a la enfermedad (respuesta clínica); y depende de factores como la presencia o no de anticuerpos maternos, la naturaleza y la dosis de antígeno, la vía de administración y la presencia de adyuvantes agregados para aumentar la inmunogenicidad de la vacuna. Entre los factores del organismo receptor de la vacuna (hospedero) que afectan la respuesta están la edad, el estado nutricional, factores genéticos y enfermedades coexistentes, entre otros.

2.3 Inmunización pasiva

La inmunización pasiva consiste en la transferencia de anticuerpos que activan la respuesta frente al microorganismo o sustancia derivada de un microorganismo o de anticuerpos que por sí solos facilitan la eliminación de la sustancia extraña.

Un mecanismo natural por el que se genera la inmunización pasiva es la transferencia de anticuerpos desde la madre hacia el feto durante el embarazo, que suelen circular hasta por seis meses en el torrente sanguíneo

del lactante. Esta inmunidad pasiva natural puede interferir de manera transitoria con la efectividad de las vacunas elaboradas con esa tecnología e impedir el crecimiento de los virus atenuados aislados e infundidos.

El mecanismo de inmunización pasiva artificial consiste en la infusión de anticuerpos aislados de otros organismos y que son específicos contra el antígeno a eliminar; esta respuesta es corta (una a seis semanas), dado que el organismo receptor degrada los anticuerpos.

2.4 Inmunidad colectiva

La inmunidad colectiva es la protección que tienen individuos no vacunados otorgada por la presencia en su entorno de individuos que han recibido las vacunas. Los mecanismos de protección son múltiples; en algunos casos, hay protección directa de los individuos no vacunados por la transferencia del antígeno desde los individuos vacunados (como en el caso de la vacuna oral contra el rotavirus) o simplemente por ausencia de individuos susceptibles que no transmiten el microorganismo a los no susceptibles (13).

En teoría, es posible eliminar una enfermedad antes de que los niveles de vacunación de la población alcancen a 100% de los individuos, según lo demuestra el modelo del caso de la viruela. El umbral de la inmunidad colectiva es la proporción de individuos vacunados en una población determinada que logra que la enfermedad ya no se transmita, lo que se denomina umbral de inmunidad colectiva. Este umbral depende de factores como la virulencia o la transmisibilidad de la enfermedad, la eficacia y la cobertura de la vacuna, la cobertura en la población con riesgo de contraer la enfermedad y de la facilidad y la frecuencia de contacto de riesgo entre los miembros de la población (14).

2.5 Vacunas

Las vacunas exponen el sistema inmune a componentes moleculares de los microorganismos o sustancias externas que deben ser eliminadas y desencadenan, en primer lugar, una respuesta de reconocimiento y memoria, y luego de respuesta celular y destrucción.

El objetivo de la vacunación es la producción de linfocitos de memoria prolongada que respondan de una forma rápida y organizada al estímulo externo.

El primer contacto con la vacuna desencadena una respuesta humoral en la que se producen anticuerpos que señalan el antígeno a eliminar y permiten su reconocimiento por las células efectoras. Además de eliminar el antígeno, las células efectoras estimulan linfocitos (respuesta celular) que son capaces de generar memoria para reconocer el mismo antígeno e iniciar una respuesta más eficaz cuando se produzca un nuevo contacto con ese antígeno.

En la respuesta inicial, se secreta inmunoglobulina M (IgM) que se produce en pequeñas cantidades y no tiene buena adherencia al antígeno. Posteriormente, cuando se genera la memoria inmunitaria, hay secreción de grandes cantidades de inmunoglobulina G (IgG), que se adhiere muy bien al antígeno. En una segunda exposición a la vacuna, se estimula la producción temprana y masiva de IgG. La vacunación busca generar células inmunes y anticuerpos suficientes y específicos (IgG) en contra del microorganismo o el agente extraño, para otorgar protección de larga duración.

2.6 Clasificación de las vacunas

Las vacunas se clasifican en dos tipos, según el método de desarrollo y el componente

principal: vacunas atenuadas y vacunas inactivadas; estas últimas, a su vez, se dividen en vacunas enteras, polisacáridas y fraccionadas. Las vacunas fraccionadas incluyen las vacunas de subunidades (con antígeno purificado) y los toxoides (compuestos tóxicos inactivados) (cuadro 1). Cada tipo de vacuna tiene propiedades particulares que determinan su mecanismo de acción y el tipo de respuesta que desencadenan.

Con la llegada de la pandemia por el nuevo coronavirus (SARS-CoV-2), se evalúan tecnologías nuevas y, al momento de publicación del presente manual, algunas vacunas ya han sido incorporadas en la lista de uso de emergencia de la OMS. Están en uso dos plataformas nuevas: las vacunas de vectores virales, que se pueden dividir en replicantes y no replicantes, y las vacunas de ácidos nucleicos, que pueden ser de ácido desoxirribonucleico (ADN) o de ácido ribonucleico (ARN). Además, para las vacunas de subunidades, se están evaluando vacunas que usan partículas similares a virus. Los detalles de estas plataformas nuevas no se analizarán en el presente documento, aunque se pueden consultar en algunos documentos de referencia (15).

2.6.1 Vacunas atenuadas

Las vacunas que contienen microorganismos vivos atenuados son, en su mayoría, contra enfermedades virales. Una excepción es la BCG, que contiene el bacilo atenuado.

Estas vacunas contienen cepas del microorganismo en cuestión, que han sido seleccionadas a través de un proceso de cultivo repetitivo y cuya capacidad de producir la enfermedad se ha minimizado. En estas vacunas se utilizan microorganismos vivos que, al replicarse, garantizan un estímulo antigénico

CUADRO 1. Clasificación de las vacunas

TIPO DE VACUNA	ENFERMEDADES CONTRA LAS QUE PROTEGE	
Atenuadas	Bacterianas Tuberculosis (BCG) Virales Poliomielitis (oral) Sarampión, rubéola y parotiditis (triple viral, SRP)	Rotavirus Fiebre amarilla (AA) Encefalitis japonesa Varicela zóster Herpes zóster Fiebre tifoidea
Inactivadas	Bacterianas Tos ferina Fiebre tifoidea (inyectable) Cólera	Virales Poliomielitis (inyectable, IPV) Rabia Influenza o gripe (IIV) Hepatitis A
Vacunas de subunidades	Subunidades proteicas Hepatitis B Influenza o gripe Tos ferina (acelular) Virus del papiloma humano Meningococo B Toxoides Difteria Tétanos	Polisacáridos puros Neumococo 23 valente Meningococos A, B, C, W e Y Polisacáridos conjugados <i>Haemophilus influenzae</i> de tipo b Neumococos 10 y 13 valente Meningococos A, C, W e Y

Fuente: adaptado de Organización Mundial de la Salud. Global Manual on Surveillance of Adverse Events Following Immunization, 2016 update. Ginebra: OMS; 2014. Disponible en <https://apps.who.int/iris/handle/10665/206144>.

prolongado que aumenta la respuesta inmunitaria sin causar enfermedad.

Las líneas celulares de memoria tienen la posibilidad de amplificar la respuesta en número y en calidad. La respuesta a este tipo de vacunas es muy similar a la que se obtiene luego de una infección natural.

Los riesgos con estas vacunas están relacionados con la posibilidad de que el microorganismo atenuado regrese a su estado natural y cause la enfermedad. Las probabilidades de que esto ocurra aumentan si el receptor tiene inmunocompromiso o cuando no se respetan las condiciones estrictas de conservación. Además, existe el riesgo de que la vacuna cause una infección sostenida (por ejemplo, linfadenitis por la vacuna contra la tuberculosis, que contiene el bacilo

de Calmette-Guérin [BCG]) o que ocurran errores programáticos durante su uso, como interrupción de la cadena de frío o alteraciones en la reconstitución).

En general, la primera dosis de la vacuna genera protección. Por ejemplo, 82% a 95% de los receptores de la vacuna contra el sarampión desarrollan una respuesta inmunitaria protectora a los nueve meses (16). La segunda dosis aumenta la tasa de personas que responden a la vacuna; de esta manera, se garantiza que casi 99% de las personas será inmune a la enfermedad.

Las propiedades de estas vacunas hacen que la mayoría de las personas que las reciben no necesiten refuerzos, a excepción de la vacuna oral contra la poliomielitis (OPV, por su sigla en inglés) que requiere múltiples dosis para lograr

la seroconversión. Estas vacunas son muy sensibles a la luz (como la BCG, la vacuna contra el sarampión, rubéola, la doble viral [contra el sarampión y la rubéola] y la triple viral [SRP]) y los cambios de temperatura, lo que exige atención a las condiciones de manipulación.

2.6.2 Vacunas inactivadas

Estas vacunas se elaboran mediante la inactivación de virus o bacterias que se encuentran en crecimiento en un medio de cultivo y a los que se le agrega una sustancia química (p. ej., formaldehído) o se exponen a temperaturas altas. Dado su estado de inactividad, el microorganismo administrado en la vacuna no puede replicarse y, por lo tanto, no puede causar la enfermedad, aun en una persona con inmunocompromiso.

Estas vacunas no suelen ser afectadas por los anticuerpos maternos circulantes los primeros meses de vida en el niño y, por ende, desencadenan la respuesta inmunitaria a edades más tempranas. Además, son más estables y toleran mejor las condiciones ambientales cambiantes.

Se requiere por lo general más de una dosis de estas vacunas, dado que la primera dosis solo prepara al sistema inmunitario; las dosis subsiguientes potencian de manera progresiva la respuesta inmunitaria protectora. En general, la respuesta a estas vacunas es principalmente humoral con un componente celular menor, lo que hace que se atenúe con los años y hace necesaria la administración de refuerzos periódicos.



2.6.3 Vacunas de subunidades

Subunidades proteicas

Las vacunas elaboradas con base en subunidades proteicas son un subtipo de las vacunas inactivadas que contienen solo una parte del microorganismo que induce la respuesta inmunitaria. Existen varios mecanismos de producción de estas vacunas, desde el fraccionamiento del microorganismo después de su crecimiento en cultivo (p. ej., como la vacuna contra la tos ferina acelular) hasta el uso de técnicas de ingeniería genética que permiten producir solo la molécula que genera la respuesta inmunitaria (p. ej., la vacuna recombinante contra la hepatitis B).

En el caso de la vacuna recombinante, el antígeno es idéntico al que se encuentra en el microorganismo completo, pero no contiene el resto del material genético y, por lo tanto, no se puede replicar y causar enfermedad.

Toxoides

Los toxoides son toxinas producidas por algunas bacterias inactivadas a través de métodos químicos y de ingeniería genética (p. ej., el toxoide tetánico). Para aumentar la respuesta inmunitaria, se combina la toxina inactivada con un adyuvante (p. ej., sales de aluminio). Por otra parte, los toxoides no tienen una gran capacidad inmunógena, por lo que se requieren dosis de refuerzo. Estas vacunas son estables, duran un tiempo prolongado y tienen un buen perfil de seguridad (16, 17).

Vacunas de polisacáridos

Estas vacunas contienen solo polisacáridos de la superficie de algunas bacterias que estimulan la respuesta inmunitaria en los seres humanos. Las vacunas polisacáridas

puras son las elaboradas para actuar contra el neumococo, el meningococo, la *Salmonella typhi* y el *Haemophilus influenzae* de tipo b (16). Estas vacunas suelen generar respuestas inmunes débiles y cortas, en particular en niños, y estimulan una respuesta dependiente de un mecanismo mediado por células T, sin la participación de las células T colaboradoras que generan memoria a largo plazo. Las dosis repetidas de estas vacunas pueden no generar una respuesta inmunitaria de la misma magnitud que la primera dosis, lo que se asocia, entre otros factores, a un estímulo que produce principalmente IgM y poca IgG.

Vacunas conjugadas

En las vacunas conjugadas se combinan fracciones proteicas que pueden reconocer las células T, para aumentar la respuesta inmunitaria mediante la participación de células T colaboradoras y generar una memoria inmunitaria mayor. En este caso, las dosis repetidas sí desencadenan un aumento en la respuesta inmunitaria humoral.

Hay técnicas nuevas en desarrollo para la producción de vacunas que incluyen, por ejemplo, medicamentos elaborados a partir de terapia génica. En ella, se utilizan vectores que introducen el material genético en las células del receptor para que expresen en su superficie el antígeno y sea presentado a las células inmunes. Aquí no se introduce un microorganismo extraño, sino directamente el material genético que está involucrado en la respuesta inmunitaria.

En el cuadro 1 se muestran los tipos de vacunas y ejemplos de cada uno de ellos (no es un listado exhaustivo).

2.7 Componentes adicionales de las vacunas

2.7.1 Adyuvantes

Los adyuvantes son sustancias agregadas a las vacunas con el objetivo de aumentar el grado y la duración de la respuesta inmunitaria ; de esta manera, se reduce la cantidad de antígeno por dosis o el número de dosis necesarias para alcanzar la protección. Algunos adyuvantes enlentecen la liberación del antígeno en el sitio de la inyección para prolongar el contacto entre el antígeno y el sistema inmune del receptor. El adyuvante que se usa con mayor frecuencia son las sales de aluminio (fosfato de aluminio y potasio, y sulfato de aluminio y potasio), que estimulan la respuesta del sistema inmune a extractos proteicos. También se usan productos de origen natural como el escualeno, que es un componente que se extrae del aceite de hígado de tiburón. En años recientes, se han usado las emulsiones de aceite en agua (sistemas adyuvantes 03 y 04, AS03 y AS04, por sus siglas en inglés).

En raras ocasiones, los adyuvantes pueden causar reacciones locales como nódulos subcutáneos, abscesos estériles, inflamación granulomatosa e hipersensibilidad de contacto, sobre todo si la administración es por vía subcutánea. Todas las vacunas con adyuvantes deben administrarse por vía intramuscular.

2.7.2 Antibióticos

Los antibióticos se usan para prevenir la contaminación bacteriana del producto durante su fabricación. Por ejemplo, las vacunas triples virales para sarampión, rubéola y parotiditis (SRP) y la antipoliomielítica inactivada (IPV, por su sigla en inglés) contienen, cada una, menos de 25 µg de neomicina por dosis. La presencia de neomicina o de cualquier antibiótico puede desencadenar una respuesta de hipersensibilidad en algunos individuos, por

lo que es necesario estar atento a los signos de dicha reacción en el ámbito clínico.

2.7.3 Conservantes

Los conservantes, como el tiomersal y los derivados del fenol, son sustancias que se adicionan a las vacunas para inactivar virus, como en el caso de las vacunas inactivadas o de subunidades, para inactivar toxinas bacterianas y para evitar contaminación bacteriana o fúngica de viales multidosis. El tiomersal contiene etilmercurio. Se determinó, en su momento, que no hay evidencia sobre los riesgos teóricos atribuidos a esta sustancia. La OMS ha elaborado conceptos y recomendaciones que son de amplio conocimiento (18).

2.7.4 Estabilizadores

Los estabilizadores se utilizan para mantener las propiedades fisicoquímicas de la vacuna durante el almacenamiento. Para garantizar la calidad del producto biológico, se agregan algunos compuestos que minimizan problemas con los cambios en la acidez, la alcalinidad, la estabilidad y la temperatura. Los estabilizadores son esenciales, sobre todo, en condiciones en las que es difícil mantener estable la cadena de frío.

Las vacunas bacterianas pueden inestabilizarse debido a mecanismos de hidrólisis y agregación de moléculas de carbohidratos y proteínas. Algunos agentes estabilizadores son el cloruro de magnesio, el sulfato de magnesio, el sorbitol lactosa y el sorbitol gelatina.

2.7.5 Contraindicaciones y precauciones

Una **contraindicación** es un “estado inherente o adquirido en un individuo que aumenta la probabilidad de aparición de una reacción adversa a una vacuna”. En estos individuos, la probabilidad de aparición de la reacción es

muy alta y las consecuencias previstas suelen ser graves (19).

Por su parte, las **precauciones** son situaciones que “pudieran (con una probabilidad menor que en el caso de la contraindicación) incrementar la probabilidad o la gravedad de una reacción adversa a una vacuna o que pudieran comprometer la habilidad de generar inmunidad por parte de la vacuna” (19).

Las contraindicaciones para la vacunación siempre se deben tener en cuenta para evitar la presencia de eventos adversos. Un problema frecuente en la práctica de la vacunación son las falsas contraindicaciones, derivadas de la falta de conocimiento del personal de salud sobre el manejo de situaciones específicas relacionadas con comorbilidades de los receptores (20).

La presencia de una reacción anafiláctica es una contraindicación absoluta para la administración de dosis subsiguientes de la misma vacuna, y es un dato que se debe preguntar siempre antes de vacunar a una persona. La presencia de infecciones agudas, con fiebre o sin fiebre, y el tratamiento con esteroides son contraindicaciones relativas y transitorias (21).

Se deben diferenciar las precauciones de las contraindicaciones, ambas mencionadas en los prospectos del producto. Las contraindicaciones suelen ser situaciones en las que se identifica

un riesgo mayor derivado de afecciones médicas del potencial receptor de la vacuna, por lo que se debe evaluar dicho riesgo junto con los beneficios de la vacunación.

No hay evidencia disponible del daño al feto cuando se usan vacunas inactivadas en mujeres embarazadas. Las vacunas atenuadas poseen algunos riesgos teóricos durante el embarazo. Cuando la probabilidad de adquirir la enfermedad es alta o cuando las consecuencias de la infección en la mujer embarazada, en el feto, o en ambos pueden ser graves, los beneficios suelen superar a los riesgos de vacunación. Se puede considerar el uso de vacunas vivas atenuadas (p. ej., para la fiebre amarilla) en situaciones especiales y con una valoración rigurosa de la relación entre el riesgo y el beneficio (22).

En el caso de personas con inmunocompromiso, se debe evaluar el grado y tipo de este para decidir la vacunación con vacunas atenuadas como la SRP. Se debe consultar a un especialista en la enfermedad que tiene el paciente y las guías nacionales e internacionales para evaluar los riesgos de administrar una vacuna frente a los beneficios de protegerle de una enfermedad que puede tener consecuencias más serias que la misma vacuna. En estos pacientes, la administración de vacunas atenuadas puede llevar a la replicación no controlada del virus o la bacteria vacunal.

Eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización

Un evento supuestamente atribuible a la vacunación o inmunización (ESAVI) se define como cualquier situación de salud (signo, hallazgo anormal de laboratorio, síntoma o enfermedad) desfavorable y no intencionada que ocurra luego de la vacunación o inmunización y que no necesariamente tiene una relación causal con el proceso de vacunación o con la vacuna.

Como cualquier intervención en salud, las vacunas no son del todo inocuas, y la interacción con el organismo humano puede generar respuestas no deseadas que se conocen durante el proceso de investigación clínica. También puede suceder que defectos de fabricación o de cualquier otra índole que afecten la calidad de la vacuna puedan causar reacciones adversas. Durante el transporte y la manipulación también pueden aparecer riesgos que afecten a los receptores del producto y que ameriten atención clínica y notificación.

Sin embargo, no todas las situaciones médicas que ocurren luego de la administración de una vacuna se deben a esta o a la vacunación dado que, con frecuencia, otras situaciones inherentes al estado fisiológico de la persona o derivadas de enfermedades que aparecen de manera simultánea con la vacunación o luego de ella, también pueden explicar el evento o se solapan con los signos, síntomas o hallazgos presentes en la persona vacunada.

En el cuadro 2 se clasifican los ESAVI a partir de la evaluación de causalidad (17).

3.1 Eventos relacionados con cualquiera de los componentes de la vacuna

Estos eventos son las situaciones en las que la interacción entre el receptor y cualquiera de los componentes de la vacuna, incluido el dispositivo empleado para su administración, desencadenan una respuesta no deseada

CUADRO 2. Tipos de eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización según su causa

TIPO DE ESAVI POR CAUSA ESPECÍFICA	DEFINICIÓN
Evento relacionado con la vacuna o cualquiera de sus componentes	ESAVI causado por una o más propiedades inherentes del producto biológico, ya sea el principio activo o cualquier otro de los componentes de la vacuna (p. ej., adyuvantes, conservantes o estabilizadores)
Evento relacionado con una desviación de calidad del producto	ESAVI causado por desviaciones en las especificaciones de calidad de vacunas, incluidos los dispositivos empleados para su administración, debidas a los procesos de fabricación, almacenamiento o cadena de distribución
Evento relacionado con un error programático	ESAVI causado por una desviación en los procedimientos estandarizados recomendados en cualquier fase del ciclo de la vacuna, desde su distribución por el fabricante hasta su uso, incluido el desecho de residuos
Evento por estrés que tuvo lugar inmediatamente antes, durante o inmediatamente después del proceso de vacunación	ESAVI causado por la ansiedad relacionada con el proceso de vacunación y los factores socioculturales relacionados
Evento coincidente	ESAVI que NO es causado por la vacuna, por un error programático ni por una respuesta al estrés por la vacunación, pero que tiene una relación temporal con la administración de la vacuna
Evento no clasificable	Este tipo de eventos se definen operativamente cuando, dada la falta de información, el evento no se puede clasificar en ninguna otra categoría

Fuente: Organización Mundial de la Salud. Global Manual on Surveillance of Adverse Events Following Immunization, 2016 update. Ginebra: OMS; 2014. Disponible en <https://apps.who.int/iris/handle/10665/206144>.

en el organismo receptor. Muchos de estos eventos ocurren por la activación exagerada del sistema inmunitario, que puede llegar a ser de tal intensidad que genera una respuesta en contra de los tejidos del receptor. Algunos de los mecanismos combinados para explicar el origen de estos eventos pueden ser: mediación por complejos inmunitarios, generación de mimetismo molecular y una descarga excesiva o tormenta de citocinas, entre otros mecanismos descritos de autoinmunidad (23). Otros mecanismos de acción son la actividad viral producto de la reactivación del virus o la persistencia de infección por el virus en personas con inmunocompromiso.

Si bien se desconoce el mecanismo por el cual se producen muchas de las reacciones adversas, se mide su incidencia en los ensayos clínicos previos a la aprobación de la vacuna, lo que permite caracterizar los períodos de riesgo, sobre todo para los eventos más frecuentes. En el cuadro 3 se describen algunos de los ESAVI según la vacuna asociada, la gravedad, el período de riesgo y la incidencia.

Como se puede observar, los eventos graves son muy poco frecuentes y, cuando se hace el balance riesgo-beneficio, es mucho mayor la probabilidad de presentar enfermedad grave al contraer el virus salvaje que de tener eventos graves por la vacunación.

CUADRO 3. Caracterización de algunos eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o a la inmunización según las vacunas asociadas, la gravedad, el período de riesgo y la incidencia

CLASIFICACIÓN POR GRAVEDAD ^a	REACCIÓN ^b	VACUNA	PERÍODO DE RIESGO	TASA DE INCIDENCIA (%)
No graves	Fiebre	Hepatitis B	1-2 días	1-6
		DTP	1-2 días	50
		SRP	1-2 días	10,5
		Influenza o gripe	6-12 horas	12
	Enrojecimiento local o dolor	BCG	2-4 semanas	Casi todos los vacunados
		Hepatitis B	24 horas	3
		Neumococo (PCV)	Minutos a pocas horas después de la aplicación	10
		SRP	1-10 días	16,7 ^c
	Irritabilidad	DTP	1-2 días	≤60
	Exantema	SRP	1-10 días	6,24 ^c
Graves	Meningitis aséptica	SRP	2-3 semanas	1-10/100 000 vacunados
	Enfermedad neurotrópica ^{d-f}	Fiebre amarilla 17D-204	3-18 días	4-8/1 000 000 vacunados
		Fiebre amarilla 17DD	3-18 días	5,6/1 000 000 vacunados
	Enfermedad viscerotrópica ^{d-f}	Fiebre amarilla 17D-204	3-60 días	3,1-3,9/1 000 000 vacunados
		Fiebre amarilla 17DD	3-60 días	0,19/1 000 000 vacunados
	Trombocitopenia	SRP	8-9 días	1/30 000 vacunados
	Anafilaxis	Hepatitis B	En la primera hora	1-2/1 000 000 vacunados
		SRP	En la primera hora	1-2/1 000 000 vacunados
		Influenza o gripe	En la primera hora	1/500 000 vacunados
	Convulsiones febriles	Hepatitis B	1 mes	0,20
DTP		3 días	60/100 000 vacunados	
Poliomielitis asociada a la vacuna	OPV	4-30 días	1,4-3,4/1 000 000 vacunados	

Notas: ^a La gravedad puede variar según el caso particular. La clasificación que aquí se presenta corresponde al escenario más frecuente, ^b El listado de eventos y de vacunas asociadas no es exhaustivo, ^c De Menezes Martins R, Curran B, Maia M de LS, Ribeiro M das GT, Camacho LAB, da Silva Freire M, et al. Immunogenicity and safety of measles-mumps-rubella vaccine delivered by disposable-syringe jet injector in healthy Brazilian infants: a randomized non-inferiority study. *Contemp Clin Trials*. 2015;41:1-8; ^d Khromava AY, Eidex RB, Weld LH, Kohl KS, Bradshaw RD, Chen RT, et al. Yellow fever vaccine: An updated assessment of advanced age as a risk factor for serious adverse events. *Vaccine*. 2005;23(25):3256-63; ^e Guimard T, Minjolle S, Polard E, Fily F, Zeller H, Michelet C, et al. Short report: Incidence of yellow fever vaccine-associated neurotropic disease. *Am J Trop Med Hyg*. 2009;81(6):1141-3; ^f Kitchener S. Viscerotropic and neurotropic disease following vaccination with the 17D yellow fever vaccine, ARILVAX®. *Vaccine*. 2004;22(17-18): 2103-5. DTP: vacuna triple bacteriana contra la difteria, el tétanos y la tos ferina; PCV: vacuna polivalente conjugada; DTP-Td: vacuna triple bacteriana con toxina diftérica; SRP: vacuna triple viral contra el sarampión, la rubéola y la parotiditis; OPV: vacuna oral contra la poliomieltitis.

Fuente: adaptado de Organización Mundial de la Salud. *Global Manual on Surveillance of Adverse Events Following Immunization*, 2016 update. Ginebra: OMS; 2014. Disponible en <https://apps.who.int/iris/handle/10665/206144>.

3.2 Eventos relacionados con una desviación de la calidad del producto

Durante el proceso de fabricación de las vacunas puede haber situaciones que lleven al incumplimiento de las normas de buenas prácticas de fabricación y manufactura o de requerimientos, especificaciones y procedimientos operativos estándares aprobados, con el consiguiente riesgo para los receptores de los productos. El ejemplo más común es la contaminación microbiológica de los viales donde se almacena el producto biológico, que puede causar infecciones locales y sistémicas en el receptor. El síndrome de *shock* tóxico es un tipo de reacción sistémica causada por una toxina bacteriana; la respuesta inmunitaria se caracteriza por fiebre, exantema y reacción cutánea característica y disfunción multiorgánica (19).

Otra causa de eventos de este tipo es la inactivación inadecuada de un virus vacunal, que ocasiona una enfermedad tan grave como la infección por el virus salvaje (23). El comportamiento de los virus con inactivación inadecuada puede ser similar al de los virus salvajes, y también significan un riesgo para la salud pública.

Si bien este manual no incluye una guía para la notificación y manejo de desviaciones de calidad identificadas por los programas de inmunización o en los laboratorios oficiales de control de los países, se espera que el PNI informe de manera oportuna sobre estos sucesos al proveedor del producto, a la OPS y al área de precalificación de vacunas de la OMS (cuando así corresponde).

La retroalimentación de los ministerios de salud acerca de hallazgos relativos a

la calidad, la seguridad y la eficacia de vacunas precalificadas es crítica dentro del sistema de verificación de consistencia de fabricación de los productos, a fin de asegurar que esta se realiza acorde a los criterios recomendados.

3.3 Evento relacionado con errores en la manipulación o administración de la vacuna (errores programáticos)

En esta categoría se encuentran todos los eventos derivados de desviaciones que ocurren después de la fabricación, una vez el producto se encuentra en proceso de distribución, y puede incluir problemas en el transporte, el almacenamiento y, por último, en el uso o administración del producto biológico.

Este manual no incluye la notificación de errores programáticos que no causan síntomas, signos, anomalías en los resultados de laboratorio, enfermedades o trastornos de salud. Sin embargo, se recomienda registrar este tipo de episodios en un sistema paralelo de información sobre la calidad del programa de inmunización. La información de dicho sistema puede complementar la vigilancia de ESAVI y servir para la toma de decisiones importantes del PNI y de la ARN.

En algunos modelos y experiencias exitosas en la Región, el registro de los errores programáticos lleva siempre a un análisis de la situación y a la toma de medidas para la prevención de su recurrencia y de ESAVI.

En el cuadro 4 se muestran algunos ejemplos de errores programáticos que pueden conducir a un ESAVI.

CUADRO 4. Tipos de errores programáticos

TIPO DE ERROR	EVENTO ASOCIADO	
Error en la manipulación de la vacuna	Exposición al calor o frío excesivos por condiciones inadecuadas de transporte, almacenamiento o manipulación de la vacuna (y sus diluyentes cuando corresponde)	Reacciones sistémicas o locales debidas a cambios en la naturaleza física de la vacuna, tales como aglutinación de excipientes basados en aluminio en vacunas sensibles a la congelación, y fallas en la efectividad
	Uso del producto después de la fecha de expiración	Falla en la protección inmunitaria como resultado de la pérdida de potencia o inviabilidad del producto atenuado
Error en prescripción de la vacuna o no adherencia a las recomendaciones de uso	Falla en la adherencia a una contraindicación	Anafilaxis, infección diseminada con vacunas atenuadas, poliomielitis por virus vacunal y trombocitopenia
	Falla en la adherencia a una indicación o prescripción de la dosis o del esquema	Reacciones locales o sistémicas neurológicas, musculares y vasculares, o daño óseo debido a técnica de inyección, equipo o sitio de inyección incorrectos
Errores en la administración	Uso del diluyente incorrecto o inyección de un producto distinto a la vacuna prevista o procedimiento de administración incorrecto	Falla en la vacunación debido al diluyente o procedimiento incorrectos, reacción asociada a las propiedades inherentes de la sustancia administrada en lugar del diluyente o la vacuna o su administración incorrecta
	Técnica estéril incorrecta o procedimiento inapropiado con un vial multidosis	Infección local en el sitio de aplicación o infección sistémica también derivada de la aplicación de una vacuna contaminada

Fuente: adaptado de Organización Mundial de la Salud. Global Manual on Surveillance of Adverse Events Following Immunization, 2016 update. Ginebra: OMS; 2014. Disponible en <https://apps.who.int/iris/handle/10665/206144>.

Dado que, con frecuencia, los errores que llevan a una alteración de la calidad del producto biológico afectan a más de una unidad, este tipo de evento se puede presentar en forma de conglomerados o agrupaciones de casos. Los sistemas de información que permiten conocer la trazabilidad del producto desde su ingreso al país hacen posible evaluar y conocer el origen del problema que llevó al evento y facilitan la mitigación de su recurrencia.

3.4 Evento por estrés que tuvo lugar inmediatamente antes, durante o inmediatamente después del proceso de vacunación

Antes de clasificar un ESAVI como una respuesta relacionada con el estrés causado por la vacunación, se debe realizar una investigación completa y un análisis cuidadoso que permitan descartar que los síntomas son ocasionados por una enfermedad de origen orgánico.



Como cualquier intervención en salud, la vacunación está inmersa en un contexto cultural particular, y recibe la influencia de la percepción de los conceptos de salud y de enfermedad de las personas. Esto hace que las respuestas psicológicas al proceso de vacunación sean diversas y desencadenen respuestas físicas observables que simulan alteraciones neurológicas o enfermedades reales. Dado que, en muchas ocasiones, los síntomas y signos observados llaman mucho la atención de quienes conforman el entorno de la persona afectada, este tipo de eventos pueden causar reacciones similares en los contactos cercanos que también reciben la vacuna. Los eventos por estrés se han descrito no solo en el proceso de vacunación, sino también en otro tipo de intervenciones (24). La aparición de eventos de este tipo puede darse en conglomerados y causar preocupación en la

comunidad, con repercusiones negativas en los programas de vacunación en el largo plazo.

En situaciones en las que se descarte la presencia de una patología o una enfermedad orgánica, que no se detecte un trastorno de salud mental y se identifique claramente un interés de ganancia secundario en un caso de simulación, no se debe considerar el episodio como un ESAVI.

En el anexo A se realiza una revisión de este tipo de eventos.

3.5 Eventos coincidentes

La administración de las vacunas puede coincidir con el inicio de un proceso patológico que llevará, en el corto plazo, a una enfermedad, o con una enfermedad con manifestaciones leves no detectada antes.

También puede ocurrir que, inmediatamente después de la vacunación, aparezca un cuadro clínico nuevo sin relación con la vacuna. En todas las situaciones descritas, la cronología lleva a sospechar que ese cuadro clínico corresponde a una reacción a la vacuna.

Una herramienta para los sistemas de vigilancia en la evaluación de estos eventos son las tasas basales de las alteraciones clínicas en cuestión, con el objetivo de evaluar si cambia la frecuencia de aparición del evento debido a la administración de la vacuna o la frecuencia

observada corresponde a la tasa prevista para la edad y es congruente con las características de la población afectada (25).

Para ejemplificar lo anterior, en el cuadro 5 se muestra la tasa de mortalidad infantil en rangos de tiempo conocidos posteriores a la vacunación.

Por ejemplo, en Bhután, se prevé la existencia de dos muertes coincidentes por cada 106 dosis administradas, lo que corresponde a una tasa de 18,9 por cada 1000 dosis. Esta cifra se puede

CUADRO 5. Tasas de mortalidad infantil y su relación con la vacunación en varios países

PAÍS	TASA DE MORTALIDAD INFANTIL POR 1000 NACIDOS VIVOS	NÚMERO DE NACIMIENTOS POR AÑO	NÚMERO ESTIMADO DE MUERTES			NÚMERO ESTIMADO DE VACUNACIONES ^a CON PENTAVALENTE/DTP		
			UN MES	UNA SEMANA	UN DÍA	UN MES	UNA SEMANA	UN DÍA
Bhután	42	15 000	53	12	2	3233	746	106
Canadá	5	388 000	162	37	5	86 864	20 045	2856
China	13	16 364 000	17 728	4091	583	3 634 035	838 624	119 475
Indonesia	25	4 331 000	9023	2082	297	950 113	219 257	31 237
Irán	21	1 255 000	2196	507	72	276 445	63 795	9089
México	13	2 195 000	2378	549	78	487 455	112 490	16 026
Sudán	57	1 477 000	7016	1619	231	313 382	72 319	10 303
Reino Unido	4	761 000	254	59	8	170 540	39 355	5607

Nota: ^a Se presupone un esquema de tres dosis con una cobertura de 90%; vacuna pentavalente o DTP: vacuna triple bacteriana (difteria, tétanos, tos ferina).

Fuente: adaptado de Organización Mundial de la Salud. Global Manual on Surveillance of Adverse Events Following Immunization, 2016 update. Ginebra: OMS; 2014. Disponible en <https://apps.who.int/iris/handle/10665/206144>.

tomar como muertes coincidentes previstas por dosis en el país y se la puede comparar con las muertes reales ocurridas; si se observa una tasa superior, debe haber un factor adicional que debe ser investigado.

No se conocen las tasas basales para todas las afecciones, lo que dificulta su análisis agregado. Por este motivo, es muy importante una investigación completa y un análisis estructurado y objetivo de cada caso.

3.6 Otros criterios de clasificación de eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización

Los ESAVI se clasifican en graves y no graves.

Según la frecuencia de aparición, se pueden clasificar en muy comunes, comunes o frecuentes, poco comunes o infrecuentes, raros, y muy raros, como se describe en el cuadro 6.

CUADRO 6. Clasificación de los eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o a la inmunización por frecuencia de aparición

FRECUENCIA	RAZÓN	PORCENTAJE (%)
Muy común	$\geq 1/10$	≥ 10
Común (frecuente)	$\geq 1/100$ y $< 1/10$	≥ 1 y < 10
Poco común (infrecuente)	$\geq 1/1000$ y $< 1/100$	$\geq 0,1$ y < 1
Raro	$\geq 1/10\ 000$ y $< 1/1000$	$\geq 0,01$ y $< 0,1$
Muy raro	$< 1/10\ 000$	$< 0,01$

Fuente: adaptado de Organización Mundial de la Salud. Global Manual on Surveillance of Adverse Events Following Immunization, 2016 update. Ginebra: OMS; 2014. Disponible en <https://apps.who.int/iris/handle/10665/206144>.

Principios y modelos para la vigilancia de eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización

La vigilancia de ESAVI es uno de los componentes del sistema regional de seguridad de las vacunas y debe funcionar integrada a las actividades sobre la seguridad de productos de uso en seres humanos desarrolladas por las ARN y por el PNI a cargo de los ministerios o direcciones nacionales de salud.

Para lograrlo, se debe cumplir el objetivo en el nivel nacional, tarea que tendrá el acompañamiento permanente de la OPS.

4.1 Objetivos de la vigilancia de eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o a la inmunización

4.1.1 Objetivo general

El objetivo general de la vigilancia de ESAVI en el nivel nacional es la detección temprana, la notificación y el análisis de eventos supuestamente atribuibles a la vacunación,

de tal manera que se pueda organizar una respuesta rápida y efectiva que permita minimizar la repercusión negativa en la salud de los individuos y en el programa de inmunización, y prevenir la aparición de eventos adicionales o su recurrencia.

4.1.2 Objetivos específicos

Los **objetivos específicos** de la vigilancia de ESAVI dependen de la dirección estratégica que defina cada país para sus actividades de vacunación y de las capacidades técnicas y recursos disponibles. A continuación, se presenta una lista de objetivos que se pueden proponer para el sistema, considerados primordiales para garantizar la provisión de información confiable que permita la toma de decisiones (17):

1. Detectar e identificar trastornos de salud debidos a: i) la interacción del principio

activo de la vacuna con la persona que recibe la vacuna; *ii*) defectos en la calidad de las vacunas por desviaciones en su producción; y *iii*) desviaciones en su almacenamiento, transporte (cadena de frío), manipulación y uso (errores programáticos).

2. Analizar las notificaciones de ESAVI para monitorizar el perfil de seguridad de las vacunas, identificar señales (reacciones adversas nuevas no descritas) y evaluar las acciones de vacunación segura del programa de inmunización.
3. Colaborar con todos los responsables de la cadena de seguridad de las vacunas, incluida la población general, para generar información y elaborar recomendaciones que permitan mitigar los riesgos relacionados con el uso de las vacunas y los riesgos de la aparición de ESAVI para el programa de inmunización.
4. Monitorizar la seguridad de las vacunas administradas en campañas de vacunación o en emergencias de salud pública, incluida la detección de conglomerados de casos o frecuencias no usuales de ESAVI.
5. Buscar la coordinación interinstitucional y la armonización de actividades entre los diferentes actores que intervienen en la aplicación de vacunas, desde el nivel local al nivel nacional: PNI, ARN y oficina o dirección de epidemiología.

Lo que se espera de los sistemas de vigilancia de ESAVI es que, a través del análisis de los datos provenientes de notificaciones de eventos debidamente notificados, investigados, analizados y clasificados, se

conozcan los factores determinantes de su aparición y se puedan formular estrategias que los reduzcan o eliminen, además de evitar el daño a la población y al medioambiente.

La confianza y la aceptación de las vacunas están muy relacionadas con la epidemiología y la incidencia de eventos de riesgo en seguridad de las vacunas; por lo tanto, es esencial disponer de evidencia confiable y preparar la respuesta en comunicación para sostener los programas de vacunación (figura 3).

4.2 Tipos de vigilancia de eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o a la inmunización

La vigilancia se define, en forma amplia, como el proceso de gestión de información que se usa para la toma de decisiones en salud pública (26). La gestión de información se entiende como la cadena de procedimientos que van desde la colecta y pasan por el almacenamiento, la organización, el análisis y el uso de la información.

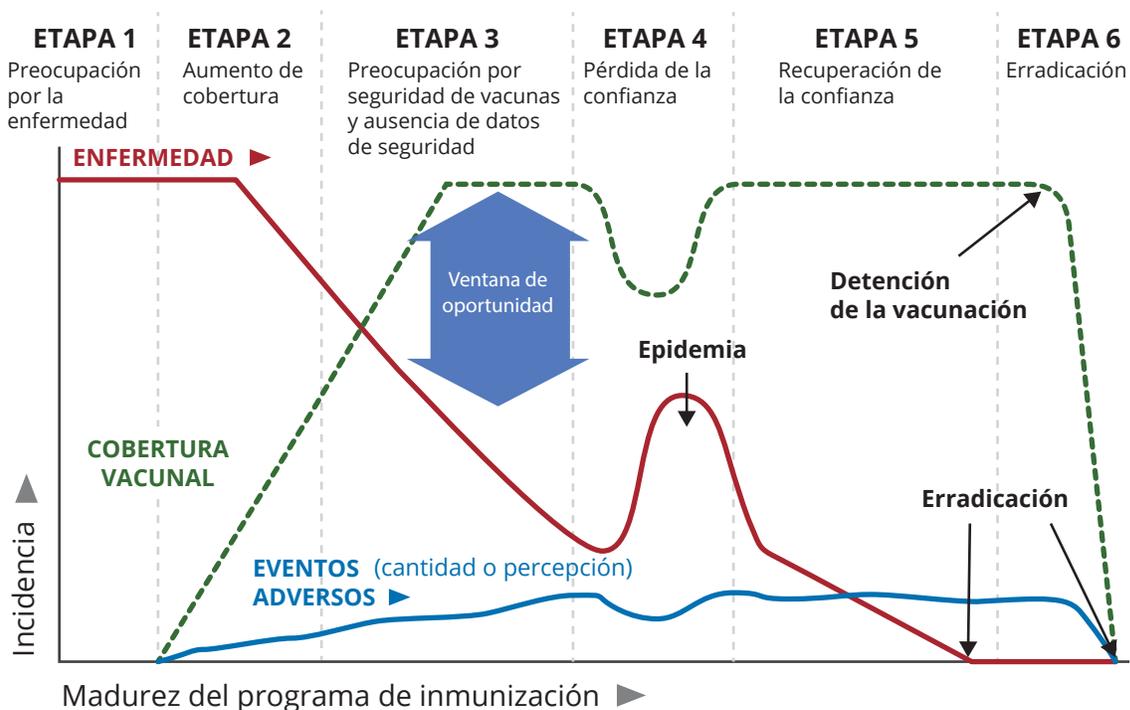
La aplicación de un sistema de vigilancia varía según los métodos y mecanismos usados para cada fase del proceso.

4.2.1 Vigilancia pasiva

Se basa en las notificaciones voluntarias y espontáneas de quienes identifican el evento adverso en la institución de salud o por notificación de la persona vacunada. Se dispone de un sistema de notificación que, en la mayoría de los casos, corresponde a un formulario⁴ en el que se registran todos los datos relevantes del evento. El formulario

4 Las fichas de notificación y de investigación se encuentran disponibles en el siguiente enlace: <https://doi.org/10.37774/9789275323861>.

FIGURA 3. Dinámica de interacción entre la epidemiología de enfermedades prevenibles, la cobertura de vacunación, la incidencia de eventos adversos y los eventos de salud pública relacionados con vacunas



Nota: la línea roja representa la incidencia de la enfermedad; la línea verde punteada, las coberturas de vacunación; y la línea celeste, la tasa de incidencia de eventos adversos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización.

Fuente: adaptado de Bonhoeffer J, Black S, Izurieta H, Zuber P, Sturkenboom M. Current status and future directions of post-marketing vaccine safety monitoring with focus on USA and Europe. *Biologicals*. 2012;40(5):393-7.

puede estar disponible en medio físico, digital o basado en la web. Se recomienda que el formulario de notificación de ESAVI se corresponda con el de medicamentos y tenga, como mínimo, las variables clave, incluidas las 25 variables recomendadas por la OMS. De esta manera, se evitará la multiplicidad de formatos y se facilitará la coordinación para la notificación a nivel nacional y entre el país y los sistemas internacionales.

La notificación de los casos puede realizarse mediante un sistema básico de llenado

manual de un formulario en papel y su transferencia física a los distintos niveles. También se pueden utilizar sistemas digitales con posibilidad de transferencia vía internet, dispositivos móviles, o en medios magnéticos. En los casos en los que se disponga de acceso a la internet de manera permanente, se podría desarrollar un sistema completamente digital que no requiera transferencia de datos entre instituciones y que, por el contrario, permita el acceso en tiempo real a todos los involucrados.

Una alternativa de notificación son las llamadas telefónicas, en las que se registran los datos obtenidos por un operador o por un sistema voz automático en una base de datos de generación automática.

Un sistema nacional muy desarrollado y con recursos suficientes podría incluir como notificador primario a la población general. Esto exigirá adaptar las herramientas para recoger la información a las condiciones de dicha población y, en consecuencia, desarrollar un sistema de clasificación de notificaciones que dé prioridad a aquellos eventos que cumplan con la definición exacta de ESAVI y que ameriten ser investigados.

Este tipo de vigilancia permite la identificación de eventos nuevos no identificados antes en ensayos clínicos y de señales potenciales. Además, es muy útil, sobre todo, para el monitoreo de potenciales errores programáticos cuando estos llegan a ser ESAVI. La desventaja es que esta vigilancia suele presentar sesgos, hay un subregistro de casos, las frecuencias no representan el comportamiento real y no sirve para evaluar hipótesis de asociación entre un ESAVI y la vacuna (27).

La vigilancia pasiva estimulada es un subtipo de vigilancia e implica la utilización de incentivos como reuniones periódicas de notificadores primarios (médicos, enfermeras y encargados de seguridad del paciente, entre otros) y la “notificación cero” o la notificación obligatoria periódica incluso si no hay casos detectados.

A continuación, se comparte el ejemplo de vigilancia pasiva de México.

Caso ejemplo de vigilancia pasiva

Desde el año 1991, México realiza el monitoreo de eventos adversos relacionados con vacunas mediante el sistema de vigilancia de eventos

temporalmente asociados a la vacunación (ETAV), que en el año 2014 evolucionó al sistema de vigilancia de ESAVI después de dos años de un trabajo intensivo de creación del primer manual nacional en el 2012 y de múltiples entrenamientos regionales. El sistema exige la notificación de ESAVI graves y ESAVI no graves, que se detectan cuando los afectados o sus padres consultan en las instituciones de salud por los síntomas o signos del evento. También pueden ser notificados directamente por los padres o cuidadores.

En primer lugar, se completa un formulario en papel, denominado ESAVI 1, en el que constan los datos básicos de quien notifica, del afectado y de su cuadro clínico. Luego, una vez realizada la investigación, se completa el formulario ESAVI 2, también en papel.

El informe se transfiere a varias instancias para su revisión hasta que se notifica al nivel nacional a la Dirección General de Epidemiología. Esta genera un archivo Excel con la información de los casos individuales, que se transfiere al PNI a cargo del Centro Nacional para la Salud de la Infancia y la Adolescencia (CeNSIA) y, de allí, al centro nacional de farmacovigilancia liderado por la autoridad regulatoria, la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) (28).

4.2.2 Vigilancia activa

La vigilancia activa consiste en la aplicación de estrategias de búsqueda sistemática de los eventos específicos en la comunidad o en las instituciones de salud mediante un protocolo con instrucciones detalladas, para responder preguntas sobre la frecuencia real de un evento y su asociación con la vacuna (29, 30). Por ejemplo, se pueden buscar los registros de determinado evento adverso y evaluar

de manera retrospectiva el momento de la vacunación para identificar casos sin notificar asociados a una vacuna.

Estas actividades requieren la asignación de personal y recursos adicionales. Aun así, la sensibilidad es mucho mayor y las frecuencias calculadas de aparición de los eventos son más cercanas a la realidad. Por el costo y el esfuerzo, las actividades de vigilancia activa se pueden realizar de manera periódica y dar prioridad a algunos eventos, regiones geográficas, grupos poblacionales o vacunas específicas (como las de más reciente introducción).

Existen técnicas nuevas de verificación de señales en tiempo real aplicadas a las bases de datos agregados y multicéntricas que aumentan la velocidad de respuesta a eventos en seguridad de las vacunas. Estas técnicas constituyen una herramienta para definir prioridades de investigación de situaciones de público conocimiento y suelen tener la influencia de presión mediática o política (29, 31). El análisis de datos regionales también permite la identificación de eventos adversos raros o muy raros, dado que se requiere una base poblacional muy grande para identificarlos.

Una estrategia adicional que se puede incluir en el modelo son los programas o estrategias de monitorización estructurada del riesgo que en algunos países se desarrollan como programas de manejo del riesgo o **programas de monitorización de datos clínicos**. Estos programas funcionan, básicamente, como mecanismos de monitorización activa de eventos adversos

que aumentan la probabilidad de detección y evaluación de reacciones adversas nuevas a las vacunas. También usan datos obtenidos de múltiples fuentes e instituciones y los vinculan con datos de uso de medicamentos y datos clínicos para probar la hipótesis de asociación entre las vacunas y los eventos adversos (29, 30).

Otro ejemplo son los estudios de monitoreo de eventos en cohortes. Se usan para monitorear los eventos adversos en pacientes que reciben un medicamento o un régimen de tratamiento particular. Se realiza un seguimiento prospectivo de una cohorte (grupo) definida de pacientes y se registran todos los eventos adversos que ocurren durante el tratamiento y durante un tiempo determinado después de su finalización. Los eventos adversos monitoreados en cohortes no necesariamente tienen una relación causal con el tratamiento, a diferencia de las reacciones adversas por medicamentos, por lo que se requerirá una evaluación de la causalidad (32).

La vigilancia centinela también tiene un lugar en las estrategias de vigilancia activa, cuando se realiza una búsqueda activa de casos de un ESAVI específico para medir su frecuencia con mayor precisión e implementar diseños observacionales que permitan la comparación entre personas vacunadas y no vacunadas en centros centinela. En el caso de vacunas nuevas, es posible planificar, en centros centinela, la monitorización de eventos que podrían estar asociados a la vacuna nueva o a eventos adversos de interés especial⁵ antes de la introducción de la vacuna y observar los cambios en la frecuencia una vez incorporada.

5 Los eventos adversos de interés especial (EVADIE) son eventos preespecificados, significativos desde el punto de vista médico, que pueden ser causados por una vacuna y que se deben monitorizar de forma estrecha y confirmar por estudios especiales adicionales. Para más información, véase Council for International Organizations of Medical Sciences. CIOMS guide to active vaccine safety surveillance [Internet]. Ginebra: OMS 2017. Disponible en <https://cioms.ch/publications/product/cioms-guide-to-active-vaccine-safety-surveillance/>.

A continuación, se muestran algunos ejemplos de escenarios en los que se podría considerar el desarrollo de actividades de vigilancia activa para la Región:

1. Seguridad de las vacunas en gestantes, es decir, de vacunas que se administran durante el embarazo o bien la introducción de vacunas nuevas diseñadas para embarazadas. De manera específica, son:
 - a) eventos adversos durante el embarazo por edad gestacional, y
 - b) consecuencias para el desarrollo fetal y para el recién nacido de la administración de vacunas durante el embarazo.
2. Riesgos relacionados con la administración de dosis excesivas de la vacuna.
3. Riesgos de las vacunas polivalentes.
4. Medición de la variación en el riesgo cuando se administran varias vacunas de manera simultánea.
5. Eventos adversos y aspectos relacionados con la seguridad en general de vacunas nuevas.
6. Grupos de edad, dosificaciones (p. ej., uso de dosis fraccionada para la vacuna contra la fiebre amarilla) o indicaciones no incluidas en las recomendaciones del fabricante.
7. Campañas de vacunación.

En estos casos, se recomienda que los países que hayan desarrollado sistemas de vigilancia pasiva que funcionen correctamente consideren desarrollar sistemas de vigilancia activa en estos tópicos (cuando sea relevante).

4.3 Estudios *ad hoc* para la seguridad de las vacunas

En los casos en los que el evento corresponda a una señal, puede ser necesario diseñar y realizar estudios epidemiológicos que permitan

realizar la prueba de las hipótesis formuladas por la vigilancia pasiva y activa.

Algunos de los diseños utilizados con más frecuencia son los estudios de casos y controles, estudios de cohortes y series de casos autocontrolados. Según la frecuencia del evento, se puede requerir la participación de varios centros hospitalarios, de varios países de una sola región o de varias regiones para obtener una muestra suficiente de eventos.

Es posible que, en el caso de vacunas nuevas, el fabricante se encuentre desarrollando ensayos clínicos posmercado y cuyos resultados preliminares se conozcan cuando se sospeche la presencia de eventos graves o de gran repercusión.

Dado que los eventos adversos más raros requieren datos de poblaciones muy grandes de individuos expuestos, las iniciativas mundiales sobre seguridad de las vacunas (10, 33) proponen un marco que garantice la colaboración entre instituciones y países para el intercambio de datos y los análisis conjuntos que permitan caracterizar y evaluar dichos eventos. El proceso de detección de señales depende principalmente de las notificaciones de la vigilancia pasiva que, agregadas, permiten la identificación de un número suficiente de eventos similares para describir su comportamiento y realizar una evaluación significativa desde el punto de vista estadístico. A largo plazo se espera estandarizar los datos colectados en múltiples países para caracterizar eventos poco frecuentes y acumular evidencia que facilite la toma de decisiones (34, 35).

Caso ejemplo de vigilancia activa y estudios ad hoc

Desde el año 1990, los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades

de Estados Unidos de América con una red de hospitales monitorean la incidencia de eventos adversos de interés relacionados con vacunas y desarrollan proyectos específicos de investigación basados en el análisis retrospectivo de datos a través de lo que se denomina el Enlace de Datos sobre la Seguridad de las Vacunas (VSD, por su sigla en inglés) (29). La red de instituciones incluida cubre una población de nueve millones de habitantes en dos extremos del país, que cuentan con registros clínicos y administrativos electrónicos. Los hospitales envían de manera periódica un conjunto de archivos estandarizados con datos individuales de personas vacunadas o, según la pregunta de investigación, de casos de enfermedades o alteraciones clínicas. Los archivos pueden incluir datos demográficos, la inclusión o no en el plan de salud, datos sobre el nacimiento, registros de vacunas administradas, datos clínicos de visitas por urgencias, consulta externa y hospitalización, entre otros.

Los datos se comparten y la red detecta señales en tiempo real con una metodología denominada análisis rápido de ciclos (RCA, por su sigla en inglés). Así, se identifican de manera temprana los problemas de seguridad de las vacunas administradas. Además, participa un equipo de investigadores vinculados al proyecto que formulan preguntas de investigación sobre la seguridad de las vacunas y proponen metodologías para el desarrollo de estudios epidemiológicos retrospectivos. Un ejemplo de este tipo de proyecto fue el monitoreo de la seguridad de la vacuna contra la influenza o gripe durante la epidemia del 2009 (29).

4.4 Modelo de vigilancia de eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o a la inmunización para la Región de las Américas

La vigilancia de ESAVI para la Región de las Américas considera un modelo de dos niveles, cada uno de ellos con objetivos y actividades definidas.

4.4.1 Modelo de vigilancia regional

El monitoreo de la seguridad de las vacunas no solo se beneficia de la realización de actividades de vigilancia en el nivel nacional, sino que se debe complementar con actividades integradas de vigilancia multinacional. Los propósitos de la vigilancia regional son los siguientes:

1. La identificación y el monitoreo del comportamiento de eventos adversos raros y muy raros mediante la agregación de varias bases de datos de notificaciones de caso individual.
2. La identificación de eventos nuevos potenciales no identificados antes (señales) por observación de patrones de aparición de los eventos en diferentes países.
3. El monitoreo de problemas en la calidad de las vacunas y la prevención temprana de daño mediante alertas regionales que permitan el intercambio de información entre países.
4. El fortalecimiento de la capacidad técnica en vigilancia de ESAVI y la mejora progresiva de la calidad de la información por el intercambio de experiencias y de capacidades entre países y entre estos y la OPS.
5. El desarrollo y realización de proyectos multicéntricos de investigación *ad hoc* para evaluar la asociación entre los eventos adversos y las vacunas.

6. La aplicación de técnicas de análisis de macrodatos y de ciencias de datos para generar información útil para la evaluación permanente de la seguridad de las vacunas y la planificación y gestión de los PNI y para el apoyo en la toma de decisiones en tiempo real.

Lo anterior solo se logra a través del compromiso de cada uno de los países con la calidad de las actividades de vigilancia. Una vigilancia regional de calidad exige que cada una de las fuentes de información sea de la más alta calidad, y esto depende de las actividades que se desarrollen desde el nivel local. Las recomendaciones incluidas en este manual pueden ayudar a optimizar dichas actividades.

El modelo de vigilancia regional se aplicará de manera progresiva, iniciando con el fortalecimiento de la vigilancia pasiva y la creación de una base de datos regional de notificaciones de casos individuales provenientes de dicha vigilancia. De manera paralela, y según las necesidades, se definirán redes institucionales que pueden servir como centinelas para la detección activa de casos y como red de hospitales de investigación para la aplicación de protocolos de evaluación de hipótesis de asociación (29).

Experiencias exitosas en la Región han mostrado la capacidad de algunos países para la aplicación de protocolos de vigilancia activa y la utilidad de las redes multicéntricas para generar evidencia que contribuya a la seguridad de las vacunas (36, 37). También se puede estudiar la experiencia e iniciativas similares a las redes de investigación para evaluar la efectividad de las vacunas contra la influenza o gripe (38, 39).

4.4.2 Modelo de vigilancia nacional

Antes de establecer la vigilancia, es necesario identificar los riesgos y prevenir los ESAVI por medio de la aplicación de todas las medidas sugeridas por el modelo de vacunación segura. La calidad de la vacuna y de la vacunación deben estar bajo control permanente y documentadas por la autoridad regulatoria y el PNI, respectivamente.

La farmacovigilancia debe, además, considerar la información contenida en los planes de gestión de riesgos, presentados por el fabricante a la ARN, y los informes periódicos de seguridad que se actualizan según la frecuencia acordada por la normativa nacional y contienen información internacional relevante sobre la incidencia de eventos adversos. Estos documentos ofrecen información de gran valor para prevenir, mitigar, comunicar y gestionar riesgos potenciales. Los elementos mencionados son algunos de los que revelan la necesidad imperiosa de coordinar las acciones entre el PNI y la ARN para garantizar un monitoreo efectivo de la seguridad de las vacunas.

Algunas actividades de preparación incluyen el conocimiento actualizado de las enfermedades y los signos, síntomas o hallazgos anormales de laboratorio reconocidos como eventos adversos potenciales. Se debe conocer su incidencia y prevalencia, los grupos más afectados y los factores determinantes adicionales como, por ejemplo, los ambientales. Es necesario conocer muy bien las coberturas de vacunación de la región afectada y de todo el país, así como la frecuencia previa de eventos adversos notificados.

Se debe contar con un plan de comunicación permanente en seguridad de las vacunas que incluya el plan de respuesta a crisis

por cualquier evento que ponga en riesgo la credibilidad del programa (40, 41). Las actividades de aplicación, comunicación permanente y monitoreo de los resultados y de riesgos de comunicación deben realizarse de manera paralela al curso de todas las actividades de la vigilancia del evento. Se debe hacer mucho hincapié en la preparación de la comunicación individual con la persona afectada y su familia, se debe ser transparente en la información otorgada y se debe informar el resultado de la investigación y del análisis de causalidad.

El centro de la respuesta y del sistema de vigilancia, deben ser las personas involucradas. Cuando ocurre el ESAVI, la detección la realiza el personal de salud que se encarga de atender la consulta de la persona afectada o sus familiares. Con mucha frecuencia se detecta en las primeras horas posteriores a la administración de la vacuna. En primer lugar, se debe prestar atención al estado de salud de la persona, y garantizar un diagnóstico preciso y un tratamiento efectivo, así como medidas de rehabilitación en caso de ser necesario. Se debe notificar el evento al sistema de vigilancia en salud pública disponible en el país lo más pronto posible, y garantizar que se incluye toda la información clínica y epidemiológica relevante y verificable.

Se debe iniciar la investigación, cuyo propósito es conocer de manera completa los hechos ocurridos, verificar el diagnóstico clínico, y conocer el contexto y los factores relacionados o contribuyentes a la aparición del evento. Una vez finalizada la investigación, se examinará toda la evidencia disponible y, con base en la metodología propuesta de análisis de causalidad, se establecerá la probabilidad de asociación del evento con la vacuna. En

segundo lugar, se espera entender el papel de los factores contribuyentes.

En el caso de que el ESAVI sea no grave y no esté asociado a un conglomerado de casos u ocurra en el contexto de una situación de bajo riesgo para la salud pública, se dejará registrado en el sistema de notificación, pero no será necesario extender el proceso de investigación, sino que solo se deberá verificar con la evidencia suficiente.

Por último, las conclusiones del análisis del evento proporcionan herramientas suficientes para identificar brechas en las barreras de seguridad de las vacunas o en el sistema que garantiza la vacunación segura. Corresponde, entonces, la formulación e implementación de medidas correctivas que reduzcan la probabilidad de recurrencia del evento y conduzcan al mejoramiento de la seguridad del programa de inmunización y de la vigilancia de ESAVI. También se debe evaluar el proceso de vigilancia y la retroalimentación correspondiente.

El modelo de funcionamiento de la vigilancia de ESAVI varía según la disponibilidad de recursos y herramientas, de las capacidades técnicas del país y de la estructura administrativa y responsabilidades legales de las instituciones. Además, es muy importante la coordinación interinstitucional y entre sistemas de vigilancia que tenga el país, como la vigilancia epidemiológica de enfermedades inmunoprevenibles y la farmacovigilancia.

Los niveles locales de salud pública se encargan de las actividades extramuros necesarias para el seguimiento y para recoger información de la comunidad. También se aseguran de informar y apoyar la coordinación de la respuesta con los niveles subnacional y nacional (figura 4).

FIGURA 4. Ciclo de la vigilancia de eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización



Fuente: adaptado de Organización Mundial de la Salud. Global Manual on Surveillance of Adverse Events Following Immunization, 2016 update. Ginebra: OMS; 2014. Disponible en <https://apps.who.int/iris/handle/10665/206144>.

En este nivel, es necesario involucrar de manera activa a profesionales con experiencia en farmacovigilancia para apoyar la observación de los factores específicos de la vacuna y para gestionar la información de trazabilidad disponible en la autoridad regulatoria, o dirigir las actividades de análisis del producto en los casos que corresponda. El PNI, la institución encargada de la vigilancia epidemiológica (p, ej., institutos nacionales de salud u oficinas de epidemiología de los ministerios de salud) y la ARN deben tener acceso a la información del caso lo antes posible para realizar sus actividades de gestión coordinada desde el nivel subnacional y nacional.

Las autoridades subnacionales y nacionales deberán evaluar la calidad de la notificación, de la investigación, de los análisis de causalidad y las conclusiones, además de identificar riesgos poblacionales mayores, patrones anormales de aparición de los eventos y otro tipo de señales.

Cuando se identifiquen eventos que constituyan una emergencia para la salud pública local y nacional, se deberá planificar la respuesta conjunta con asignación de actividades coherentes con las funciones determinadas en la reglamentación local y según la experiencia y la capacidad técnica.

Según corresponda, será necesario coordinar las actividades de los sistemas de vigilancia en salud pública, ya sea los sistemas de notificación obligatoria de enfermedades de interés para la salud pública o los sistemas de vigilancia de productos de uso en seres humanos.

El comité nacional de vacunación segura, coordinado por el PNI y por la ARN, deberá realizar un análisis periódico interinstitucional

de la situación de seguridad de las vacunas y de la vacunación al nivel nacional.

En caso de requerir cooperación técnica de la OPS, se deberán seguir los procedimientos operativos definidos y publicados por la Organización.

Como estrategia regional, y con el objetivo de detectar señales de seguridad de las vacunas distribuidas en las Américas, se recomienda a los países la notificación periódica de los datos de ESAVI según las recomendaciones de la OPS después de la publicación del presente manual.

4.5 Principios de la vigilancia de eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o a la inmunización

Los principios de la vigilancia de ESAVI guiarán las acciones de todos los actores involucrados y servirán para orientarlos en situaciones en las que haya incertidumbre o no haya recomendaciones específicas acerca de cómo proceder.

4.5.1 Humanización de la vigilancia

La prioridad de la vigilancia de ESAVI debe ser la persona afectada. Las actividades desarrolladas deben garantizar la salud de las personas y sus familias y la seguridad de la población. Cada país debe, de manera autónoma, establecer los mecanismos para garantizar la atención de las personas afectadas por un ESAVI.

4.5.2 Enfoque en la finalidad

La finalidad de las actividades del sistema de notificación de ESAVI no es identificar a los culpables de las fallas del programa, sino detectar riesgos relacionados con las vacunas o con las prácticas de vacunación. Las actividades del sistema de vigilancia de ESAVI deben enfocarse en la detección de factores que pongan en riesgo la seguridad de las vacunas

o del proceso de vacunación. El sistema de vigilancia de ESAVI no debe usarse con un enfoque punitivo.

4.5.3 Calidad de la información

Para alcanzar su objetivo, es necesario que la información provista en las notificaciones sea oportuna y de alta calidad en términos de completitud y validez.

4.5.4 Confidencialidad

Como cualquier sistema de vigilancia que recoja datos de identificación personal y sobre la situación de salud de las personas, se deben tomar medidas que permitan garantizar la seguridad de dicha información. La preservación de la confidencialidad de los datos debe ser una prioridad desde el momento en que se recopilan.

4.5.5 Enfoque sistémico

La aparición de ESAVI, sobre todo los relacionados con errores programáticos, suelen deberse a desviaciones o problemas que tienen su origen en fallas en el sistema de atención en salud, con un nivel alto de complejidad en el que interactúan varios factores de manera simultánea. Para lograr la seguridad de las vacunas, es necesario que el abordaje de los eventos tenga un enfoque que observe el sistema de seguridad en su conjunto y no busque identificar una causa única.

4.5.6 Coordinación interprogramática e interinstitucional

El PNI, la ARN, las direcciones y oficinas nacionales de vigilancia epidemiológica y las instituciones que designe la autoridad nacional de salud del país deberán cooperar de manera organizada en la vigilancia de ESAVI. Se deben asignar roles y responsabilidades claras a cada institución, que garantizará la coordinación de

su jurisdicción en los niveles subnacionales y locales.

4.5.7 Comunicación social del riesgo óptima

Para que cualquier sistema de vigilancia tenga éxito, es necesario comunicar a la población los riesgos de manera oportuna, retroalimentar a los actores que notifican y aclarar las dudas que puedan surgir y que pongan en riesgo la confianza en la vacunación. Todas las instituciones encargadas de la vigilancia de ESAVI deben contar con personal, recursos físicos y tiempo para dedicar a la comunicación del riesgo y definir, de manera permanente, qué debe ser comunicado, a quién, cuándo y por qué. Además, tiene prioridad la comunicación a los afectados por los ESAVI de los resultados de la investigación y el análisis de los eventos que sean relevantes para su atención en salud.

4.6 Consideraciones especiales para la vigilancia de eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o a la inmunización en embarazadas

En todo el mundo, hay una creciente necesidad de generar datos sobre la seguridad del uso de vacunas en el embarazo (42), sea de las vacunas existentes y recomendadas para todas las embarazadas (p. ej., vacuna contra la influenza o gripe y la Td o DTP) o de las que están en desarrollo, como la vacuna contra el virus respiratorio sincicial o contra el estreptococo del grupo B, ambas diseñadas para ser administradas específicamente a embarazadas.

Se considera que el mecanismo más eficaz para garantizar inmunidad en el recién nacido y durante varios meses posteriores al nacimiento es el paso de anticuerpos generados por la respuesta inmunitaria a las vacunas administrada a la embarazada (43).

Esto justifica la indicación de otras vacunas durante el embarazo. Ampliar con seguridad las recomendaciones de uso de vacunas durante el embarazo exige disponer de sistemas de vigilancia pasiva y de sistemas de vigilancia activa especial.

Las principales vacunas con las que se tiene experiencia de uso durante el embarazo son la vacuna inactivada contra la influenza o gripe, el toxoide tetánico, la DTP, las vacunas contra las hepatitis A y B, la vacuna conjugada contra meningococo y la vacuna contra el neumococo (22). Se ha informado acerca de otras vacunas en ensayos clínicos y en situaciones especiales como epidemias o casos de emergencia, como la vacuna contra la fiebre amarilla (44).

Se recomienda que todos los países incorporen, en sus sistemas de vigilancia pasiva, variables que permitan recoger información del estado de embarazo o la posibilidad de embarazo en la persona vacunada, además del registro del desenlace de dicho embarazo tanto para la madre como para el feto o el recién nacido. Es necesario trabajar en la incorporación de criterios claros, incluirlos en las definiciones de eventos adversos y comprobar que se ajusten a las capacidades de cada sistema de salud (p. ej., los criterios paraclínicos de edad gestacional exigen la realización de una ecografía durante el embarazo a edades coherentes con la capacidad de los servicios de salud del país, entre otros exámenes). Durante los últimos dos años, la colaboración Brighton⁶ incluyó definiciones de ESAVI asociadas con alteraciones clínicas que afectan a la embarazada, al feto y al recién nacido (45, 46).

Se debe prever la implementación de sistemas de vigilancia activa dirigidos a la detección de eventos adversos en la embarazada y en el recién nacido, que incluyan la vigilancia de la aplicación de dosis de vacunas en embarazos inadvertidos (42, 44).

Una fuente de información que puede ser relevante para este tipo de sistemas son los sistemas de vigilancia de anomalías congénitas que muchos países de la Región han implementado. A partir de estos sistemas, y junto con los sistemas de información de los programas de inmunización, se pueden formular protocolos de investigación y de vigilancia activa que permitan evaluar alguna asociación entre la vacuna y una anomalía congénita específica que se quiera estudiar.

Dos capacidades especiales se deben desarrollar: i) la capacidad para la detección y clasificación de los ESAVI durante el embarazo conocido y en el embarazo inadvertido, y ii) la evaluación de causalidad de estos eventos durante la gestación y en el recién nacido. Los comités nacionales de vacunación segura deben adquirir capacidad y experiencia en la evaluación de anomalías congénitas y complicaciones relacionadas con el embarazo (44).

De la misma manera que ocurre en otros enfoques de farmacovigilancia, la confirmación de asociación causal entre un evento y una vacuna requerirá de estudios destinados a tal fin.

Si se desea extender la experiencia en la vigilancia de la seguridad de las vacunas en embarazadas, se puede consultar los

6 La colaboración Brighton es un programa del Grupo de Trabajo para la Salud Mundial. Para más información, véase el siguiente enlace: <https://brightoncollaboration.us/>.

documentos generados por el proyecto GAIA (Global Alignment of Immunization Safety Assessment in Pregnancy) liderado por la OMS.

4.6.1 Plataforma para la vigilancia activa de ESAVI en mujeres embarazadas

La OPS, en colaboración con el Centro Latinoamericano de Perinatología, Salud de la Mujer y Reproductiva (CLAP), ha iniciado un proyecto con el objetivo de establecer una plataforma en América Latina para la vigilancia activa de ESAVI de vacunas administradas a mujeres embarazadas a partir de los datos recolectados con el sistema de información perinatal (SIP).

Este sistema informático de acceso gratuito incluye información poblacional y clínica individual de mujeres embarazadas y sus recién nacidos atendidos en centros hospitalarios y maternidades de varios países de América Latina. Además, desde hace unos años, recoge datos sobre las vacunas

que las mujeres han recibido antes, durante y después del embarazo. En la actualidad, varios hospitales y maternidades de países como Brasil, Colombia, Estado Plurinacional de Bolivia, Guatemala, Honduras, Nicaragua, República Dominicana, Paraguay y Perú utilizan el SIP y contribuyen con sus datos a la plataforma multicéntrica.

El proyecto pretende también armonizar los eventos clínicos maternos y neonatales detectados con las definiciones propuestas por GAIA. La compilación y el análisis de datos multicéntricos pueden ayudar a identificar ESAVI poco frecuentes. El fortalecimiento de esta plataforma y de la calidad de los datos recogidos por cada país será especialmente importante para la vigilancia activa de ESAVI en el momento de introducir futuras vacunas para mujeres embarazadas, como las vacunas contra el virus sincicial respiratorio y contra el estreptococo del grupo B.

Recomendaciones para la vigilancia de eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización en los países

El sistema de vigilancia de ESAVI debe estar inmerso en un sistema nacional de seguridad de las vacunas que desarrolle todos los componentes descritos en el capítulo 2. Todas las actividades de vigilancia de ESAVI deben coordinarse con las actividades de los componentes de seguridad de las vacunas.

5.1 Pasos para implementar el sistema de vigilancia de eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización

1. Revisar el marco regulatorio del país e identificar las disposiciones normativas que justificarían la vigilancia de ESAVI y todas las actividades de vacunación segura. Si se detectan vacíos normativos, formular un plan de actualización o desarrollo regulatorio con tiempos bien definidos y recursos asignados para ese propósito.
2. Definir roles y responsabilidades de los actores involucrados en la vigilancia de ESAVI, en particular del PAI, la ARN y los organismos de epidemiología, según el funcionamiento en el país. En aquellos países con centro nacional de farmacovigilancia, se deben determinar sus responsabilidades. Se deben decidir, según la disponibilidad de recursos y el marco regulatorio del país, las capacidades de cada institución y de los sistemas de información utilizados hasta el momento.
3. Desarrollar un manual nacional con objetivos claros, en el que se identifiquen estrategias, actividades y disponibilidad de recursos, y adaptar las recomendaciones del presente manual regional al contexto del país. En el manual se debe incluir la definición de caso y una lista de ejemplos de eventos adversos de notificación obligatoria,

- los procedimientos de investigación, la evaluación de causalidad y los formularios de notificación. Un grupo de expertos en seguridad de las vacunas debe revisar y evaluar la consistencia técnica y la pertinencia del protocolo a las condiciones locales. Debe asegurarse que se cuenta con los procedimientos operativos necesarios.
4. Definir un plan de desarrollo de sistemas de información para la seguridad de las vacunas junto con todas las instituciones involucradas, y considerar las tecnologías de información necesarias y los recursos humanos, físicos, económicos y la manera de gestionar esos recursos. Establecer el flujo de notificaciones e informaciones, los procedimientos de análisis, la toma de decisiones y la comunicación.
 5. Crear los términos de referencia del comité nacional de vacunación segura que tenga la responsabilidad de revisar los casos de ESAVI de gran repercusión para el país o el programa nacional de inmunización. Se deben conformar comités *ad hoc* para la revisión de dichos casos, en los que se invite a expertos en áreas relevantes que no estén representadas en el comité nacional. Este comité podría constituirse como un subcomité del Comité Asesor de Prácticas de Inmunización (CAPI). Cuando el país no tenga la capacidad técnica disponible, se puede recurrir a un comité de apoyo y cooperación técnica de la OPS. En el nivel subnacional, según las capacidades y los recursos disponibles, se pueden crear comités que revisen los casos de estas jurisdicciones. Dichos comités deberán notificar al comité nacional los resultados de sus análisis.
 6. Se debe garantizar que en los términos de referencia del comité nacional de vacunación segura consten las funciones específicas y relacionadas con las actividades en seguridad de las vacunas.
 7. Incluir en el sistema de vigilancia una unidad de apoyo en comunicaciones y de gestión de crisis.
 8. Desarrollar una estrategia de capacitación del personal involucrado en la vigilancia de ESAVI que incluya la identificación y notificación de eventos adversos, la investigación y el análisis en todos los niveles. También debe incluir la capacitación en administración segura y toma de medidas para la atención médica de los pacientes que presentan los eventos.
 9. Desarrollar un plan de implementación que incluya estrategias de comunicación nacional de la disponibilidad del sistema de notificación.

5.2 Función de las instituciones involucradas en la vigilancia de los eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o a la inmunización

A continuación, se mencionan las funciones de las instituciones que participan en la vigilancia de los ESAVI. Cada institución y cada instancia tiene capacidades que son complementarias y que pueden sumar a la calidad del proceso de vigilancia. La interacción debe consistir no solo en el intercambio de información, sino también en la coordinación de funciones en fases relevantes del proceso como, por ejemplo, las expectativas en torno a la interacción entre el PNI y la ARN durante una investigación o durante el análisis de causalidad de un caso. En cada apartado, se dan recomendaciones sobre cómo podrían coordinarse dichas interacciones.

5.2.1 Organización Mundial de la Salud

En el año 2012, la OMS lanzó la Iniciativa Mundial sobre la Seguridad de las Vacunas (GVSI, por sus siglas en inglés) como



estrategia para establecer la ruta definida por el *Plan de acción mundial sobre vacunas* formulado en el 2010. En la iniciativa se definen varias de las funciones de la OMS sobre la seguridad de las vacunas (33):

1. Liderar la promoción de las actividades que permitan garantizar la seguridad de las vacunas en el mundo para continuar disfrutando de los beneficios de esta intervención en salud pública.
2. Vincular actores y crear asociaciones en las que se requiera desarrollar una agenda mundial de seguridad de las vacunas.
3. Proveer soporte técnico a las regiones de cada país en temas de seguridad de las vacunas, incluidas técnicas y tecnologías en vigilancia de ESAVI.
4. Actuar como secretaría del Comité Consultivo Mundial sobre Seguridad de las

Vacunas (GACVS por su sigla en inglés) y apoyar todas sus actividades.

5. Evaluar y emitir conceptos técnicos sobre la causalidad de eventos adversos y su asociación con cualquier vacuna.
6. Desarrollar herramientas y métodos armonizados en el ámbito internacional para la farmacovigilancia de vacunas.
7. Desarrollar sistemas de interacción apropiada entre gobiernos nacionales, autoridades multilaterales y fabricantes en los niveles internacional, nacional y regional.

5.2.2 Organización Panamericana de la Salud

1. Desarrollar y sostener un sistema regional de vigilancia de ESAVI para alcanzar las metas regionales del *Plan de acción sobre inmunización*, los objetivos planteados por la GVSÍ y

- monitorear la seguridad de las vacunas distribuidas en la Región.
2. Establecer un sistema de información con datos de notificaciones de casos individuales de ESAVI proveniente de todos los países que permita describir el comportamiento de la seguridad de las vacunas de la Región y detectar señales relevantes para la toma de decisiones en el nivel regional y nacional.
 3. Servir como referente técnico a nivel regional para los asuntos relacionados con la seguridad de las vacunas para los comités nacionales encargados de estas actividades.
 4. Introducir temas relacionados con la seguridad de las vacunas en los comités técnicos y en los grupos de expertos existentes en la Región.
 5. Promover de manera permanente el trabajo integrado entre los PNI, las direcciones de vigilancia epidemiológica y las ARN para el monitoreo de la seguridad de las vacunas.
 6. Participar en el proceso de investigación de ESAVI que se sospeche o hayan sido clasificados como eventos relacionados con desviaciones de calidad de vacunas adquiridas por el Fondo Rotatorio de la OPS.
 7. Monitorizar el estado de la aceptación de la vacunación por parte de las comunidades y proponer estrategias conjuntas para evitar el rechazo o resolver las barreras para la vacunación.
 8. Conformar un grupo de trabajo para la vigilancia regional de ESAVI.
 9. Promover las investigaciones multicéntricas, incluida la posibilidad de establecer redes multinacionales de vigilancia activa para determinadas vacunas (por ejemplo, en casos de introducción de vacunas nuevas en el

contexto de emergencias en salud pública, como la causada por la COVID-19) o usos especiales (por ejemplo, vacunas para mujeres embarazadas) para detectar eventos adversos poco frecuentes.

5.2.3 Fondo Rotatorio de la OPS para la Compra de Vacunas

1. Integrar a sus actividades la información proveniente de la vigilancia de ESAVI en la Región para la toma de decisiones sobre la compra y distribución de productos biológicos.
2. Interactuar con el grupo de trabajo para la vigilancia regional de ESAVI y con las autoridades nacionales encargadas de la seguridad de las vacunas, para gestionar las reclamaciones de calidad de producto y proveer información necesaria de las vacunas que distribuye, y que contribuya a la clasificación de algún ESAVI y a la toma de medidas para minimizar el impacto en las personas en situaciones de riesgo.
3. Adquirir vacunas de alta calidad que cumplan con las normas de calidad establecidas en sus procedimientos operativos.

5.2.4 Programa Nacional de Inmunización

1. Conocer toda la cadena de suministro de vacunas y todas las actividades de aplicación de estas para garantizar su seguridad y proponer, junto con la ARN, medidas de mejora permanente.
2. Desarrollar, junto con la ARN, el plan de interoperabilidad de sistemas de información relacionados con la seguridad de las vacunas.
3. Conocer de forma temprana las notificaciones de eventos graves y de los conglomerados para apoyar las intervenciones sugeridas por el comité

- nacional de vacunación segura que sean de su competencia.
4. Planificar, en colaboración con las ARN, las actividades de evaluación periódica de la aplicación de todas las actividades de vigilancia de ESAVI para corregir y perfeccionar su desempeño.
 5. También junto con las ARN, orientar las políticas nacionales necesarias para garantizar la seguridad de las vacunas y, en particular, el desarrollo de la reglamentación de la notificación de eventos adversos.
 6. Proveer recomendaciones técnicas sobre las prácticas que garantizan la administración segura de vacunas.
 7. Realizar, junto con la ARN, análisis periódicos descriptivos de los ESAVI notificados y aplicar técnicas de detección de señales para la identificación temprana de eventos de riesgo en salud pública.
 8. Realizar los análisis de calidad de los datos que sean relevantes.
 9. Convocar a los comités de expertos necesarios para apoyar el análisis de causalidad de los eventos adversos relevantes en el nivel nacional.
 10. Comunicar de manera efectiva, junto con la ARN, los resultados finales de la investigación de los ESAVI graves a la comunidad, trabajadores de la salud, sociedades científicas y otros actores y colaboradores importantes de la vacunación en el país.
 11. Desarrollar un plan continuo de comunicación para la promoción de la vacunación que incluya el uso de redes sociales y la prevención y mitigación de rumores y conflictos relacionados con la seguridad de las vacunas. El plan debe incluir la comunicación en crisis.
 12. Coordinar con la ARN la notificación de los ESAVI y las señales en seguridad de

las vacunas a la OPS por los medios antes definidos y con la periodicidad establecida.

13. En los casos de emergencias en salud pública que requieran la introducción de una vacuna nueva, los programas deben definir, junto con las autoridades gubernamentales relacionadas con el uso de vacunas, un plan de monitoreo del balance entre el riesgo y el beneficio que permita la evaluación continua del uso de la vacuna, su seguridad y su efectividad.

5.2.5 Autoridades regulatorias nacionales

Desde el nivel nacional, la autoridad regulatoria debe:

1. Autorizar el uso de vacunas por el Ministerio de Salud.
2. Definir los marcos normativos y operacionales, los tiempos para la autorización de las vacunas y la vigilancia posautorización de vacunas en el contexto nacional, destinados tanto al sector público como al privado. Además, debe cumplir con otras funciones recomendadas por la OMS (véase el apartado 5.2.1).
3. Evaluar los planes de gestión de riesgo de productos presentados por los fabricantes durante los procesos de autorización y los informes periódicos de seguridad. En base a estos insumos, coordinar con el PAI y las instancias que se estimen necesarias, las estrategias para la gestión de potenciales riesgos asociados a las vacunas.
4. Participar de manera activa en los comités nacionales de vacunación segura y comprometerse a diseñar y aplicar las actividades necesarias para mejorar el sistema.
5. En coordinación con el PNI, capacitar a todo el personal encargado de la vigilancia sanitaria sobre el sistema de notificación de ESAVI y el apoyo técnico a cualquier

- usuario que desee realizar alguna notificación.
6. Aportar todos los datos de seguridad de las vacunas involucradas en las notificaciones de ESAVI y los datos de liberación de lotes en los casos que sea necesario.
 7. Conducir investigaciones conjuntas relacionadas con actividades de vigilancia y control del mercado, entre ellas: lo relativo a desviaciones de la cadena de frío en establecimientos a nivel nacional, desviaciones de la calidad, la seguridad y la eficacia de productos, evaluación de notificaciones y asociaciones causales, entre otros.
 8. Apoyar la colecta de muestras vacunales durante la investigación de ESAVI y realizar las pruebas necesarias para determinar el nivel de atribución del evento a la vacuna, cuando sea de su competencia según la normatividad nacional.
 9. Colaborar con el PAI en el análisis de los datos nacionales, el proceso de detección de señales y en todas aquellas funciones definidas para el desarrollo coordinado entre el PAI y la ARN.
 10. Notificar los ESAVI al Centro de Monitoreo de Uppsala, centro colaborador de OMS, según la normativa.
2. Garantizar el desarrollo de las actividades de vigilancia intensificada y priorizada de ESAVI en las campañas de vacunación.
 3. Observar el cumplimiento de la notificación de ESAVI por parte de todas las instituciones y profesionales de salud que atiendan personas vacunadas. Verificar, además, la calidad de las notificaciones.
 4. Analizar los datos locales de vigilancia de ESAVI y caracterizar el estado de la seguridad de las vacunas de su nivel geográfico.
 5. Aportar datos locales adicionales que se consideren necesarios para realizar el análisis de los ESAVI de su nivel geográfico cuando los requiera el nivel nacional.
 6. Si se decide aplicar el sistema de información con un modelo escalonado (con transferencia de las notificaciones a varios niveles antes de llegar al nivel central), el nivel subnacional debe notificar todos los eventos al nivel nacional de manera oportuna.
 7. Cuando se requiera realizar una investigación independiente de los ESAVI, el nivel subnacional debe ser capaz de desplegar la investigación de los eventos. En caso contrario, se debe facilitar la intervención del nivel nacional para desarrollar esta tarea.
 8. Desarrollar actividades de capacitación para las instituciones y los profesionales de salud sobre el proceso de vigilancia de ESAVI.

A continuación, se describen las funciones que se pueden aplicar en un modelo de gestión descentralizado como el que aquí se describe, cuya puesta en práctica dependerá de la organización nacional.

5.2.6 Niveles subnacionales

1. Supervisar de manera estrecha a las instituciones de salud sobre el cumplimiento de las actividades de vigilancia de ESAVI.

5.2.7 Instituciones de salud

1. Desarrollar un plan de implementación de vigilancia de ESAVI que incluya actividades de capacitación del personal de salud.
2. Diseñar actividades de estímulo de la identificación y notificación de ESAVI para los trabajadores de la salud.

3. Disponer de las herramientas necesarias para la notificación de los ESAVI.
4. Designar recursos (tiempo y personal) específicos para el desarrollo de las actividades de vigilancia de ESAVI, que incluyen la recepción de la notificación, la investigación, el análisis y la comunicación de la notificación al nivel regional o nacional.
5. Realizar la atención integral de las personas afectadas por los ESAVI. Garantizar la prestación completa del servicio médico.
6. Trabajar junto con el nivel regional en la aplicación de las acciones correctivas sugeridas por el nivel nacional y evaluar los resultados de dichas actividades.

5.2.8 Comité nacional de vacunación segura

El objetivo de la revisión de casos por el comité nacional de vacunación segura es la asistencia técnica que sirva para la toma de decisiones sobre la clasificación final de eventos relevantes y sugiera las medidas correctivas para aplicar.

Los casos que se remitirán al comité de expertos serán, principalmente, los siguientes:

1. Casos clasificados como graves con cualquier vacuna en los que haya incertidumbre de su causalidad.
2. Casos relacionados con vacunas nuevas o que hayan ocurrido en determinadas poblaciones como niños, niñas, adolescentes y mujeres embarazadas.
3. Casos que tengan el potencial para causar crisis en los medios de comunicación o que ya la hayan desencadenado.
4. Conglomerados de casos, cualquier sea su gravedad.
5. Casos en los que se dude sobre la necesidad de retirar un lote de la vacuna del mercado o de suspender el uso de una vacuna.
6. Casos relacionados con la detección de señales en cualquier nivel geográfico.

Funciones específicas del comité nacional de vacunación segura

Se recomienda que el comité nacional de vacunación segura cumpla con las siguientes actividades relacionadas con la seguridad de las vacunas:

1. Revisar la estructura y aplicación del sistema nacional de seguridad de las vacunas.
2. Verificar la gestión del riesgo de todo el PNI y de las campañas de vacunación masiva.
3. Analizar los eventos adversos notificados, incluida la revisión de los datos de investigación, el análisis de causalidad mediante el uso de las herramientas incluidas en este manual, la identificación de factores contribuyentes y la definición de medidas correctivas en todos los niveles.
4. Deliberar, junto con la ARN, sobre la decisión de retirar un lote de vacunas o suspender de manera transitoria la administración de la vacuna, cuando sea pertinente.
5. Revisar de forma periódica las actualizaciones de los manuales de administración segura y de todas las publicaciones nacionales sobre seguridad de las vacunas.
6. Definir la mesa de comunicaciones y, junto con ella, recomendar estrategias y mensajes, y designar voceros para la prevención y la atención de crisis.
7. Realizar abogacía de las políticas o normas sugeridas por el programa nacional y por el mismo comité para la mejora o la garantía de la seguridad de las vacunas en el país.

8. Revisar los datos de evaluación del sistema de vigilancia de ESAVI, dar un concepto sobre la calidad de dicho sistema y formular hipótesis.

Elementos de gobernanza del comité nacional de vacunación segura

Este tema es muy sensible, por lo que es necesario mantener las reglas claras definidas en los estatutos o en la norma nacional que haya constituido el comité nacional de vacunación segura. Se deben incluir los criterios de selección de los expertos participantes, los mecanismos de selección, la declaración de conflicto de intereses y el proceso de toma de decisiones.

El comité nacional de vacunación segura es un comité técnico y debe tener carácter independiente. Debe garantizarse la independencia política, económica, ideológica y comercial. El área de experticia depende del tipo de eventos a discutir y de las necesidades de la discusión en seguridad de las vacunas. Se puede considerar la inclusión de especialistas en pediatría, neurología, medicina general,

medicina forense, patología, inmunología, microbiología, infectología, epidemiología, psiquiatría y toxicología, entre otras.

Antes de su inclusión en el comité, todos los expertos deben completar el formulario de declaración de conflicto de intereses. El comité nacional de vacunación segura tiene la atribución de aceptar o no la participación de un experto con conflicto de intereses.

A las sesiones del comité podrán asistir miembros de la industria farmacéutica o de la sociedad civil cuando el mismo comité lo considere conveniente y pertinente. Los participantes tendrán voz, pero no voto.

Los términos o estatutos de funcionamiento del comité deben constar por escrito y se los debe revisar todos los años, haciendo hincapié en que la revisión y evaluación de las situaciones relacionadas con la seguridad de las vacunas debe realizarse con el más alto nivel de transparencia, imparcialidad y objetividad.

Detección y notificación de eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o a la inmunización

En este capítulo se describen conceptos, actividades y recomendaciones para la detección y notificación correctas de ESAVI. A continuación, se destacan los puntos clave para su implementación y las recomendaciones de coordinación entre las instituciones involucradas.

PUNTOS CLAVE PARA LA IMPLEMENTACIÓN DE ACTIVIDADES Y RECOMENDACIONES	RECOMENDACIONES DE COORDINACIÓN INTERINSTITUCIONAL
<ol style="list-style-type: none"> 1. Los ESAVI graves se deben notificar lo más pronto posible dentro de las primeras 48 horas, como máximo, después de su detección. 2. Los ESAVI no graves se deben notificar en los primeros siete días posteriores a la detección. 3. Todos los formularios de notificación, graves y no graves, tendrán al menos las variables clave sugeridas para cada uno de ellos. 4. Los instrumentos de obtención de información deben estar diseñados para reducir al mínimo la posibilidad de errores en el registro de los datos. 5. Dada la limitación de recursos para la vigilancia de ESAVI en algunos contextos, es decisión del país la notificación de los ESAVI no graves. Sin embargo, se debe entender que la monitorización de estos eventos permite la identificación temprana de problemas relacionados con la calidad de la vacuna y con errores programáticos. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. El PNI, la ARN y la dirección de epidemiología deben manejar la misma definición de eventos a notificar y coordinar los mecanismos de gestión de todos los eventos. Se debe minimizar la carga de trabajo asociada con la notificación. 2. Se recomienda desarrollar un formulario único a nivel nacional para las notificaciones de ESAVI (véase un modelo de ficha de notificación en el siguiente enlace https://doi.org/10.37774/9789275323861). 3. Según el mecanismo de notificación, se debe coordinar la transferencia segura de la información sobre los ESAVI en el país.

6.1 Evento supuestamente atribuible a la vacunación o inmunización

Cualquier situación de salud⁷ (signo, síntoma, hallazgo anormal de laboratorio o enfermedad) desfavorable, no intencionado, que ocurra luego de la vacunación o inmunización y que no necesariamente tiene una relación causal con el proceso de vacunación o con la vacuna.

6.1.1 ESAVI grave

Es el ESAVI que cumple con cualquiera de las siguientes condiciones:

1. Causa la muerte del individuo vacunado.
2. Pone en peligro inminente la vida del individuo vacunado.
3. Obliga a la hospitalización o prolongación de la estancia.
4. Es causa de discapacidad o incapacidad persistente o significativa.
5. Se sospecha que causó una anomalía congénita o muerte fetal.
6. Se sospecha que causó un aborto.

6.1.2 ESAVI no grave

Es cualquier ESAVI que no pone en riesgo la vida de la persona vacunada (o del embrión, del feto o del recién nacido en el caso de que la persona vacunada haya sido una embarazada), que desaparece sin tratamiento o con tratamiento sintomático, que no obliga a hospitalizar a la persona afectada y que no ocasiona discapacidad ni trastornos en el largo plazo.

6.2 Detección de eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización

En un sistema de vigilancia pasiva, los ESAVI pueden ser identificados por la persona vacunada o sus familiares y por el personal de salud. En general, se debe sospechar que cualquier alteración de la salud de una persona vacunada en los primeros 30 días⁸ posteriores a su administración puede ser consecuencia de la administración de la vacuna; sin embargo, la aparición de un evento después de los 30 días no excluye la asociación con la vacuna. Es necesario evaluar el perfil de seguridad de la vacuna y los datos históricos del ESAVI en cuestión en la región geográfica, para excluir una asociación potencial. El ESAVI se debe notificar si, después de analizar la situación clínica de la persona vacunada, se mantiene la sospecha de la relación de la vacuna con los hallazgos clínicos.

6.3 Notificación de eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización

La notificación de los ESAVI graves al sistema de vigilancia es obligatoria. Las notificaciones deben contener, como mínimo, las variables clave indicadas en la ficha de notificación⁹. En el caso de los ESAVI graves, la notificación incluirá una descripción acabada derivada de un proceso de investigación completo.

La monitorización de los ESAVI no graves tiene el objetivo de observar su frecuencia y los patrones de distribución para compararlos con las frecuencias y patrones previstos.

7 Durante el embarazo, la alteración de la salud puede ser de la embarazada o del feto.

8 Es necesario aclarar que el período de riesgo varía según el evento adverso y de la vacuna en cuestión. Para conocer el período de riesgo real, véanse las hojas informativas de seguridad de las vacunas publicadas por la Organización Mundial de la Salud en el siguiente enlace: <https://www.who.int/teams/regulation-prequalification/regulation-and-safety/pharmacovigilance/health-professionals-info/reaction-rates-information-sheets>.

9 La ficha de notificación se encuentra disponible en el siguiente enlace: <https://doi.org/10.37774/9789275323861>.

Las desviaciones en la incidencia de estos ESAVI pueden estar relacionadas con errores programáticos sistemáticos o con problemas en la calidad de la vacuna.

La notificación de los ESAVI no graves dependerá de la capacidad y los recursos disponibles del país. Se recomienda notificar solo los ESAVI no graves que obligan a la persona o su familia a consultar a los servicios de salud. No se recomienda aplicar estrategias de búsqueda activa de estos casos, excepto en situaciones específicas en las que se sospeche que hay conglomerados no previstos de casos o en el contexto de investigaciones específicas de un tipo de evento nuevo o un evento grave no explicado.

Las notificaciones iniciales pueden no tener información completa, por lo

que los sistemas deben adaptarse para permitir el acceso en múltiples ocasiones al mismo registro. La descripción clínica del caso debe realizarse en las palabras de quien notifica. El diagnóstico y la clasificación del evento deben ser muy precisos, por lo que, en la medida de lo posible, se deben usar definiciones estandarizadas de caso con algún nivel de validación. Para lo anterior, se pueden usar definiciones clínicas de caso según el cuerpo de conocimiento más razonable o se pueden usar definiciones validadas como, por ejemplo, las de la Colaboración Brighton (47).

El comité nacional de vacunación segura puede sugerir la puesta en marcha de actividades de vigilancia para eventos específicos si lo considera necesario.



© Municipalidad Metropolitana de Lima

6.4 Tiempos de notificación

La verificación de la información obtenida en la detección del evento puede llevar un tiempo, por lo que se puede sugerir una ventana de 48 horas en las guías nacionales. Si se dispone de toda la información verificable del caso, la notificación debe ser inmediata.

Si es una situación de riesgo elevado para la salud pública, la notificación debe ser inmediata. Para los eventos no graves, se podría permitir un espacio de siete días para la notificación desde el momento de la identificación del evento.

6.5 Mecanismos de notificación

La notificación se debe realizar en un formulario¹⁰ que recoja información de, al menos, las variables consideradas como mínimas para el análisis adecuado de la información (48).

Si bien es posible incluir otras variables, se debe evaluar el aumento en la complejidad en el llenado del formulario y el tiempo para quien colecta la información, además de la relevancia y utilidad de los datos recogidos. Dado que el formulario sugiere la colecta de datos de identificación personal y otros datos sensibles, se debe manejar dicha información en observancia de la ley local.

El uso del criterio de datos que defina la autoridad nacional facilitará el intercambio de información entre instituciones y la agregación de datos de varios territorios. En caso de contar con disposiciones nacionales de criterios de datos, se deberá usar el recomendado por las autoridades nacionales o internacionales.

Cada país puede disponer del sistema de notificación más conveniente según las necesidades y la capacidad disponible. Se puede disponer de un formulario de notificación en papel para llenarlo a mano y un formulario digital (independiente o embebido en la web) para llenarlo en el computador. El formato digital tiene la ventaja de minimizar los errores en el registro de información, garantizar la completitud del formulario y garantizar la generación simultánea de las bases de datos de casos para el análisis. Tiene el inconveniente de que requiere disponer de un computador y el acceso permanente a internet.

El formulario digital independiente (no embebido en la web) se puede usar cuando no hay acceso permanente a la internet en el sitio de la notificación. Es un formulario que se puede llenar y enviar por correo electrónico o imprimirlo una vez completado. Cuando se almacena en formato digital, se puede configurar para la generación automática de la base de datos en formato .csv o .xls (planilla de Excel®).

En la medida de lo posible, se debe utilizar un formulario digital, con transferencia de la información en medios no físicos, siempre con las medidas de seguridad necesarias.

Si se utiliza un formulario embebido en la web, es posible tener un sistema de notificación centralizado con acceso para todas las instituciones involucradas y que permita minimizar la complejidad de la transferencia de información. En los sistemas en los que hay un flujo de información que exige muchas transferencias de datos entre varias instituciones, el riesgo de pérdida o daño de

¹⁰ Las fichas de notificación y la descripción de las variables clave se encuentran en el siguiente enlace: <https://doi.org/10.37774/9789275323861>.

la información y la posibilidad de filtración de información fuera de la red es elevado. Si se dispone de un sistema único de notificación, bajo los acuerdos legales y administrativos correspondientes, se deberá garantizar el acceso en tiempo real para todas las autoridades involucradas.

6.6 Casos ejemplo de detección y clasificación de los eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización

A continuación, se describen dos ejemplos de detección y clasificación de ESAVI en Perú y Chile, cada uno con características distintivas que llevaron a los equipos a clasificarlos como ESAVI graves.

6.6.1 Caso de fiebre amarilla en Perú

En los meses de septiembre y octubre del 2007, luego de un terremoto y una campaña de vacunación masiva en el departamento de Ica, en Perú, se observó el siguiente caso que se clasificó y estudió como ESAVI:

Mujer de 23 años que, al día siguiente de recibir la vacuna contra la fiebre amarilla, refiere malestar general, fiebre, cefalea, artralgias y mialgias. Dos días después presenta náuseas, vómitos y diarrea. Sin evidencia de mejora, consulta en un centro de salud y se decide su internación.

Los exámenes de laboratorio revelan solo un aumento leve de los niveles de transaminasas (alanina-aminotransferasa y aspartato-aminotransferasa). Presenta luego un episodio de agitación psicomotora, hipotensión, acidosis metabólica y falla renal aguda. La paciente progresa a fallo multiorgánico y muere nueve días después.

En ese período, se identificaron cuatro casos similares con progresión a fallo multiorgánico y muerte.

El caso relatado inicia como un ESAVI no grave que progresa a grave, ya que la paciente requiere hospitalización. Se evidencia un conglomerado temporal y geográfico de casos graves de una enfermedad que causa fallo multiorgánico (49).

6.6.2 Caso de absceso en Chile

Asiste a la consulta un niño de siete meses de edad con una masa en la región axilar izquierda de un mes de evolución y aumento progresivo del tamaño. El niño se encuentra afebril y sin dolor, tiene un buen estado general. Se realiza drenaje de la lesión, con evidencia de *caseum* abundante. Se toma una muestra del material, que se envía para cultivo y baciloscopia. Los resultados informan la presencia de micobacterias. Se revisa el esquema de vacunación, que está completo.

En este caso se describe un ESAVI local tardío relacionado, probablemente, con la vacuna BCG. Se clasifica como grave porque se requirió hospitalización para el drenaje de la lesión.

La notificación debe ser inmediata una vez que se establece la posible relación con la administración de la vacuna.

Investigación de eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o a la inmunización

En este capítulo se describen conceptos, actividades y recomendaciones para la investigación correcta de ESAVI. A continuación, se destacan los puntos clave para su implementación y las recomendaciones de coordinación entre las instituciones involucradas.

PUNTOS CLAVE PARA LA IMPLEMENTACIÓN DE ACTIVIDADES Y RECOMENDACIONES	RECOMENDACIONES DE COORDINACIÓN INTERINSTITUCIONAL
<ol style="list-style-type: none"> 1. Para los ESAVI graves se debe realizar una investigación completa y extensa. 2. No es necesario investigar los ESAVI no graves, excepto en algunas situaciones de riesgo elevado. 3. En el proceso de investigación completa de ESAVI, se debe: <ol style="list-style-type: none"> a. Definir el problema. b. Desarrollar el plan para la recopilación de datos y una organización estructurada para la investigación a realizar. c. Consolidar los datos clínicos, los resultados de laboratorio y la información relativa a la vacuna, el dispositivo de administración y el diluyente cuando corresponde; incluidas las condiciones de almacenamiento de dichos productos. d. Establecer una línea de tiempo e identificar los hechos relacionados con el ESAVI. e. Identificar los factores relacionados con la prestación del servicio de vacunación. f. Agrupar los factores relacionados y contribuyentes al ESAVI. g. Escribir el informe de investigación de ESAVI y completar el formulario de investigación correspondiente. h. Remitir el informe de investigación a los entes correspondientes para determinar causalidad. i. Prever la estrategia de comunicación acorde a los hallazgos, así como las actividades posinvestigación; por ejemplo, el retiro de un lote del mercado y suspender la campaña de vacunación, entre otros. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Cada país deberá contar con procedimientos operativos estándares para la detección y respuesta a un ESAVI. Dichos procedimientos deberán establecer las funciones y las responsabilidades de cada uno de los actores involucrados, en especial el PNI y la ARN, entre otros. 2. En la planificación de la investigación se debe involucrar al PNI y a la ARN, así como también, si es de su competencia, a la dirección de epidemiología. Se deberán asignar tareas y recursos a cada unidad participante para desplegar la investigación.

La investigación del ESAVI consiste en el proceso de recopilación de información veraz y completa sobre el evento adverso grave y los eventos de interés, incluidas las circunstancias que lo rodearon, para identificar sus causas y tomar las acciones correspondientes.

Solo se investigarán los ESAVI graves.

Los ESAVI no graves se investigarán solo en los siguientes casos especiales:

1. Se identifican conglomerados de casos (grupos de dos o más casos), ya sea en tiempo o en espacio.
2. La frecuencia del evento es más alta de lo previsto.
3. Es un evento nuevo o no descrito antes, o es un evento conocido, pero con características clínicas o epidemiológicas nuevas o no previstas (en términos de grupos poblacionales y zonas geográficas, entre otros).
4. Hay hallazgos que indican que el evento fue causado por un error programático o una desviación de calidad de la vacuna, su diluyente (si aplica) o el dispositivo utilizado para su administración.

7.1 Propósitos para la investigación de eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o a la inmunización

Los propósitos sugeridos para la investigación son los siguientes (50):

1. Documentar la información acerca de la vacuna administrada, su diluyente (si aplica) y el dispositivo utilizado para la vacunación, así como el tiempo transcurrido entre la administración y la manifestación del evento.

2. Confirmar si el diagnóstico ha sido notificado o establecer el diagnóstico correspondiente.
3. Documentar la conclusión de la investigación del evento adverso notificado.
4. Identificar las posibles causas del ESAVI.
5. Determinar si el evento es aislado o pertenece a un grupo de eventos similares. En caso de detectar eventos similares, identificar dónde se administraron la o las vacunas, qué tipo de vacunas se administraron y si, en dichos casos, los mismos lotes de vacuna estuvieron involucrados a nivel nacional o internacional.
6. Evaluar los aspectos operativos y técnicos del programa de vacunación o de la campaña de vacunación para prevenir errores relacionados con la inmunización (programáticos).
7. Identificar si hay notificaciones de eventos similares en individuos que no han recibido la misma vacuna.

7.2 Extensión de la investigación de eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o a la inmunización

La extensión de la investigación a realizar depende del tipo de ESAVI y puede ser de dos tipos, como se describe a continuación.

7.2.1 Investigación concisa

Este tipo de investigación consiste en la colecta de información básica del evento, incluidos los datos de identificación personal del afectado y de la vacuna. No se requieren múltiples fuentes de información y, en ocasiones, puede ser suficiente la historia clínica de la persona o su declaración verbal. En general, estos eventos son considerados de bajo impacto en salud pública.

Las condiciones que los ESAVI graves (o los ESAVI no graves de interés especial) deben cumplir para que se realice este tipo de investigación son las siguientes:

1. No hay ambigüedad en el diagnóstico clínico del caso.
2. Se han descartado explicaciones alternativas para el caso.

Por ejemplo, las convulsiones febriles después de la administración de la vacuna con antígeno del virus del sarampión se clasifican como un ESAVI grave y la persona suele ser hospitalizada. Una vez que se han excluido causas coincidentes, es suficiente proceder con una investigación concisa y llenar solo el formulario de investigación (además del formulario de notificación), sin completar detalles adicionales como investigación en la comunidad, verificación de la cadena de frío y las condiciones del establecimiento de salud donde se efectuó la vacunación, entre otros.

7.2.2 Investigación completa

En este caso, es necesario recopilar información completa, precisa y detallada de las situaciones que rodearon la administración de la vacuna, lo que requiere más tiempo y más recursos.

En este tipo de investigación, se deberá definir un protocolo de trabajo del caso y es necesaria la participación de un equipo multidisciplinario de expertos que permitan esclarecer la causalidad del evento.

En este tipo de investigación, se debe completar el formulario de investigación correspondiente. El grupo de investigación deberá, entre otras actividades, visitar el vacunatorio o sitio de inmunización; entrevistar al personal que administró la vacuna, a los cuidadores del niño, a la o las personas vacunadas y al

médico a cargo; observar los procedimientos de vacunación; verificar las condiciones de almacenamiento de la vacuna, el diluyente y el dispositivo empleado en la vacunación y extender la investigación al nivel comunitario. Se debe elaborar un archivo en el que se reúnan todos los elementos de la investigación para ser revisados por el comité de seguridad de las vacunas que, a su vez, formará un comité de evaluación de causalidad.

Se debe garantizar que la investigación se realice de manera objetiva e imparcial durante el proceso de recopilación y análisis de la información. El personal que participe en todo el proceso debe estar libre de conflicto de intereses, y siempre se debe evaluar la calidad de las pruebas recopiladas para hacer un análisis completo e imparcial de los casos. Al final de este apartado, se incluye un ejemplo de investigación completa (véase 7.6.3 Fiebre amarilla en Perú).

7.3 Procedimiento para la investigación de un evento supuestamente atribuible a la vacunación o a la inmunización

Uno de los mejores modelos para la investigación de eventos adversos sugiere los pasos que se describen a continuación (50,51).

7.3.1 Definir el problema

Cuando se notifica un evento adverso, es posible que se notifiquen algunos aspectos del cuadro clínico de la persona afectada, y no todos los detalles, o que se notifiquen situaciones o afecciones clínicas menos relevantes que otras. Mas aún, el problema que se identificó al inicio puede que no sea tal cuando se observa en contexto. Un ejemplo es el caso en el que se notifica una reacción de ansiedad tras la vacunación y, al efectuar el seguimiento del evento, se observa

una progresión a un cuadro neurológico compatible con una encefalitis. En ese caso, los síntomas iniciales fueron los pródromos de un trastorno más grave.

Otro ejemplo es la notificación de un absceso en el área de la inyección que no desencadena una investigación hasta el momento en el que se reconoce que este caso forma parte de un conglomerado de cinco casos con relación geográfica y temporal.

A continuación, se mencionan algunas preguntas que se pueden plantear para ayudar a definir el problema:

¿Quién?: se pregunta cuántas personas hay afectadas, el sexo, la edad, la etnia, si hay alteraciones de salud preexistentes, si fueron inmunizadas o no, si se detectaron diferencias entre los inmunizados y los no inmunizados, y si hay mujeres embarazadas.

¿Dónde?: se pregunta si ocurrió en casa o en el hospital y, en este último caso, si fue en la UCI o en un quirófano.

¿Cómo ocurrió el evento?: se pregunta si fue espontáneo, agudo, crónico, durante un chequeo regular o si fue incidental.

¿Cuándo?: se pregunta si el evento ocurrió inmediatamente después, varios días después o varios meses después de la vacunación, o después de comenzar a tomar un medicamento nuevo.

En esta etapa, resulta útil establecer si la frecuencia del evento se encuentra en las tasas previstas. Se puede también revisar el perfil completo de seguridad de la vacuna para evaluar si hay eventos similares descritos o relacionados (17).

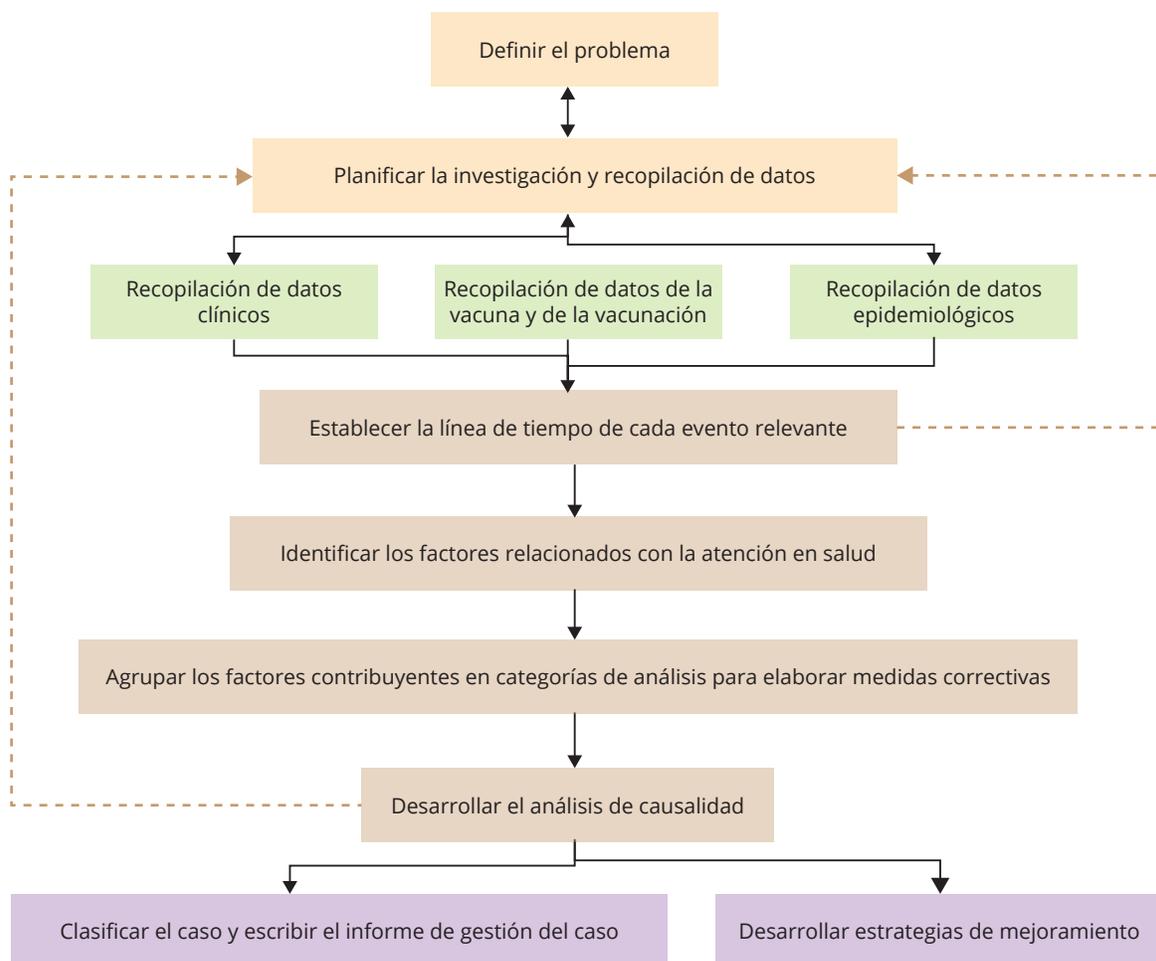
Con base en la información recabada, se evalúa si el caso cumple los criterios de definición de caso estándar para algún evento adverso ya conocido para alguna vacuna. Se recomienda revisar las definiciones de caso de la colaboración Brighton (47).

7.3.2 Plan de recopilación de datos y organización de la investigación

1. La recopilación de la información relacionada con el evento incluye, en primer lugar, la revisión de las historias clínicas y datos de laboratorio de la persona o personas afectadas por el evento adverso, y los registros de vacunación con la información sobre el tipo de vacuna administrada. La segunda fuente de información es el contacto directo o la entrevista con la persona vacunada y con los profesionales o el personal de salud involucrados.
2. Otras fuentes alternativas que servirán como evidencias en la investigación son las muestras y resultados de análisis ambientales, los registros administrativos y los registros oficiales, entre otros.
3. Siempre es necesario revisar los registros previos de los sistemas de vigilancia para identificar los patrones temporales y espaciales de comportamiento de los eventos adversos y evaluar si el evento presente forma parte de un conglomerado o si está asociado con la presencia de un brote que lo explique.
4. En esta etapa se debe definir el equipo de investigación: se debe seleccionar de manera acertada el equipo de campo y los especialistas clínicos y no clínicos, y se debe determinar el nivel de participación que tendrán las autoridades locales y el personal de la institución involucrada.

5. Se establecerá el cronograma de actividades y los recursos que se invertirán en la investigación.
6. El equipo de investigación puede limitarse al nivel local, y la misma institución que identificó el evento puede proceder a la investigación. También es posible que participen profesionales del nivel local para apoyar y observar las actividades, o del nivel nacional, según el nivel de independencia necesaria en la investigación y de la disponibilidad de recursos y capacidades.
7. Cuando participen las direcciones locales de salud o el nivel nacional, es muy importante que participen los responsables del programa de inmunización, de farmacovigilancia y de vigilancia epidemiológica.
8. Como se observa en el flujograma del proceso de investigación, existe la posibilidad de que los hallazgos y el análisis de estos eventos permitan identificar vacíos de información que se requiera subsanar o información nueva que se necesite recopilar (figura 5).

FIGURA 5. Flujograma de procedimientos para la investigación de un evento supuestamente atribuible a la vacunación o a la inmunización



7.3.3 Recopilación de datos clínicos y de información sobre el producto biológico o vacuna

A partir de las fuentes de información descritas en el punto anterior, se deben registrar todos los datos clínicos del evento, establecer el orden cronológico de la aparición de signos y síntomas, verificar los antecedentes de vacunación y de otras enfermedades o intervenciones, de reacciones o eventos con otras inmunizaciones, la historia familiar, el tratamiento y la evolución del cuadro clínico.

Los datos de la vacuna que se deben registrar son el tipo de vacuna, el nombre del fabricante, el número del lote exacto, la fecha de caducidad, las condiciones del diluyente si se usó alguno y las condiciones de almacenamiento y transporte (cadena de frío). Con relación al proceso de vacunación, se deberá identificar la fecha y hora de administración y su relación con el inicio de síntomas, y el procedimiento de reconstitución; así como verificar el origen y el almacenamiento de insumos para la vacunación, las condiciones de los insumos para la vacunación, el personal de vacunación y la técnica de vacunación (52).

A continuación, se incluye un listado de información que deberá recabarse en apoyo a la investigación; esta información puede aplicarse o no según la causa del ESAVI.

Detalles de la información a recabar durante una investigación completa de ESAVI

Información sobre la persona afectada o vacunada

El objetivo es caracterizar al sujeto o los sujetos afectados. Los datos completos de la historia clínica deben incluir:

1. Fecha y hora (si es necesario) de los eventos más importantes relacionados con el ESAVI.
2. Datos demográficos: edad, sexo y lugar de residencia.
3. Resumen clínico reciente (síntomas y signos, cuándo aparecieron, duración, examen clínico, exámenes complementarios indicados, tratamiento y evolución). Los exámenes de laboratorio e imágenes deben realizarse en instituciones certificadas. Según el tipo de vacuna que se sospecha ha causado el ESAVI, es necesario tomar muestras para aislamiento viral, carga viral o detección de genoma viral de acuerdo con el criterio para cualquier virus.
4. Tipo de evento, fecha de aparición, duración y tratamiento del evento clínico. Se sugiere diferenciar y registrar las siguientes referencias de tiempo:
 - Fecha de inicio:** es la fecha posterior a la vacunación en la que aparece el primer signo, síntoma o hallazgo anormal de laboratorio del ESAVI.
 - Fecha de diagnóstico:** es la fecha posterior a la vacunación en la que el evento cumplió con la definición de caso.
 - Fin del episodio:** fecha en la que el evento ya no cumple con la definición de caso.
5. Antecedentes patológicos o médicos, incluidos los perinatales: según el tipo de ESAVI detectado, se deberá hacer énfasis en la patología previa a identificar. Por ejemplo, si los síntomas del ESAVI son principalmente neurológicos, se deberá insistir en recabar datos sobre historia de enfermedades neurológicas. En el caso de los niños, se debería incluir antecedentes gestacionales, edad gestacional al nacimiento y peso al nacer, entre otros.
6. Antecedentes quirúrgicos: por ejemplo, timectomía o cirugías que puedan causar problemas inmunitarios.

7. Antecedentes farmacológicos: indagar sobre el uso de medicamentos de síntesis química, biológicos, homeopáticos y naturales. En caso de medicamentos que tengan efecto inmunitario, se debe preguntar sobre su uso en los últimos seis meses.
8. Antecedentes familiares.
9. Antecedentes de vacunación: tipo de vacuna utilizada y fecha de la última dosis, tipo de reacción previa (si la hubo). Es importante indagar si hay alergia al huevo o a alguno de los componentes de la vacuna¹¹. Se confirmará o no el esquema completo de vacunas en caso de niños o vacunas aplicadas en los últimos seis meses en adultos.
10. Antecedentes toxicológicos o exposiciones a elementos tóxicos.
11. Antecedentes ginecobstétricos, sobre todo en mujeres en edad reproductiva y en embarazadas. En las mujeres en edad reproductiva, es necesario definir si estaba embarazada al momento de la aplicación de la vacuna y verificar el estado del embarazo.
12. Condiciones habitacionales y socioeconómicas, disponibilidad de abrigo, tipo de cama y hábitos para dormir (en el caso de muerte súbita en lactantes).
13. Se debe incluir la descripción del estado final de salud y si el evento persistió (si aún cumple con la definición de caso más allá del período de seguimiento) o si hay secuelas.
14. En caso de fallecimiento, se deben seguir las recomendaciones para la investigación de casos de ESAVI asociados a muertes.

Información de la vacuna y la vacunación

Se proveerá información sobre las vacunas, los diluyentes, las jeringas utilizadas y su manipulación:

1. Número del lote.
2. Denominación común internacional (INN, por su sigla en inglés), nombre comercial, concentración, dosis, presentación, fabricante y distribuidor.
3. Identificación de la fecha y lugar donde se detectó alguna desviación de calidad.
4. Dispositivo de administración y sus características, puede incluir desde la calidad de la jeringa hasta los sistemas novedosos de parches con microagujas y sistemas de inyección libre de agujas, entre otros. En caso de sospechar algún problema con el dispositivo, se debe notificar al sistema nacional de tecnovigilancia según las guías nacionales.
5. Fechas de fabricación y caducidad, tanto de la vacuna como del diluyente¹².
6. Laboratorio de fabricación.
7. Procedencia de la vacuna, el diluyente, la jeringa y el dispositivo de administración, fecha de recepción de la vacuna desde el nivel nacional hasta el nivel local, incluidos los datos de transporte y las condiciones de almacenamiento.

11 Para más información sobre los potenciales alérgenos incluidos en las vacunas, véase la página web del Instituto para la Seguridad de las Vacunas (Institute for Vaccine Safety) de la Universidad de Johns Hopkins en el siguiente enlace: <https://www.vaccinesafety.edu/components-Allergens.htm>.

12 El hallazgo durante la investigación del ESAVI referido a que la vacuna o el diluyente administrados estaban vencidos o que la cadena de frío no se respetó, no son motivos para atribuir la causa del ESAVI a tal episodio y dar por concluida la investigación. Desde un punto de vista científico-biológico, una vacuna vencida no necesariamente causará un ESAVI, ya que es mucho más probable que haya reducción de la actividad biológica. Si bien la evidencia clínica es escasa, se identificó una notificación específica de este error programático. Para más información, véase Organización Panamericana de la Salud. Vacunación segura: cómo enfrentar los eventos supuestamente atribuidos a la vacunación o inmunización. Washington D.C.: OPS; 2002.

8. Aspecto macroscópico de la vacuna, el diluyente y el dispositivo de administración.
9. Aspecto macroscópico de la vacuna luego de la reconstitución (en caso de vacunas liofilizadas).
10. Vacuna o vacunas aplicadas, fecha y hora de administración de la vacuna, detalles del sitio anatómico de aplicación de la vacuna y vía de aplicación. Detalles de problemas observados durante la aplicación de la vacuna y revisión de dificultades recientes con el suministro de jeringas o dispositivos para la vacunación o la calidad de estos.
11. Para el caso de aplicación de vacunas extramuros, se debe incluir información precisa del lugar (espacio físico) donde se aplicó la vacuna.

Realizar un inventario detallado de los elementos que se detallan a continuación. Esto es importante para detectar desviaciones en la cadena de frío y factores relacionados con errores en la técnica de vacunación:

- Equipos de refrigeración del programa (registros de control de temperatura, informe del último mantenimiento del equipo y uso exclusivo del equipo, entre otros).
- La mesa de trabajo.
- La sala de vacunación y el área de preparación y administración de la vacuna.
- Condiciones de almacenamiento de los dispositivos usados en la administración de la vacuna.
- Listado de los medicamentos que se reciben y se entregan en el servicio de salud (revisar el parte de movimiento de medicamentos).

La ARN tendrá disponible el expediente de registro de la vacuna y deberá revisar los elementos del control de calidad del proceso de fabricación de la vacuna:

12. Cumplimiento con las buenas prácticas de manufactura y fabricación y control de la planta de fabricación, incluidos los resultados de los controles efectuados en los insumos, en el proceso de fabricación de la vacuna y en el producto final.
Sobre el **principio activo o antígeno de la vacuna**:

- Revisión de fabricación de otros productos en el mismo sitio y seguimiento de precauciones de contaminación.
- Controles de materias primas: de origen animal (p. ej., huevos, sueros y proteínas), sustratos celulares (propagación de células), adyuvantes y antibióticos, entre otros.
- Análisis microbianos y pruebas de esterilidad.
- Cumplimiento de especificaciones de liberación de las materias primas.

Sobre el **producto terminado**:

- Seguimiento de buenas prácticas de manufactura y fabricación.
- Cumplimiento de especificaciones de liberación del producto terminado.
- Revisión del certificado de análisis.
- Evaluación del sistema de envase y de cierre.
- Revisión del protocolo de producción de la vacuna implicada.

Revisión de aspectos operativos del programa de inmunización

Esta revisión proveerá información sobre la manipulación de la vacuna y su aplicación. Se debe comprobar la aplicación de prácticas de seguridad para la persona que recibe la vacuna, la persona que la administra y para el medioambiente.

1. Almacenamiento de la vacuna: es necesario verificar y anotar las condiciones de almacenamiento de la vacuna a lo largo de la cadena de suministro (centro de distribución, hospital, farmacia y punto de administración, entre otros) y en la institución actual. Se debe notificar un resumen de las temperaturas en grado Celsius (°C) y los niveles relativos de humedad (%).
2. Niveles de existencias a lo largo de la cadena de suministro del producto: se debe realizar la trazabilidad de la distribución de la vacuna y evaluar si se han notificado eventos similares con el mismo lote.
3. Manipulación y transporte de la vacuna: se debe revisar si hubo notificaciones de algún incidente durante la entrega y el transporte de la vacuna desde el centro de distribución al puesto de vacunación, además de verificar los registros de cadena de frío y, si es necesario, los de la cadena de custodia.
4. Uso de diluyentes, reconstitución de las vacunas y formas de administración: se debe proveer una descripción de los materiales y las soluciones usadas, la temperatura ambiente al momento de la reconstitución del producto, los cambios observados (p. ej., color, apariencia general y presencia de partículas, entre otros) y otras anomalías ocurridas.
5. Dosificación adecuada.
6. Disponibilidad de agujas y jeringas, y prácticas apropiadas.
7. Circunstancias en las que se realiza la vacunación y cómo se realiza, y seguimiento de técnica adecuada de administración (técnica aséptica de no tocar).
8. Nombre y perfil profesional o académico de la persona que realizó el procedimiento de vacunación.
9. Orden de administración de la dosis del vial.
10. Se deben tomar fotografías que muestren cualquier anomalía del aspecto o características físicas del producto.

Datos epidemiológicos

Se recopilará información sobre la población afectada o potencialmente afectada por el ESAVI:

1. Identificar y hacer seguimiento de las personas vacunadas con el mismo vial o lote. Establecer si algunas de ellas presentan los mismos síntomas.
2. Notificar otras enfermedades en la zona, detección de brotes o factores de riesgo del medioambiente.
3. Determinar si el suceso notificado es un evento aislado o si hubo otros casos similares, establecer la ubicación geográfica y la relación entre casos.
4. Identificar a la población no vacunada para determinar si ocurrió un episodio similar en esta población.
5. Identificar a la población vacunada con un lote diferente de vacunas (del mismo fabricante u otro) que presenta síntomas similares, para determinar si ocurrió un episodio similar en esa población.

En caso de eventos no notificados o no caracterizados previamente, puede ser útil evaluar el expediente de la vacuna en la autoridad regulatoria o los datos de análisis para la liberación de lotes, con el objetivo de determinar si hay datos o características relacionados con la calidad en la producción que pudieran estar vinculados con el ESAVI.

7.3.4 Establecer el orden cronológico de los eventos notificados y relacionados

Durante la investigación y recopilación de los datos, se deben identificar los tiempos de aparición de los eventos y se debe ubicar cada hallazgo en la línea de tiempo. Formular la línea de tiempo ayudará a relacionar los eventos clínicos con el resto de las situaciones y facilitará la formulación de hipótesis.

Se recomienda representar de manera gráfica la línea de tiempo con los eventos ocurridos.

7.3.5 Identificar los factores relacionados con la prestación del servicio de vacunación

Se debe dedicar un tiempo específico a evaluar la organización de los servicios de vacunación involucrados. En el contexto de una campaña de vacunación masiva, se debe revisar el plan de utilización de los servicios en el área. Se deberán identificar oportunidades de mejora y posibles factores relacionados con la aparición del evento, aun cuando sea poco probable que el evento se haya debido a un error programático.

7.3.6 Agrupación de los factores relacionados y contribuyentes

Una vez que se tiene toda la información individualizada, se debe llevar a cabo un proceso de análisis y agrupación en factores que pudieran estar relacionados. Los grupos de factores relacionados pueden reunirse bajo una denominación. La idea es conectar todos los cuadros clínicos, los eventos o las situaciones identificadas e intentar establecer una conexión entre ellos que pueda ayudar en la formulación de recomendaciones.

7.3.7 Redactar el informe de investigación de ESAVI

Registrar todas las evidencias recabadas durante el proceso de investigación en el formulario de notificación de investigación incluido en el presente manual o en un formulario desarrollado por las instituciones encargadas de la vigilancia.

Resumir las conclusiones que se obtuvieron y organizar la información para presentarla al comité nacional de vacunación segura.

7.4 Análisis de laboratorio de muestras vacunales

La decisión sobre cuándo tomar muestras de productos biológicos para el análisis de laboratorio debe tener en cuenta los datos recabados y la utilidad de los resultados de dichos análisis. Se debe tener claro el tipo de prueba específica que se debe realizar, cuál es su propósito y cómo se podrían interpretar los resultados. Este tipo de pruebas no se deben realizar de manera sistemática.

Puede ocurrir que el laboratorio oficial de control del país (en caso de existir) no tenga la infraestructura, las metodologías y los procedimientos requeridos para conducir ensayos de calidad de lotes de vacunas utilizados por los PNI, acorde a las recomendaciones internacionales. La recomendación de análisis independientes, efectuados en lotes de vacunas involucrados en notificaciones de ESAVI, debe ser generada solo en los siguientes casos:

1. Cuando la investigación indica que el mismo lote puede estar asociado a eventos similares.
2. Tras verificar que no existen registros que muestren desviaciones en las condiciones de almacenamiento de las vacunas.

3. Luego de verificar que, en el caso de vacunas liofilizadas, el proceso de reconstitución se realizó según las recomendaciones vigentes, incluido el uso del diluyente sugerido.
4. Después de revisar toda la información relativa a los procesos productivos y de control, existe la sospecha de desviación de los procedimientos de fabricación, que podrían afectar las especificaciones de calidad de la vacuna.
5. Una vez que se compruebe que no existen sospechas de uso de productos falsificados o subestándar.

En cualquier caso, el tipo de ensayo a efectuar, así como dónde tomar la muestra del producto, el número de muestras requeridas y el laboratorio de referencia sugerido para su análisis, deberán ser determinados por la autoridad regulatoria correspondiente, la OPS (si el producto fue adquirido a través del Fondo Rotatorio) o la OMS (si se trata de vacunas precalificadas). A tales fines, la OPS recomienda el uso de laboratorios subcontratados por la OMS, citados al inicio de este manual. Existen registros públicos de ejemplos de investigaciones lideradas por la OMS sobre este u otro tipo, relacionadas con vacunas precalificadas (53).

Además, cuando se requiere un ensayo de calidad, las autoridades sanitarias locales (PNI, ministerio de salud, ARN) deberán contar con la infraestructura y los arreglos logísticos para:

1. Garantizar las condiciones de transporte correspondientes al tipo de vacuna y su diluyente, y responsabilizarse por el envío al laboratorio sugerido.
2. Efectuar la captación e identificación de muestras requeridas y, cuando así aplique, mantener en cuarentena el resto de los

envases. En general, este tipo de actividad se realiza de manera coordinada con la ARN en el país.

Cualquier alteración a los aspectos antes citados podría influenciar en los resultados de control del lote de vacuna a ser analizado. Como se señaló al inicio de este manual, cuando las investigaciones de ESAVI incluyen la realización de análisis de control de calidad de lotes de vacunas, el tiempo para concluir la investigación podría extenderse. Esto se debe a la duración que algunos ensayos de vacunas establecen; por ejemplo, un ensayo de potencia de una vacuna combinada con más de un antígeno puede requerir el uso de sustratos animales con ciertas características de peso, y un tiempo de análisis superior a tres meses en algunos casos por cada antígeno. De allí que el uso de laboratorios de control de calidad debe ser el último recurso para emplear en casos de investigación de ESAVI, tras haber excluido otros aspectos que pueden causar el evento identificado o notificado.

En el cuadro 7 se mencionan algunas pruebas de laboratorio que podrían realizarse según las hipótesis de investigación.

Para enviar muestras relacionadas con la vacuna se debe enviar el vial del que se extrajo el biológico, la muestra de la vacuna y también un frasco de vacuna sin reconstituir del mismo lote (que se debe mantener a 4 °C o a la temperatura que está en el inserto del fabricante); en caso de que se haya reconstituido la vacuna, la muestra se debe mantener a -70 °C. En cuanto al vial del cual se extrajo el producto biológico administrado al paciente, el volumen mínimo a enviar es de 1 mL; sin embargo, si no se dispone de tal volumen, igual se recomienda enviar el vial con el contenido que tenga.

CUADRO 7. Pruebas para realizar en la investigación de un evento supuestamente atribuible a la vacunación o a la inmunización según las hipótesis de investigación

HIPÓTESIS	TIPO DE MUESTRA	PRUEBA DE LABORATORIO
Problemas en el transporte o almacenamiento	Vial de la o las vacunas y diluyentes del o los lotes implicados Los viales enviados deben ser de la misma nevera del vacunatorio donde se realizó la vacunación	Inspección visual, presencia de material extraño, turbulencia, descoloración y floculación Título del virus presente en la vacuna
Error en la reconstitución (incluye la contaminación del diluyente o el uso de una sustancia distinta al diluyente, p. ej., un medicamento)	Vial de la vacuna o las vacunas y diluyentes del o los lotes implicados	Inspección visual Composición química para evaluar un componente anormal o cultivo microbiológico para detectar contaminación
Inyección no estéril	Aguja, jeringa, vial de vacuna y diluyente implicados	Esterilidad
Problemas con la vacuna	Vial de la o las vacunas y diluyentes del o los lotes implicados Los viales deberían ser de la misma nevera del lugar donde se realizó la vacunación, y del mismo lote proveniente de otros lugares distintos al vacunatorio en el que se vacunó la persona	Inspección visual, identidad, título del virus, pH Composición química, niveles de preservantes o nivel de adyuvantes Pruebas biológicas para sustancias contaminantes o toxinas Se pueden repetir las mismas pruebas usadas para la liberación de lotes considerando la posibilidad de errores en ellos
Problemas con el dispositivo de administración	Vial de vacuna y dispositivo de administración	Revisión del cumplimiento de condiciones de calidad

Fuente: adaptado de Organización Mundial de la Salud. Global Manual on Surveillance of Adverse Events Following Immunization, 2016 update. Ginebra: OMS; 2014. Disponible en <https://apps.who.int/iris/handle/10665/206144>.

7.5 Investigación de conglomerados

Para la investigación de eventos que afectan a varios individuos que tienen una relación en tiempo y en ubicación geográfica o relacionados con un centro o grupo de centros de vacunación, es necesario desarrollar primero un proceso de investigación individual para cada caso que permita consolidar la información completa y oportuna sobre la clínica del evento y la vacuna.

La información sobre el centro de vacunación, la ubicación geográfica de la vivienda y las

líneas de tiempo de cada caso debe ser completa y válida.

En el caso de los conglomerados, es necesario identificar patrones que ayuden a identificar la causa de la enfermedad. Los eventos que se presenten como conglomerados pueden ser resultado de errores programáticos y defectos de calidad de la vacuna. En estos casos, es frecuente que haya más de un afectado con el mismo patrón de síntomas o signos.

Se deben detectar casos compatibles en un área geográfica definida o en un grupo de instituciones relacionadas mediante una investigación epidemiológica de campo, usando una definición de caso estándar. Se deben caracterizar otras variables comunes que pudieran explicar la relación observada al inicio, los factores ambientales, las exposiciones tóxicas y las costumbres y hábitos de riesgo.

En el caso de las vacunas nuevas, es posible que un conglomerado corresponda a eventos adversos nuevos que no fueron identificados antes en ensayos clínicos.

Una vez identificado el conglomerado, se aplicarán todas las medidas necesarias para mitigar su impacto y prevenir la diseminación o aumento del número de casos.

Otro tipo de evento que puede presentarse como un conglomerado son las reacciones de ansiedad que pueden transformarse en eventos masivos y repercutir de manera negativa en la imagen del programa de inmunizaciones. Algunas vacunas con las que se han notificado este tipo de eventos son el toxoide tetánico y las vacunas contra la hepatitis B, tétanos y difteria, cólera e influenza o gripe (23). En la investigación de estos casos, el primer paso es la identificación y la clasificación correcta del cuadro clínico de la persona. Con frecuencia, los síntomas y signos corresponden a un síndrome neurológico que se acompaña de alteraciones aparentes o reales del estado de conciencia y síntomas disautonómicos tales como vómitos, náuseas, taquicardia, palidez y movimientos corporales anormales, entre otros. Se debe diferenciar muy bien entre un síncope, una reacción anafiláctica y los síntomas de una crisis de pánico o ansiedad (véase el anexo A para más detalles) (23).

Se puede tomar la decisión de realizar solo una investigación concisa ante la ocurrencia de un conglomerado de ESAVI no graves en las siguientes ocasiones:

- No hay ambigüedad en el diagnóstico clínico del caso.
- Se han descartado explicaciones alternativas.
- No tienen un patrón clínico y epidemiológico inusual.
- No están relacionados con el mismo lote de vacuna.
- No hay indicios que hagan sospechar errores programáticos y desviaciones de calidad de la vacuna.

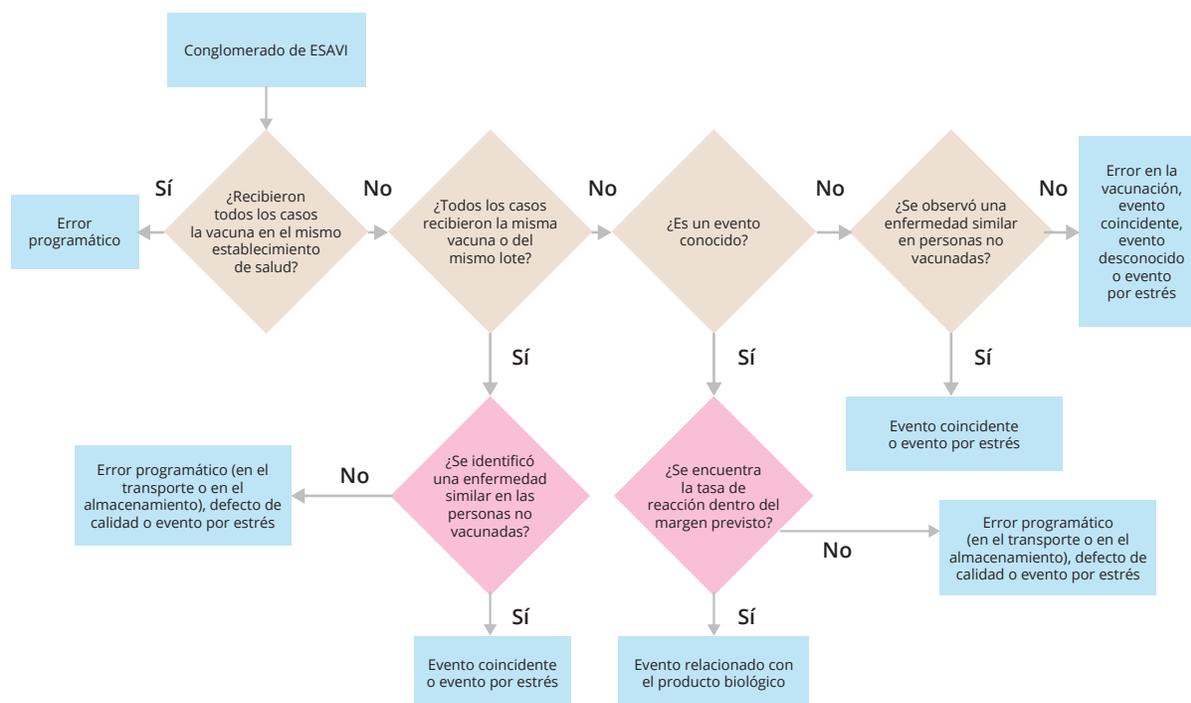
En la figura 6 se indican los pasos para el análisis de los conglomerados y se presentan las preguntas relevantes y el análisis de las respuestas para clasificar de manera correcta a un conglomerado.

7.6 Investigación de muertes clasificadas o sospechosas de ser causadas por un evento supuestamente atribuible a la vacunación o inmunización

Cada país debe establecer un protocolo de atención de casos de muertes ocurridas luego de la administración de una vacuna con sospecha de un ESAVI como la causa de muerte. Dicho protocolo debe considerar la coordinación entre las autoridades nacionales de medicina legal y las de vigilancia epidemiológica.

Es muy importante considerar el efecto emocional tanto para la familia del afectado como para el personal de salud involucrado en la atención en los servicios de salud. Si es necesario, se debe proveer apoyo psicológico a estos dos grupos afectados.

FIGURA 6. Análisis de conglomerados de ESAVI



Notas: en casos de conglomerados de eventos por estrés pueden detectarse personas no inmunizadas que desarrollaron los síntomas cuando escucharon del evento, o puede tratarse de eventos coincidentes. ESAVI: evento supuestamente atribuible a la vacunación o inmunización.

Fuente: adaptado de Organización Mundial de la Salud. Global Manual on Surveillance of Adverse Events Following Immunization, 2016 update. Ginebra: OMS; 2014. Disponible en <https://apps.who.int/iris/handle/10665/206144>.

Se debe realizar la necropsia con base en el protocolo regular y el proceso de investigación con algunas particularidades.

En primer lugar, es necesario aclarar que no se debe clasificar el diagnóstico de muerte como un ESAVI, sino que el ESAVI corresponde al diagnóstico de la causa de la muerte. Para eso, se requiere la revisión completa de los datos clínicos del caso desde antes de la administración hasta la atención médica, si la hubo, y hasta el desenlace.

Si la muerte ocurrió en el domicilio del individuo vacunado, se debe seguir el procedimiento médico legal que establezcan las autoridades locales competentes. En la mayoría de los casos, es necesario realizar la necropsia para determinar la causa de

la muerte, dado que pueden ser muertes súbitas sin historia previa que sugiera con claridad una causa no relacionada con la vacuna.

En algunos países, las necropsias relacionadas con eventos de interés en salud pública las realiza la institución encargada de los casos medicolegales o institutos de ciencias forenses (54). Cada país debe revisar su marco normativo e incluir en el manual nacional los procedimientos administrativos necesarios para la realización de la necropsia en estos casos.

En todos los casos, se recomienda aplicar el protocolo de autopsia verbal que permite recoger la historia completa del evento desde antes de la administración de la vacuna. Se

debe entrenar al personal encargado para obtener información completa y confiable (55).

7.6.1 ESAVI posiblemente asociados a muertes de origen no claro

Los ESAVI posiblemente relacionados con muertes de origen no claro pueden ser los siguientes (55):

1. **Anafilaxis:** es un ESAVI muy raro, que tiene una incidencia variable según la vacuna de la que se trate; algunos estudios informaron una incidencia global en niños de 0,65 casos por millón de dosis (56). La mortalidad es de alrededor de 10%. Los signos y síntomas son variables y pueden presentarse desde síntomas neurológicos a síntomas cardiovasculares. Es muy importante recabar datos sobre los síntomas relacionados previos a la muerte para identificar algunos de los signos característicos (véase el anexo A). Dado que esta reacción depende mucho de la respuesta idiosincrática de la persona, no se presentan conglomerados.
2. **Enfermedad viscerotrópica:** es una reacción específica a la vacuna contra la fiebre amarilla que se presenta sobre todo en pacientes con enfermedades crónicas debilitantes y que se caracteriza por un síndrome de insuficiencia multiorgánica progresiva que puede conducir a la muerte. Suele suceder cuatro días después de la administración de la vacuna. Para la confirmación del caso, es necesario el aislamiento del virus y su identificación como correspondiente a la cepa de la vacuna.
3. **Infecciones vacunales en pacientes con inmunocompromiso:** en estos pacientes, las vacunas con microorganismos vivos atenuados pueden desencadenar una

enfermedad grave con las mismas características de la infección por el virus salvaje. Aun con la aplicación de los protocolos de selección adecuada de las personas a vacunar, existe la posibilidad de que estas tengan inmunodeficiencias no identificadas antes y que expliquen la aparición de una reacción tan grave. El patrón clínico y patológico corresponderá al de la enfermedad ocasionada por el virus salvaje.

4. **Intususcepción o invaginación intestinal:** es un trastorno conocido en niños, que se asocia a síntomas gastrointestinales y que, si pasa desapercibido o sin tratamiento adecuado, puede llegar a la muerte por necrosis, perforación intestinal y sepsis. Se asocia solo con la vacuna para el rotavirus.
5. **Problemas de calidad de la vacuna:** cualquier contaminación biológica o química en un vial podría causar la muerte si el agente contaminante tiene la capacidad de ocasionar un daño grave en el cuerpo humano (p. ej., sepsis grave o intoxicación fulminante, entre otros). Tales contaminaciones pueden ocurrir desde el proceso de fabricación de la vacuna hasta su manipulación durante su aplicación.

En todos los casos, cuando se tenga la duda, es necesario llevar a cabo una investigación completa de la situación y de las condiciones en las que ocurrió el evento.

7.6.2 Recomendaciones para la toma de muestras durante la autopsia

Dado que es posible que el personal de salud tenga acceso al cadáver, si ese es el caso se debe realizar un examen externo completo para identificar signos de enfermedad. Si es posible, se deben tomar radiografías del fallecido.

En caso de que el país tenga la capacidad de tomar muestras de tejidos para análisis posteriores, las autoridades correspondientes, la OPS (si el producto fue adquirido a través del Fondo Rotatorio) o la OMS (si se trata de vacunas precalificadas) deberán identificar qué tipos de muestras se deberán obtener y que tipo de análisis se realizarán para identificar la causa del ESAVI.

A tales fines, se recomienda el uso de laboratorios subcontratados por la OMS, citados al inicio de este manual.

Si es necesario y posible tomar muestras para realizar otros análisis, se debe seguir el protocolo descrito en el cuadro 8.

Se obtienen dos juegos de muestras de tejidos: una se envía al laboratorio nacional en el que se procesen las muestras y la otra, en caso de

CUADRO 8. Muestras que se deben obtener durante la autopsia de un caso sospechoso de evento supuestamente atribuible a la vacunación o a la inmunización

TIPO DE MUESTRA	CANTIDAD	PRESERVACIÓN	PRUEBA DE DIAGNÓSTICO
Hígado, cerebro con meninges, riñón, bazo, páncreas, corazón, pulmones, glándulas suprarrenales, piel y timo	4 muestras de 3 a 4 cm ³ de cada órgano	Tejido congelado a -80 °C	Cultivo viral Detección de ADN o de ARN
		Tejido fijado en formol a 10%	Detección de ADN o de ARN antes de 24 horas
		Tejido fijado en parafina	Histopatología Inmunohistoquímica
Hígado, cerebro y contenido gástrico (en su defecto, muestra de tejido gástrico)	80 a 100 g de tejido	Ningún conservante Almacenar en frasco de boca ancha Conservar a 4 °C	Pruebas toxicológicas
Sangre	1 muestra de 2 mL de sangre	Congelar a -80 °C una muestra de sangre y una de suero	Cultivo viral, detección de ADN o de ARN y carga viral
	2 muestras de 5 mL de suero	1 muestra de suero sin congelar a 4 °C	Pruebas serológicas
Ganglios linfáticos	2 ganglios próximos al sitio de la vacunación	Conservar -80 °C o en formol a 4 °C	Detección de ADN o de ARN viral

ADN: ácido desoxirribonucleico; ARN: ácido ribonucleico.

Fuente: adaptado de Organización Mundial de la Salud. Surveillance of adverse events following immunization against yellow fever: field guide for staff at central, intermediate and peripheral levels. Ginebra: OMS; 2010. Disponible en https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/70216/WHO_HSE_GAR_ERL_2010.1_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y.

ser necesario, se destina a un laboratorio de referencia internacional.

En cada caso, la muestra será representativa de la zona de sospecha para lo que se desea investigar. Se debe enviar todo junto en frasco de boca ancha con formol en cantidad suficiente para cubrir todas las piezas.

Todas las muestras deberán tener un rótulo con el nombre de la persona fallecida y el número de protocolo de necropsia, y deberán ir acompañadas de los documentos de solicitud de examen e investigación solicitada, las conclusiones del estudio necrópsico en el que se consigne la causa de muerte con base en la Clasificación Internacional de Enfermedades (décima edición) y, de ser posible, los agentes causantes. Además, se debe incluir la epicrisis de la historia clínica.

El laboratorio de referencia enviará los resultados al programa de inmunización del ministerio de salud o a la institución que defina el país según las normativas para ser incorporado a la investigación del ESAVI. Estos resultados serán luego compartidos con las autoridades correspondientes, así como la OMS y OPS, cuando corresponda.

7.6.3 Caso de fiebre amarilla en Perú (continuación del apartado 6.6.1)

Además del caso descrito en el apartado 6.6.1, en el mismo período se notificaron otros cuatro casos. La situación era, entonces, un conglomerado de cinco casos con un cuadro clínico similar, de los cuales fallecieron cuatro. Los fallecidos tenían la administración de la vacuna contra la fiebre amarilla como antecedente en común.

En el equipo de investigación para este caso, participaron el Ministerio de Salud de Perú,

el Centro de Investigación de Enfermedades Tropicales de la Marina de Estados Unidos en Lima (NMRCDC, por sus siglas en inglés) y los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC, por sus siglas en inglés) de Atlanta.

Durante la investigación, en primer lugar, se revisaron las historias clínicas con el objetivo de caracterizar los casos de manera correcta y, de esa manera, establecer la etiología de la enfermedad y la causa de muerte. La investigación de cada caso fue realizada por los profesionales tratantes hasta la muerte o la resolución de síntomas, en el caso del paciente que permaneció vivo. Se realizaron pruebas serológicas para los virus de la inmunodeficiencia humana, hepatitis B, Mayaro, Oropuche y de la encefalitis equina venezolana, y para leptospirosis. La inmunoglobulina G (IgG) para fiebre amarilla fue positiva en todos los casos.

Se realizó necropsia en todos los pacientes fallecidos. En todos los casos se observó necrosis hepática, y en tres casos se observó necrosis tubular aguda. En cada caso se detectó por lo menos otro órgano afectado; por ejemplo, se observó evidencia de edema pulmonar, endometritis diseminada, depleción de pulpa blanca y congestión del bazo, entre otros hallazgos.

Se tomaron muestras para la identificación del virus de la fiebre amarilla en hígado, riñón, pulmón, cerebro y bazo.

El análisis virológico se realizó en las tres instituciones participantes. Se realizó la detección de inmunoglobulina M e IgG con ensayo de inmunoabsorción enzimática (ELISA, por sus siglas en inglés) y un ensayo de neutralización por reducción en placas

(PRNT, por sus siglas en inglés). Se cultivó el virus y se realizó una prueba de reacción en cadena de la polimerasa con retrotranscripción (RT-PCR, por sus siglas en inglés) en suero y en tejido. Se detectó también el virus por inmunohistoquímica en tejidos.

Se realizó un análisis de secuenciación genómica del material viral en todas las muestras y se la comparó con el del virus vacunal. En todos los casos, se confirmó que el virus correspondía al virus vacunal.

Se identificaron dos lotes de vacuna involucrados, ambos fabricados por el mismo laboratorio en Brasil. Un equipo formado por personal de la OMS, la OPS y los CDC visitaron la planta de fabricación para revisar el cumplimiento de las buenas prácticas de manufactura, los registros de producción, los sistemas de calidad y los resultados de las pruebas de calidad. Se realizaron pruebas de potencia secuenciales desde las muestras localizadas en el sitio de fabricación hasta las ubicadas en Ica (Perú) y se usó una prueba de infectividad aprobada por la OMS.

También se sumó una investigación epidemiológica que incluyó la identificación de casos adicionales, para lo que se estableció una definición de caso estándar que se aplicó a historias clínicas de personas hospitalizadas en el último mes, o en salas de emergencias o en los registros de muertes. Se usaron definiciones de caso sospechoso que luego se ampliaron a la revisión de caso desarrollada por el panel de expertos participantes en la investigación. Se revisaron notificaciones nacionales para evaluar casos sospechosos adicionales a los ocurridos en Ica. En el nivel nacional, se detectaron cinco casos más de ESAVI graves en los dos meses de búsqueda, aunque no se confirmó que hubieran recibido la vacuna del mismo lote, y uno de los casos no tenía asociación con la vacuna. Ninguno de los casos adicionales a los de Ica cumplía con la definición de caso de enfermedad viscerotrópica. No se encontraron casos adicionales sospechosos de enfermedad viscerotrópica. Tampoco se encontraron brotes de enfermedades adicionales que pudiesen explicar las muertes, ni antes ni después de la campaña en la que se administraron las vacunas (49).

Gestión de datos e indicadores de vigilancia de eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o a la inmunización

En este capítulo se describen conceptos, actividades y recomendaciones para la gestión correcta de datos e indicadores de vigilancia de ESAVI. Al inicio del capítulo, se destacan los puntos clave para su implementación y recomendaciones de coordinación entre las instituciones involucradas.

PUNTOS CLAVE PARA LA IMPLEMENTACIÓN	RECOMENDACIONES DE COORDINACIÓN INTERINSTITUCIONAL
<p>Para minimizar la frecuencia de errores en los datos de la vigilancia de ESAVI, se deben estandarizar las variables (variables incluidas, etiquetas y códigos) que se analizarán y los procedimientos de análisis según lo recomendado en este capítulo.</p> <p>Para cumplir con el objetivo regional de monitorización de la seguridad de las vacunas aplicadas en la Región, será necesario transferir los datos de la vigilancia pasiva de ESAVI a la OPS, donde se administrarán y se realizarán análisis periódicos descriptivos y de detección de señales, además de notificar los resultados a los países.</p>	<p>Las bases de datos de vigilancia de ESAVI para todas las instituciones deben tener la misma estructura y cumplir con un criterio definido.</p> <p>Como parte de las actividades conjuntas, se deben organizar reuniones para revisar y evaluar los análisis periódicos realizados, y evaluar el estado de la seguridad de las vacunas en el país.</p>

El caso descrito ilustra la extensión y las actividades involucradas en una investigación completa de un ESAVI.

El análisis de datos agregados de las notificaciones e investigación de ESAVI tiene el propósito de caracterizar a la población afectada por ESAVI y al evento mismo, para identificar patrones de aparición que despierten la sospecha de nuevas asociaciones entre la vacuna y los eventos adversos (señales), problemas de calidad del producto biológico, y errores sistemáticos en la manipulación de las vacunas o en la vacunación (errores programáticos), y para evaluar el desempeño de las actividades del sistema de vigilancia de ESAVI.

En el nivel local, el primer producto para el análisis de datos es una base de datos bien estructurada con información de calidad sobre las características de la población afectada por ESAVI, con las características completas del evento, incluida la descripción del cuadro clínico, los estudios complementarios y el análisis de causalidad; las características de la vacuna administrada; y la descripción de las medidas tomadas. La monitorización de la seguridad de las vacunas exige una calidad alta de los datos bajo normas bien definidas.

Una señal se define como “cualquier información de múltiples orígenes que sugiere una nueva asociación causal potencial, o un aspecto nuevo de una asociación conocida entre una intervención y un evento o un grupo relacionado de eventos, sean adversos o benéficos, que se juzga tiene suficiente probabilidad de ser cierta como para justificar acciones de verificación” (57).

El proceso de gestión de señales se alimenta de la información provista por varias notificaciones

y después de un análisis del comportamiento de seguridad de la vacuna en cuestión.

La aplicación de criterios de información permitirá el intercambio de datos entre actores nacionales e internacionales y puede ampliar la capacidad de un sistema global de seguridad de las vacunas que garantice el fortalecimiento de la detección de señales y su interpretación (35).

Entre los elementos a estandarizar en la información de vigilancia de ESAVI se encuentran los descritos en el cuadro 9.

El resultado esperado es la generación de notificaciones de alta calidad con información que pueda ser transferida y utilizada con otras fuentes de información en salud o con fuentes de información de vigilancia, pero de otras regiones geográficas o en períodos distintos.

8.1 Análisis de los datos de vigilancia de eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o a la inmunización

Las bases de datos construidas con la fuente del sistema de vigilancia de ESAVI deben analizarse de manera periódica para evaluar el comportamiento agregado de los eventos. A continuación, se describe la secuencia de análisis propuesta para todos los niveles.

8.1.1 Limpieza de datos y evaluación de calidad

El primer paso es verificar que los datos estén listos para el análisis en una hoja de cálculo o un software estadístico. Se debe evaluar la frecuencia de datos faltantes, las incongruencias entre las variables y los errores potenciales en el registro de variables. Si se identifican errores reiterados y sistemáticos, es necesario revisar el origen del error para corregirlo y evaluar si dicho error tiene

CUADRO 9. Criterios aplicables a la vigilancia de eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o a la inmunización

FASE DE LA VIGILANCIA DE ESAVI	TIPO DE CRITERIO
Recopilación de datos	Incluir variables esenciales para la notificación de ESAVI recomendada por este manual. Uso de instrumento de recopilación de información validado en su presentación y ajuste del lenguaje y estructura al contexto local.
Investigación y análisis	Uso de un criterio de clasificación del diagnóstico (p. ej.: criterios de Brighton cuando se encuentren disponibles). Uso de una metodología estandarizada de análisis de causalidad (p. ej.: metodología propuesta por OMS). Uso de una herramienta de apoyo para la evaluación de causalidad (p. ej., las herramientas de la GVSII).
Construcción de bases de datos	Uso de una herramienta de generación automática de base de datos a partir de un formulario en lugar de la construcción manual de la base de datos. Uso de un criterio de codificación internacional de evento adverso y del resto de las variables incluidas (p. ej.: MedDRA, CIE-10 y criterios de codificación de variables o guías nacionales provistas por las oficinas nacionales de estadística).
Análisis de datos	Aplicación de un protocolo estándar para el análisis de datos de farmacovigilancia de vacunas y para la detección de señales.

ESAVI: evento adverso supuestamente atribuible a la vacunación o inmunización, OMS: Organización Mundial de la Salud, GVSII: Iniciativa Mundial sobre la Seguridad de las Vacunas (por sus siglas en inglés), MedDRA: Diccionario Médico para Actividades Regulatorias (por sus siglas en inglés), CIE-10: Clasificación Internacional de Enfermedades (décima edición).

un efecto de desviación de los resultados del análisis.

Para optimizar el tiempo de revisión, se pueden usar mallas de validación de datos y programarlas en paquetes estadísticos o reglas de validación de datos en un programa informático de hojas de cálculo.

8.1.2 Análisis descriptivo

Se caracterizarán dos elementos: las personas afectadas y la vacuna utilizada.

En cuanto a las personas afectadas, se describirán las medidas resumen (medias, medianas, desviaciones estándares y porcentajes, entre otras) de variables como la edad, el género, el sexo, la localización, las frecuencias de eventos y las características

de quien realizó la notificación. En relación con la vacuna, se describirán la frecuencia de eventos adversos y su relación con el tipo de vacuna, la dosis, la cepa vacunal, la vía de administración y el lote, cuando sea relevante.

Se calculará el período transcurrido entre la vacunación y el inicio de síntomas, y entre este y la notificación.

Se debe caracterizar la frecuencia de casos por ubicación geográfica y la relación temporal entre los casos en una curva de frecuencia de eventos y tiempo. Se pueden realizar análisis estadísticos de conglomerados en tiempo real o retrospectivos (58, 59).

Si en esta instancia aún no se cuenta con la base de datos estructurada, se recomienda

elaborar una lista de casos que incluya las variables básicas de análisis para identificar conglomerados o eventos de particular interés que deban investigarse con mayor profundidad.

8.1.3 Análisis de tasas

Se deberá calcular la tasa de incidencia de ESAVI en el período de análisis. Para el cálculo de la tasa se usará como denominador la cifra más confiable disponible, lo que dependerá de la integración de los datos del sistema de información de vacunas, que en muchos países funciona como un sistema nominal público.

Las tasas se deben calcular por tipo de evento adverso, por tipo de vacuna, por tipo de cepas en las vacunas, por el laboratorio productor, por grupos de edad y sexo y por sitios geográficos. Además, se deben analizar las tendencias de las tasas en el tiempo.

Los denominadores para calcular las tasas de ESAVI pueden ser los siguientes:

1. **Número de dosis administradas:** es el más confiable, pero a menudo no se encuentra disponible.
2. **Número de dosis distribuidas:** en ocasiones es la única cifra disponible; tiene la desventaja de que puede subestimar la tasa.
3. **Número de dosis calculadas por cobertura:** se estima el número absoluto de personas vacunadas a partir del número de habitantes en la región y el porcentaje de cobertura de vacunación calculado por el PNI. Es muy variable e impredecible, dada la variabilidad de métodos para calcular coberturas.
4. **Número de individuos objetivo:** corresponde al total de la población calculada como objetivo durante la

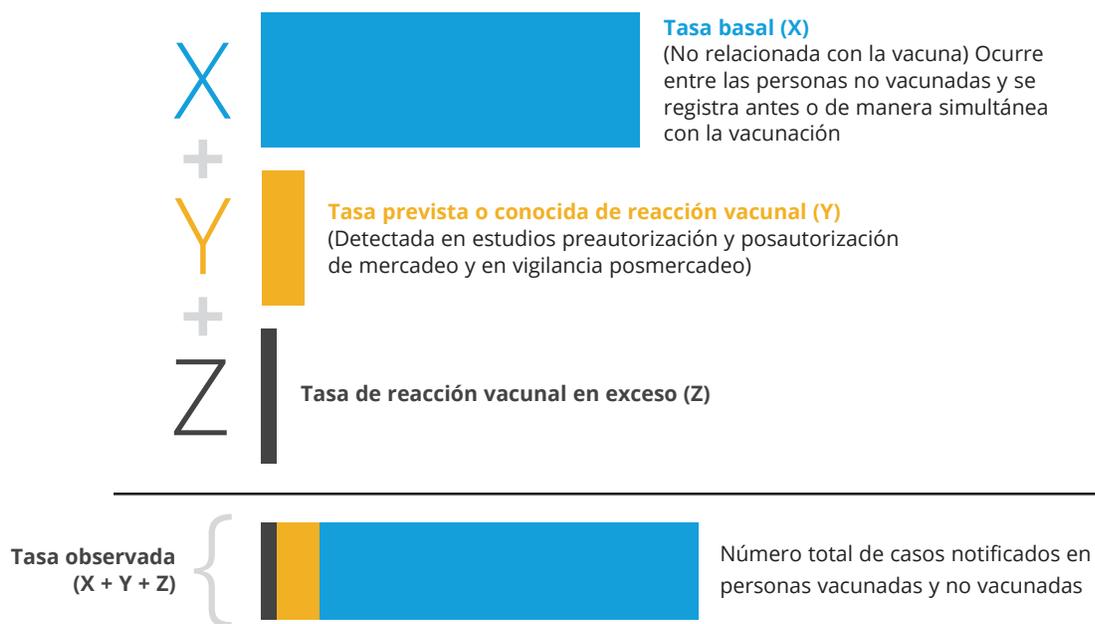
planificación del programa o de la campaña; es un estimado muy amplio. Sin embargo, en campañas de vacunación es posible obtener un valor más exacto.

Para interpretar las tasas observadas de ESAVI y los comportamientos en el tiempo, es útil conocer dos medidas adicionales:

1. **Tasa de incidencia basal o tasa basal (*background rate*):** es la incidencia del cuadro clínico en la población no vacunada; es decir, sin el efecto de la vacuna. Esta tasa no es tan fácil de obtener para todos los eventos conocidos.
2. **Tasa prevista o conocida del ESAVI:** es la tasa observada en ensayos clínicos o estudios observacionales en el grupo de intervención; es decir, es la frecuencia conocida de aparición del evento asociado a la vacuna. Una tasa observada alta, superior a la tasa prevista, puede deberse principalmente a dos situaciones: un exceso de casos generado por causas que deben investigarse (p. ej.: problemas de calidad de la vacuna o errores programáticos) o un aumento en la incidencia basal de la alteración de base; por ejemplo, meningitis aséptica por causa de un brote de un virus en la población general. En este último caso, se deben complementar los datos del análisis con datos del sistema de vigilancia epidemiológica de otras enfermedades o afecciones de salud.

En el caso de eventos nuevos (señales) o de vacunas con perfiles de seguridad no conocidos del todo (p. ej., emergencias en salud pública como la COVID-19), es útil monitorizar las tasas de incidencia basal y compararlas con las tasas observadas en personas vacunadas, para evaluar si lo observado puede corresponder a

FIGURA 7. Tasa de notificación de ESAVI, tasa de incidencia basal y tasa de incidencia prevista de reacción vacunal



Nota: la tasa puede expresarse por 1000, 10 000 o 100 000 dosis administradas.

Fuente: adaptada a partir de Organización Mundial de la Salud. Global Manual on Surveillance of Adverse Events Following Immunization. Ginebra: OMS; 2014. Disponible en https://www.who.int/vaccine_safety/publications/Global_Manual_revised_12102015.pdf?ua=1.

un evento coincidente o se debe realmente a la vacuna (25) (figura 7).

Para interpretar los resultados de la comparación de los indicadores calculados, es necesario considerar el origen de los datos en relación con las siguientes variables:

1. **Tipo de vacuna:** es posible que haya variaciones en la fabricación de la vacuna con el mismo antígeno. Las técnicas de producción del antígeno pueden variar y modificar de alguna manera la reactogenicidad o los componentes agregados a la vacuna, así como los adyuvantes pueden explicar cambios en la frecuencia de los eventos adversos.
2. **Edad:** las diferencias en las edades de aplicación de los esquemas también

pueden tener relación con la incidencia de eventos adversos nuevos o con el aumento en la incidencia de eventos ya conocidos.

3. **Dosis de vacunas:** el número de dosis también puede estar relacionado con un cambio en la frecuencia de eventos adversos. Un ejemplo es la vacuna de dTpa, que puede estar asociada a un incremento de la frecuencia de reacciones locales cuando se aplica como refuerzo en comparación con lo que se observa cuando se aplica por primera vez.
4. **Definición de caso:** la definición del evento adverso pudo haber sido distinta en los ensayos clínicos y, por lo tanto, la frecuencia de eventos adversos puede variar según la sensibilidad o especificidad de dicha

definición. Cuando se utilizan los criterios de Brighton, los resultados del análisis reducen su variabilidad por este factor.

5. **Período:** es posible que los períodos hayan sido distintos y que el momento de medición del evento adverso haya ocurrido en un momento distinto posterior a la administración de la vacuna. No es igual la frecuencia de ciertos eventos en el período posvacunación inmediato que un mes después de la administración de la vacuna.
6. **Métodos de vigilancia:** los datos de farmacovigilancia posmercado, en general, reflejan menos la realidad de la frecuencia de un evento adverso si el sistema de captura se basa en una notificación pasiva. En cambio, si se trata de una notificación activa, el tipo de detección puede acercar las cifras mucho más a la vida real. Dada la rigurosidad de su colecta, los datos provenientes de ensayos clínicos suelen ser los más fiables.
7. **Condiciones de base:** la aparición de eventos epidemiológicos particulares puede aumentar la frecuencia de enfermedades coincidentes y también de errores o problemas en la interpretación. Por ejemplo, un brote de meningitis en una región puede aumentar la coincidencia de este evento con la vacunación y, por lo tanto, la asociación numérica.

8.1.4 Cálculo de indicadores de calidad de la vigilancia

Los mismos datos de las notificaciones de eventos adversos se pueden usar para construir indicadores que permitan monitorizar la calidad de las actividades de vigilancia. Algunos de los indicadores potenciales que pueden calcularse son los que se describen en el cuadro 10.

Se recomienda que, en cada nivel de la vigilancia, se calculen los indicadores que permita la información disponible. Desde el inicio de la vigilancia, y para la aplicación del sistema de vigilancia de ESAVI, se debe prever la necesidad de cuantificar estos indicadores.

8.2 Detección de señales de seguridad de las vacunas

La detección de señales de seguridad de las vacunas puede aplicarse a diferentes fuentes de información, incluidas bases de datos de información vinculada de varias fuentes como, por ejemplo, historias clínicas, y registros administrativos y de vacunación.

El primer paso para lograr la gestión de datos que permita la aplicación de métodos de detección de señales es estandarizar la fuente de información. Por ejemplo, si se quiere detectar correctamente una señal por análisis de desproporcionalidad en las notificaciones de eventos asociados a una vacuna como, por ejemplo, la meningitis aséptica, es necesario que todos los casos diagnosticados con meningitis aséptica compartan el mismo término y código en la base de datos y que, en efecto, no haya casos con el diagnóstico clínico pero codificados de otra manera.

Una de las normas de actividades regulatorias más usada es el Diccionario Médico para Actividades Regulatorias (MedDRA, por sus siglas en inglés), que tiene una licencia libre para autoridades regulatorias o para usos sin ánimo de lucro. La norma está organizada en una serie de jerarquías conceptuales que agrupan eventos adversos que comparten características de afectación de un órgano o sistema o están asociados a un procedimiento médico. En los sistemas de notificación de farmacovigilancia, lo ideal es que en la interfaz del usuario aparezca una lista de términos

CUADRO 10. Ejemplos de indicadores para medir la calidad de la vigilancia de eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o a la inmunización

INDICADOR	FÓRMULA
Tasa de notificación de ESAVI	<ul style="list-style-type: none"> Número de eventos / denominador escogido (la tasa de ESAVI para control de calidad se calcula con el número de lactantes sobrevivientes como denominador).
Oportunidad de la notificación	<ul style="list-style-type: none"> Fecha de notificación y fecha de inicio de los síntomas. Porcentaje de casos de ESAVI notificados a tiempo en el nivel nacional (< 24 horas de notificación desde la notificación primaria).
Oportunidad de la investigación	<ul style="list-style-type: none"> Fecha de inicio de la investigación y fecha de inicio de los síntomas. Porcentaje de eventos graves cuya investigación inició en las primeras 48 horas. Porcentaje de investigaciones de ESAVI cuyas conclusiones fueron avaladas por resultados de estudios complementarios especiales (muestras clínicas, hallazgos post mortem y hallazgos de laboratorio de muestras de vacunas). Porcentaje de casos en los que la evaluación de causalidad por el comité nacional de vacunación segura se completó dentro de los 30 días posteriores a la recepción de la documentación. Porcentaje de casos de ESAVI revisados por el comité nacional de vacunación segura no evaluable debido a la falta de información.
Compleitud de la notificación	<ul style="list-style-type: none"> Porcentaje de eventos sin datos faltantes en las variables obligatorias. Porcentaje de eventos con al menos un dato faltante.
Validez de los datos	<ul style="list-style-type: none"> Porcentaje de eventos sin errores^a en el registro de variables.

Notas: ^a Los errores más frecuentes son las incongruencias entre las fechas y los errores en la clasificación diagnóstica o en el registro de la clasificación final de causalidad del evento, entre otros.
 ESAVI: evento supuestamente atribuible a la vacunación o inmunización.

(nombres de eventos adversos) y el sistema de notificación facilite la clasificación de dicho evento según el mejor grupo o nivel de la nomenclatura utilizada. Sin embargo, aun en los sistemas más desarrollados, se destina personal para revisar las notificaciones y los datos clínicos y verificar la clasificación de las notificaciones (31, 60).

La probabilidad de detectar un evento adverso poco frecuente aumenta de manera proporcional al número de registros sumados al proceso de detección de señales.

Por lo anterior, muchas iniciativas nacionales y globales buscan aumentar el repositorio de datos combinando varias fuentes de información. Tal es el

caso de la tarea que desarrolla el Centro de Monitoreo de Uppsala (UMC, por sus siglas en inglés), que se encarga de recibir las notificaciones de seguridad de medicamentos y vacunas de todo el mundo y aplicar métodos estadísticos de análisis de datos para la detección de señales y la caracterización de la seguridad de los productos de uso en seres humanos.

En el caso de la vigilancia de ESAVI, es fundamental obtener la información del estado vacunal de la persona afectada, lo que exige que el sistema de información nominal de inmunización sea interoperable o esté vinculado al sistema de vigilancia de ESAVI.

8.2.1 Recomendaciones para la detección de señales

Algunas recomendaciones para la detección de señales son las siguientes (57, 60):

1. Concentrar muchas de las tareas en garantizar que la calidad de las notificaciones en términos de completitud y validez sea muy alta. Si la información en las bases de datos no es fiable, los resultados del proceso de detección de señales serán equivocados.
2. Dedicar recursos para capacitar al personal que revisa las notificaciones y, así, garantizar la clasificación y codificación correcta de los casos.
3. Utilizar un criterio de clasificación de eventos adversos conocido y capacitar al personal en el uso de ese criterio.
4. El proceso de detección de señales se puede hacer en el nivel términos preferidos según la nomenclatura MedDRA o desde niveles de clasificación detallada según la CIE-10 u CIE-11. El nivel de análisis puede ser variable.
5. Las categorías de análisis de los eventos adversos para aplicar los métodos estadísticos de detección de señales pueden crearse con técnicas de ingeniería del conocimiento.
6. El análisis debe hacerlo una persona con experiencia en análisis de datos cuantitativos, lo ideal es que sea un profesional en estadística.
7. La base de datos debe incluir, como mínimo, las variables nucleares definidas en el capítulo de notificación de datos. Se deben agregar también los códigos de clasificación de los eventos adversos.
8. El primer método de análisis de datos debe ser el de producción de estadísticas de desproporcionalidad por su facilidad en la aplicación, interpretación y eficiencia.
9. Es necesario definir protocolos y algoritmos de análisis de datos para la detección de señales como métodos alternativos al análisis de desproporcionalidad.
10. Se debe estar atento a las publicaciones que evalúan los métodos de análisis y los algoritmos de detección de señales.
11. Los análisis de subgrupos han demostrado beneficios claros y deberían aplicarse.
12. No se recomienda realizar análisis estratificados o ajustados, dado que no han mostrado beneficios adicionales.

Se recomienda trabajar en la creación de estrategias de intercambio y de análisis de información que permitan la realización de análisis de datos longitudinales.

Análisis de causalidad de eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o a la inmunización

En este capítulo se describen conceptos, actividades y recomendaciones para el correcto análisis de causalidad de ESAVI. A continuación, se destacan los puntos clave para su implementación y recomendaciones de coordinación entre las instituciones involucradas.

Este análisis tiene el objetivo de establecer el nivel de certeza con el que se puede afirmar que la vacuna o el proceso de vacunación fue el origen o causa del cuadro clínico y los síntomas o signos observados en la persona vacunada.

PUNTOS CLAVE PARA LA IMPLEMENTACIÓN	RECOMENDACIONES DE COORDINACIÓN INTERINSTITUCIONAL
<ol style="list-style-type: none"> 1. Se deben diferenciar dos niveles de análisis: el individual y el poblacional. Los objetivos en cada nivel deben estar claros. 2. La decisión final sobre la causalidad de un ESAVI debe quedar a cargo de un comité de expertos, no debe ser el criterio de un profesional individual. 3. Según la disponibilidad de capacidad técnica en el nivel subnacional, la decisión de causalidad puede darse en ese nivel. 4. Se recomienda usar la metodología y clasificación propuesta por este manual para la evaluación de causalidad y la clasificación final del ESAVI. 	<p>En los términos de referencia del comité nacional de vacunación segura, se debe aclarar la función de cada una de las instituciones participantes (PNI, ARN y dirección de epidemiología) y las contribuciones que deberán realizar.</p> <p>Todas las instituciones deberán estar capacitadas y conocer muy bien la metodología de análisis de causalidad. Lo ideal es realizar capacitaciones conjuntas que permitan preparar la respuesta coordinada.</p>

La pregunta de evaluación de causalidad requiere la consideración de varios criterios, no solo la observación de una relación temporal entre la administración de la vacuna y el inicio de los síntomas, así como tampoco solamente la observación de una relación matemática (asociación) en el comportamiento de una frecuencia de casos en el tiempo.

En la manifestación del evento es importante, además de definir la relación entre la aplicación de la vacuna y el cuadro clínico de la persona, identificar otros factores que puedan haber contribuido a su aparición. Si bien es cierto que el sistema de seguridad de las vacunas debe

garantizar que, tanto el principio activo como las sustancias adicionales constituyentes del producto usado para la vacunación, no generan daño en la población en la que es usada, se deben evaluar y controlar o modificar otros factores del proceso de atención en salud relacionados con las actividades de vacunación y que pueden contribuir a la generación de tal daño; por ejemplo, cuando una técnica de inyección incorrecta causa infección en el sitio de administración.

En el cuadro 11 se muestra un resumen de los niveles de evaluación de causalidad, métodos y responsables.

CUADRO 11. Niveles de evaluación de causalidad ante un evento supuestamente atribuible a la vacunación o a la inmunización

NIVEL	PREGUNTAS QUE RESPONDE	MÉTODO	¿QUIÉN LO HACE?
Individual	¿Podría la vacuna administrada a la persona ser la causa de sus signos o síntomas?	Análisis de datos clínicos y de la relación entre estos con la vacuna basado en la evidencia disponible y en la experiencia.	Comité institucional de calidad o seguridad del paciente.
	¿Cómo los factores de la atención en salud y del programa de inmunizaciones estuvieron relacionados con los signos o síntomas observados?		Comité nacional de vacunación segura.
Poblacional	¿La vacuna X aumenta el riesgo de aparición del evento X en la comunidad?	Análisis de datos agregados de vigilancia de ESAVI.	Comité regional o comité nacional de vacunación segura.
		Análisis de datos provenientes de estudios epidemiológicos observacionales que busquen probar la hipótesis de asociación entre la vacuna y el cuadro clínico en cuestión.	
		Datos de otros estudios de ciencias básicas y de publicaciones teóricas para cumplir con criterios de causalidad de Bradford Hill.	

Fuente: Instituto de Medicina de los Estados Unidos. Committee to Review Adverse Effects of Vaccines, Stratton KR. Adverse effects of vaccines: evidence and causality. Washington, D.C.: National Academies Press; 2012.

9.1 Criterios de Bradford Hill

En el caso de eventos nuevos, o cuya asociación causal se desconozca, la mayoría de las veces, el análisis individual de caso puede llegar solo a generar hipótesis de causalidad entre la vacuna y el evento, pero la demostración de esa relación (análisis poblacional) solamente se podrá hacer en el contexto de un análisis completo con la suma de la evidencia epidemiológica y la investigación de laboratorio, siguiendo como guía los criterios de Bradford Hill (61):

1. **Fuerza de asociación:** la asociación es una relación estadística o matemática en el comportamiento de la relación entre dos variables. La fuerza de asociación suele medirse en estudios epidemiológicos y en el caso de frecuencia de eventos, y se evalúa midiendo los riesgos o frecuencias del evento. A mayor frecuencia de eventos en los individuos vacunados en comparación con los no vacunados, mayor se dice que es la asociación. Esto requiere reunir evidencia proveniente de varios estudios epidemiológicos de buena calidad que hayan evaluado la hipótesis de asociación entre la vacuna y el evento.
2. **Congruencia:** se requiere que los resultados de varios estudios que evalúan la misma relación causal produzcan los mismos resultados.
3. **Especificidad:** es necesario que un factor genere solo ese efecto. Cuando se demuestra que el evento puede ser producido por varios factores, es más difícil demostrar una relación causal con cualquiera de ellos.
4. **Temporalidad:** el inicio de las alteraciones ocasionadas por el evento ocurre en un momento en que es plausible que haya sido ocasionado por la vacuna.
5. **Gradiente biológico:** a medida que aumenta la dosis de exposición, aumenta el riesgo o la probabilidad de que ocurra el evento. Hasta el momento, no se ha demostrado que este patrón se observe en la incidencia de eventos adversos (62); sin embargo, podría ser considerado a futuro una vez que estén disponibles nuevas tecnologías.
6. **Plausibilidad biológica:** el mecanismo por el que la vacuna ocasiona el evento adverso es coherente con el conocimiento existente sobre la biología humana.
7. **Coherencia:** hay congruencia entre los datos epidemiológicos y los mecanismos biológicos, así como con el conocimiento de la enfermedad o cuadro clínico conocido.
8. **Evidencia experimental:** hay evidencia proveniente de ensayos clínicos controlados y aleatorizados y de otros estudios experimentales que demuestran la relación causal. Los eventos adversos detectados en ensayos clínicos son ejemplos en los que se cuenta con la evidencia de este tipo para demostrar la asociación entre la vacuna y el cuadro clínico de la persona.
9. **Analogía:** hay datos de la relación existente entre otras vacunas con eventos similares o afecciones clínicas similares. Por ejemplo, las convulsiones febriles son eventos frecuentes con la administración de la DTP; por analogía, se puede pensar que, dado el mecanismo inmunitario, otra vacuna puede producir fiebre y convulsiones en niños susceptibles (el mismo tipo de evento).

Como se puede deducir, no es posible cumplir con todos estos criterios con un solo caso; sin embargo, ante la aparición de cualquier evento, sirven de guía para

CUADRO 12. Comparación de tipos de evidencia para el análisis poblacional

EVIDENCIA DEL MECANISMO	EVIDENCIA EPIDEMIOLÓGICA
Solo orienta a favor cuando está disponible.	Puede orientar a favor o en contra de la asociación.
Puede sugerir grupos de población a los que puede afectar la vacuna.	Puede no detectar la asociación cuando el riesgo es pequeño y la muestra no es lo suficientemente grande.
No sirve para predecir el riesgo en grupos poblacionales.	Con frecuencia, es el único tipo de evidencia disponible.
Ejemplo: aislamiento de virus vacunal en los tejidos de los afectados por enfermedad viscerotrópica.	Ejemplo: estudios de series de casos autocontrolados que muestran la asociación entre el síndrome de Guillain-Barré y la vacuna contra la influenza o gripe.

Fuente: Instituto de Medicina de los Estados Unidos. Committee to Review Adverse Effects of Vaccines, Stratton KR. Adverse effects of vaccines: evidence and causality. Washington, D.C.: National Academies Press; 2012.

evaluar la probabilidad causal ante un evento en un caso único. En algunos casos, es posible usar otros criterios¹³.

Para el análisis poblacional se reconocen dos tipos de evidencia, que se describen en el cuadro 12 (23).

La metodología de la OMS se usa para la evaluación de causalidad individual y resume dos tipos de evidencia generales: la evidencia epidemiológica de la asociación entre la vacuna y el evento adverso, y la evidencia del mecanismo por el que la vacuna produce el evento adverso. Se recomienda tener en cuenta esos dos grandes cuerpos de evidencia durante la preparación del informe que se presentará al comité nacional de vacunación segura cuando se realice el análisis (63).

9.2 Responsabilidad del análisis de causalidad

A continuación, se describen los encargados de realizar los análisis de causalidad en cada nivel.

9.2.1 Análisis de causalidad para el caso individual

Lo debe hacer el comité nacional de vacunación segura, que debe estar conformado y operar según las recomendaciones antes descritas.

Si bien el informe del comité es el definitivo, el personal de salud de la institución en la que ocurrió el evento puede realizar su propio análisis con el objetivo de evaluar si existe la posibilidad de que una vacuna nueva haya tenido relación con el evento o si el evento fue debido a un error programático. Esto permitirá aplicar medidas correctivas y de gestión del riesgo desde ese nivel. También sirve para descartar, a este nivel,

13 Para consultar un ejemplo de análisis de causalidad poblacional se recomienda la siguiente publicación: Rasmussen SA, Jamieson DJ, Honein MA, Petersen LR. Zika virus and birth defects: reviewing the evidence for causality. NEJM. 2016;374:1981-7. Disponible en <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmsr1604338>.

un evento coincidente asociado de manera errónea con la vacuna y, en el futuro, mejorar la especificidad de la notificación.

9.2.2 Análisis de causalidad en el nivel poblacional

Este análisis lo debe hacer un comité interdisciplinario de expertos (en el nivel en el que se disponga de la capacidad) porque exige un análisis complejo con evidencias técnicas robustas, que incluyen los datos epidemiológicos, el resumen de la evidencia en la literatura y el análisis de datos de varias notificaciones, no solo del caso individual. En el nivel nacional, lo realiza el comité de expertos en seguridad de las vacunas, y es posible que se deba buscar la opinión de comités regionales y mundiales (p. ej., el GACVS).

9.3 Procedimiento para realizar el análisis de causalidad individual

El grupo de seguridad de las vacunas de la OMS ha propuesto un procedimiento y una serie de herramientas y metodología de evaluación de causalidad que se resumen y se describen a continuación (63).

Paso 1. Evaluación de elegibilidad

El diagnóstico del caso debe estar confirmado y debe cumplir con criterios estandarizados de clasificación según la práctica clínica habitual, las guías de práctica clínica nacionales o internacionales o alguna definición estandarizada, como se comentó en capítulos anteriores. Además, se debe verificar la vacuna implicada y la relación temporal con el caso; es decir, asegurarse de que esta se administró antes del inicio de síntomas o signos del evento, con excepción de los eventos por estrés que pueden desencadenarse inmediatamente antes de la administración de la vacuna.

Para realizar la evaluación de causalidad, la investigación debe estar finalizada y se debe disponer de todos los detalles del caso.

En este paso, se propone definir y formular la pregunta de evaluación, que tiene la siguiente forma:

¿Es la vacuna _____ o la vacunación con _____ la causa de _____?

La evaluación de causalidad se debe hacer para cada vacuna administrada y para cada signo, síntoma, hallazgo anormal de laboratorio, síndrome o enfermedad, según sea el caso.

Paso 2. Lista de verificación

Se aplicará la lista de verificación (véase el anexo B) que evalúa los elementos de análisis y permite dar uso a todos los datos recogidos durante la investigación. Se deben responder preguntas agrupadas en cuatro áreas:

1. ¿Hay evidencia de otras causas?
2. ¿Hay una asociación conocida con la vacuna o la vacunación descrita en la literatura médica?
3. ¿Hay evidencia en contra de una asociación causal?
4. Consideraciones de otros factores (p. ej., tasa basal del evento, antecedentes de salud, factores de riesgo potenciales, medicamentos y plausibilidad biológica, entre otros).

La lista de verificación incluye cuatro respuestas posibles: Sí, No, No sabe y No aplica. Si la respuesta a alguna de las preguntas es "sí", se deben incluir comentarios y avales de la evidencia.

Paso 3. Algoritmo de evaluación de causalidad

Una vez que se han respondido las preguntas de análisis, se aplica el algoritmo que permite observar una tendencia de la evidencia sobre el caso. Si este no es clasificable después de seguir el algoritmo, se recomienda agotar todas las instancias para coleccionar toda la información faltante que permita clasificarlo. El algoritmo no toma decisiones según quién hace el análisis, sino que es solo una guía para saber la dirección de la evidencia; corresponde al comité tomar una decisión y evaluar si está de acuerdo o no con el resultado del algoritmo.

Paso 4. Clasificación del evento

Las clasificaciones posibles son las siguientes:

A. Con asociación causal congruente con la vacuna o con el proceso de vacunación

En este grupo se encuentran dos tipos diferentes de eventos: los que están relacionados causalmente con la vacuna o alguno de sus componentes y los que están relacionados con las condiciones o el contexto del proceso de vacunación.

Eventos con asociación causal congruente con la vacuna o cualquiera de sus componentes

- A1. Evento relacionado con la vacuna o cualquiera de sus componentes.
- A2. Evento relacionado con una desviación de calidad de la vacuna.

Eventos con asociación causal congruente con el proceso de vacunación

- A3. Evento relacionado con un error programático.
- A4. Evento por estrés que tuvo lugar inmediatamente antes, durante o inmediatamente después del proceso de vacunación.

B. Indeterminado

En este grupo de eventos se incluyen situaciones en las que, después de revisar la evidencia, hay incertidumbre sobre la asociación causal, ya sea porque esta es insuficiente o es conflictiva.

- B1. La relación temporal es congruente, pero no hay suficiente evidencia definitiva para asignar la causalidad a la vacuna. Puede ser un evento recientemente asociado con la vacuna. Esta es una señal potencial y necesita ser considerada para extender la investigación.
- B2. Factores determinantes para la clasificación muestran tendencias conflictivas a favor y en contra de una asociación causal con la vacunación.

C. Sin asociación causal congruente con la vacuna o la vacunación (evento coincidente)

El evento es causado por una enfermedad subyacente o emergente o por una afección causada por una exposición a algo distinto a una vacuna.

D. No clasificable

La información disponible no permite clasificar el caso en ninguna de las categorías. Es posible que se requiera información adicional que pueda estar disponible a futuro. Se recomienda, por lo tanto, almacenar toda la información de los casos en una base de datos que permita hacer revisiones periódicas para analizar la detección de señales.

Una vez se ha terminado de clasificar cada caso, se deben planificar las intervenciones adecuadas para cada uno.

9.4 Caso de fiebre amarilla en Perú (continuación del apartado 7.6.3)

A continuación, se describe el análisis de causalidad del caso de fiebre amarilla en Perú.

Pregunta de causalidad:

¿La vacuna contra la fiebre amarilla causó un síndrome de disfunción multiorgánica (enfermedad viscerotrópica)?

I. ¿Existe evidencia sólida de otras causas?	Sí No NS NA	Observaciones
1. En esta persona, ¿la historia clínica, el examen clínico o las pruebas de laboratorio realizadas confirmaron otra causa?	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<i>Todos los estudios complementarios para determinar otra etiología fueron negativos</i>
II. ¿Existe una asociación causal conocida con la vacuna o la vacunación?	Sí No NS NA	Observaciones
Componentes de la vacuna		
1. ¿Existe evidencia en la literatura (publicada y revisada por pares) de que esta vacuna o vacunas puedan causar el evento notificado, incluso si se administran de manera correcta?	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<i>Este evento fue notificado en varios informes de evidencia</i>
2. ¿Existe plausibilidad biológica de que la vacuna pudo haber causado el evento?	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<i>Sí, la vacuna contiene virus vivos y, en casos muy raros, se puede diseminar y replicar activamente, sobre todo en pacientes con inmunocompromiso</i>
3. En esta persona, ¿hubo alguna prueba específica que haya demostrado el rol causal de la vacuna o cualquiera de sus ingredientes?	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<i>En las necropsias se aisló el virus vacunal en múltiples órganos</i>
Calidad de la o las vacunas		
4. La vacuna administrada a esta persona, ¿tiene una desviación de calidad, es de mala calidad o es falsificada?	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<i>En la evaluación de los lotes de la vacuna y la visita a la planta de producción se estableció que no hubo problemas en la calidad de la vacuna</i>
Error programático		
5. En esta persona, ¿hubo un error al momento de prescribir o de efectuar las recomendaciones para el uso de la vacuna (p. ej., no utilizar más allá de la fecha de vencimiento, verificar que el receptor fuera el correcto, entre otros)?	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<i>En la paciente se identificó una neoplasia tiroidea en la necropsia y tenía un diagnóstico previo de una enfermedad autoinmune</i>
6. En esta persona, ¿la vacuna (o alguno de sus ingredientes) se administró de forma no estéril?	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<i>Según la verificación de la técnica de administración y dada la ausencia de casos similares relacionados con el mismo puesto de vacunación</i>
7. En esta persona, ¿el aspecto macroscópico de la vacuna (p. ej., el color, la turbidez o la presencia de sustancias foráneas) era anormal al momento de su administración?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<i>No se tenía muestra del vial al momento de la investigación</i>

8. Cuando esta persona fue vacunada, ¿hubo un error al momento de la constitución o preparación de la vacuna por parte de quien la administró (p. ej., uso del producto incorrecto o diluyente incorrecto, mezclado inadecuado o llenado de jeringa inapropiado, entre otros)?	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<i>No se evidencian errores de este tipo en los registros ni al evaluar la técnica</i>
9. En esta persona, ¿hubo un error en la manipulación de la vacuna (p. ej., se interrumpió la cadena de frío durante el transporte, el almacenamiento o la administración de la vacuna, entre otros)?	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<i>No se evidencian errores de este tipo en los registros ni al evaluar la técnica</i>
10. En esta persona, ¿la vacuna se administró de manera incorrecta (p. ej., dosis incorrecta, sitio o vía de administración incorrectos, tamaño de la aguja incorrecto, entre otros)?	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<i>No se evidencian errores de este tipo en los registros ni al evaluar la técnica</i>

Ansiedad por la vacunación (respuesta desencadenada por el estrés por la vacunación)

11. En esta persona, ¿el evento pudo haber sido una respuesta desencadenada por el estrés por la vacunación (p. ej., respuesta de estrés agudo, trastorno vasovagal, hiperventilación o ansiedad)?	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<i>La historia clínica no es compatible con una respuesta por estrés</i>
--	--	--

Si la respuesta es "Sí" a cualquiera de las preguntas de la sección II, ¿sucedió el evento dentro del período previsto de mayor riesgo?

	Sí	No	NS	NA	Observaciones
1. En esta persona, ¿el evento ocurrió dentro de un tiempo razonable después de la administración de la vacuna?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<i>La ventana de riesgo es de 3 días a 60 días posvacunación</i>

III. ¿Existe evidencia sólida en contra de una asociación causal?

	Sí	No	NS	NA	Observaciones
1. ¿Existe un cuerpo de evidencia publicada, sólida (revisiones sistemáticas, revisiones del GACVS, entre otras) en contra de una asociación causal entre la vacuna y el ESAVI?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<i>La evidencia sólida indica lo contrario</i>

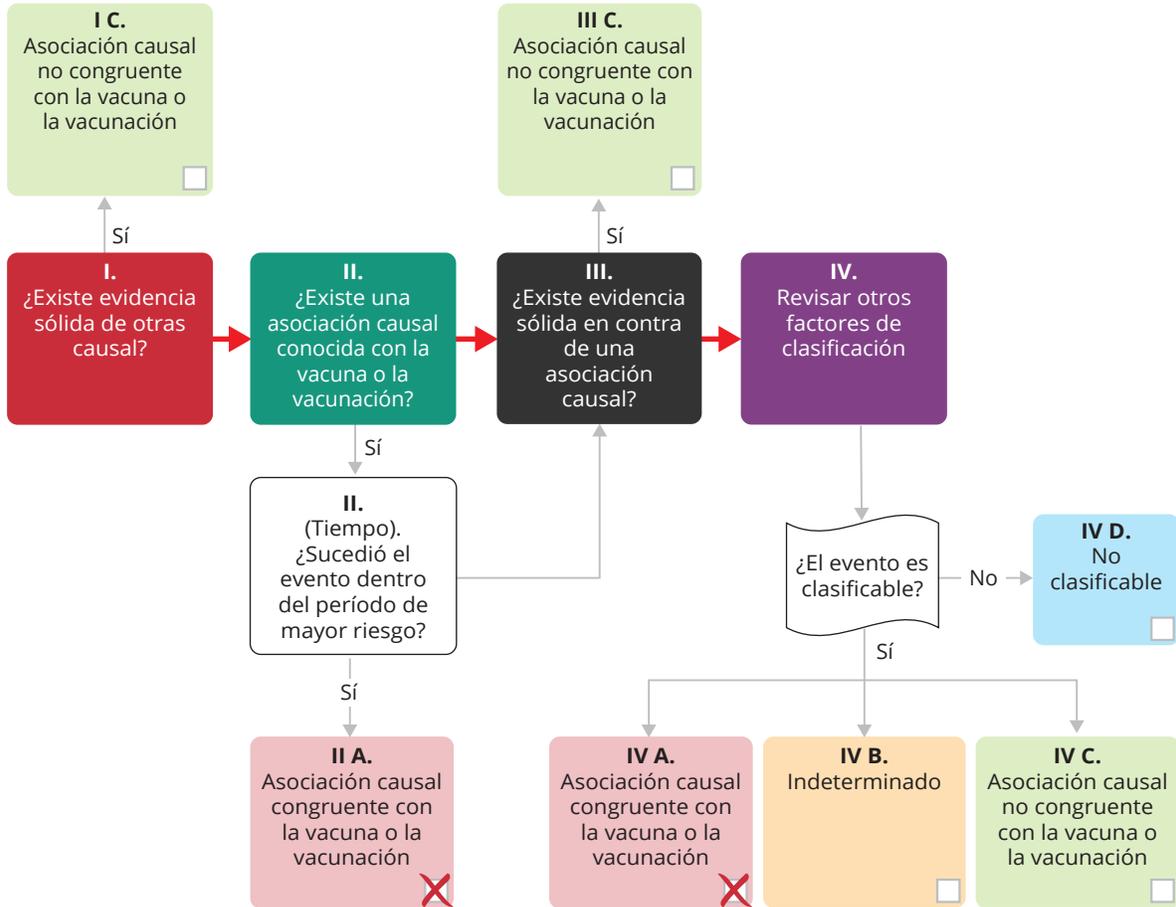
IV. Otros factores que califican para la clasificación

	Sí	No	NS	NA	Observaciones
1. En esta persona, ¿ocurrió en el pasado un evento semejante, después de recibir una dosis previa de una vacuna similar?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<i>Según la historia clínica</i>
2. En esta persona, ¿ocurrió en el pasado un evento semejante, independientemente de la vacunación?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
3. En esta persona, ¿el evento pudo haber ocurrido independientemente de la vacunación (tasa basal)?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<i>No hay evidencia de que otro problema de salud hubiera podido causar esta enfermedad</i>
4. Esta persona, ¿tenía alguna enfermedad, afección preexistente o factor de riesgo que pudo haber contribuido al ESAVI?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<i>La paciente tenía tiroiditis y neoplasia de tiroides. Aunque el mecanismo no es claro, son problemas que pueden alterar la interacción del sistema inmunitario con el virus vacunal</i>
5. ¿La persona vacunada estuvo tomando algún medicamento antes de la vacunación?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<i>Sí, había recibido tratamiento con yodo radioactivo varios meses atrás</i>

6. ¿La persona vacunada estuvo expuesta a algún factor de riesgo potencial (diferente a la vacuna) previo al evento (p. ej., alérgenos, fármacos, productos herbarios, etc.)?

No se identificaron todos los movimientos de la paciente; sin embargo, su entorno habitacional no muestra la presencia de factores de riesgo

De acuerdo con el análisis presentado la tendencia de la evidencia es la siguiente:



Clasificación final:

A. Asociación causal congruente con la vacuna o la vacunación.

I. Evento relacionado con la vacuna o con cualquiera de sus componentes.

NS: no se sabe, NA: no aplica, ESAVI: evento supuestamente atribuible a la vacuna o a la inmunización, GACVS: Comité Consultivo Mundial sobre Seguridad de las Vacunas.

Acciones y respuesta a la notificación de eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o a la inmunización y a la clasificación final del caso

La primera respuesta a la notificación de un ESAVI es la atención del cuadro clínico de la persona afectada, que dependerá del tipo de evento. También se debe mantener una comunicación adecuada con la persona y su familia o acompañantes, se explicará el origen del cuadro clínico y se deberá presentar con claridad el balance entre el riesgo y el beneficio de la vacunación.

En la mayoría de los eventos adversos asociados con el principio activo de las vacunas, el mecanismo de acción tiene relación con la respuesta inmunitaria estimulada por el contacto con el antígeno de la vacuna o por el efecto tóxico que pueda tener cualquiera de los componentes de la vacuna. El tratamiento de estos ESAVI es la modulación de la respuesta inmunitaria o

el tratamiento sintomático a la espera de la resolución espontánea de la afección clínica.

En el caso de los errores programáticos, el daño es causado por problemas en el procedimiento de inyección o de las condiciones que deben cumplirse antes de la administración de la vacuna. El tratamiento médico también es sintomático y específico para el tipo de evento; por ejemplo, para tratar las infecciones en el sitio de la inyección, se utilizan antibiótico por vía sistémica.

Como se estableció en el modelo de vigilancia de ESAVI, la respuesta de comunicación se desarrolla en paralelo con las acciones que se definen en este capítulo. En el próximo capítulo se brindan más detalles acerca de cómo ofrecer esa respuesta.

10.1 Proceso de toma de decisiones posterior a la notificación de un evento adverso

A continuación, se describen los procesos de toma de decisiones correspondientes a cada institución posteriores a la notificación de un ESAVI.

10.1.1 Instituciones de salud

La institución de salud debe tomar las medidas para evaluar los riesgos de su competencia y efectuar las correcciones correspondientes. Revisará el cumplimiento de todas las guías nacionales y de las normas para los centros de vacunación publicadas por el PNI.

En el caso de los ESAVI graves, aunque se puede llevar a cabo un análisis preliminar de causalidad individual, se deben seguir las recomendaciones de los niveles superiores subnacional y nacional. La institución de salud es el lugar donde se aplican las medidas sugeridas por el comité nacional de vacunación segura o el programa nacional de vacunación.

10.1.2 Nivel local

Una vez que ha recibido la notificación y el resultado de la investigación, el nivel de gobierno local de salud se encarga de evaluar la calidad de dichas actividades, revisar que toda la información necesaria ha sido recogida y apoyar las actividades de investigación y clasificación del evento adverso cuando sea necesario.

El nivel local se encargará, además, de notificar al nivel subnacional o nacional, según corresponda, con la estructura administrativa del país.

Este nivel suele encargarse de extender la investigación al nivel extrainstitucional en los casos que se requiere y de involucrar a otras instituciones para el control de eventos de salud pública, tales como los centros subnacionales de farmacovigilancia y los encargados de realizar la vigilancia epidemiológica. El nivel local también tiene como función la investigación de conglomerados que ocurren en la comunidad o en instituciones no relacionadas con el sector salud.

En los casos de muertes en las que se sospecha esté involucrada una vacuna, este nivel debe verificar que se cumpla con los procedimientos de realización de necropsia según la normativa nacional.

10.1.3 Nivel Programa Nacional de Inmunización

El PNI debe observar de cerca los resultados de la vigilancia de ESAVI. El objetivo es la detección temprana y la corrección de errores operativos del programa o de problemas relacionados directamente con la vacuna.

Una vez revisado el expediente del caso o de los casos, el nivel nacional realiza un análisis cuantitativo y cualitativo de las notificaciones a través del comité nacional de vacunación segura mediante las herramientas propuestas en este manual.

Dicho comité emite recomendaciones técnicas, y el programa evalúa su aplicabilidad.

Las decisiones del programa deben tomarse después de un ejercicio deliberativo entre los miembros del comité nacional de

vacunación segura. Las medidas potenciales dependerán de los factores causales y contribuyentes al evento y deben considerar los componentes del programa que se describen a continuación.

Medidas relacionadas con la vacuna

Una vez revisada la cadena de distribución de la vacuna, se debe trabajar con la ARN para recomendar o aplicar medidas de mitigación de riesgos de acuerdo con el tipo de evento y los factores contribuyentes como, por ejemplo, los siguientes:

1. Retirar del mercado de la vacuna implicada.
2. Cambiar el fabricante del producto afectado con desviación de calidad.
3. Cambiar los protocolos de preservación de la cadena de frío y los insumos usados para ese propósito o volver a capacitar al personal.
4. Verificar y ajustar los protocolos de liberación de lotes.
5. Intensificar la supervisión de las actividades de vacunación o de la logística de suministro.
6. Ajustar las actividades de vigilancia para mejorar la colecta de información en casos futuros y corregir errores actuales.

En este punto, el programa definirá el plan de crisis según la repercusión que tenga el evento.

También es necesario garantizar el suministro de una vacuna nueva para no afectar las coberturas de vacunación. Se debe proveer una guía sobre qué se debe hacer durante la contingencia.

Personal

Es necesario pensar en la capacidad técnica y la suficiencia del personal de salud encargado de la vacunación. En el contexto de una campaña de vacunación se requiere la participación de personal de salud adicional por lo que, en el plan de campaña, se debe incluir el tiempo y los recursos para la capacitación del personal nuevo. Además, es necesario aplicar medidas de observación directa durante el inicio de la campaña para identificar y corregir errores en la aplicación de los protocolos de administración segura revisados durante la capacitación.

Se debe informar al personal, de manera temprana, sobre los resultados de las investigaciones de eventos adversos y de la corrección de procedimientos o de las medidas nuevas que se aplicarán. En caso de ser necesario, se deben hacer las recomendaciones necesarias sobre aspectos de gestión del recurso humano necesario para la vacunación.

Instituciones de salud

Las acciones locales para las instituciones de salud deben cubrir dos frentes de acción, el primero es la gestión de riesgos de recurrencia del evento notificado, y el segundo es la atención médica de los afectados por el evento y de las complicaciones derivadas.

Para la gestión de riesgos de recurrencia del evento, es necesario haber aplicado las herramientas de análisis de casos, haber identificado los factores locales contribuyentes y haber sugerido los factores externos que pudieran afectar el desarrollo del evento.

Con ese análisis, es posible evaluar el riesgo de recurrencia y la repercusión del evento y proponer medidas de intervención preliminares que sean de su competencia.

La decisión de suspender la vacunación o el uso de un lote debe tomarse siempre con base en una recomendación nacional emitida por el programa de inmunización o la ARN.

Para la prevención y la atención médica de personas afectadas por errores programáticos, se deben seguir las guías y documentos técnicos publicados por la dirección del PNI.

10.1.4 Autoridad regulatoria nacional

La participación de la ARN incluye proporcionar información relacionada con los datos históricos de seguridad de la vacuna, los detalles del proceso de fabricación y el cumplimiento de buenas prácticas por parte del fabricante de la vacuna en el país. También, si se requiere, la autoridad regulatoria será la encargada de orientar la toma de muestras del producto para los análisis mencionados en el proceso de investigación y de realizarlos. Dicho proceso de análisis debe ser totalmente independiente de los involucrados en el evento, incluido el fabricante de la vacuna.

En caso de que sea necesario retirar un lote o una vacuna del mercado, la ARN será la encargada de coordinar la intervención de toda la cadena de suministro.

A través de las redes de autoridades regulatorias se deberán identificar las alertas internacionales sobre alguna vacuna circulante en el país, y después del análisis nacional se deberá publicar la alerta nacional y notificar a las autoridades correspondientes para generar la alerta internacional.

De manera paralela al programa de inmunizaciones, la autoridad aplicará su experiencia en el análisis para la detección de señales, que se realizarán de manera periódica para compartirlas con el comité de vigilancia de ESAVI.

10.2 Acciones posteriores a la clasificación de un evento adverso

Las acciones generales por tipo de evento adverso son las que se mencionan a continuación.

A. Asociación causal congruente con la vacuna o con el proceso de vacunación

A1. Evento relacionado con la vacuna o con alguno de sus componentes

En caso de ser un evento conocido y descrito antes, se debe dar atención clínica al paciente y garantizar el seguimiento necesario. Si es un evento no descrito antes, es necesario que el comité nacional de vacunación segura emita recomendaciones y tome las medidas necesarias.

En este caso, se evaluará junto con la autoridad regulatoria y el fabricante si es necesario poner en cuarentena el lote o

retirarlo de la distribución y realizar una compra a otro fabricante.

A2. Evento relacionado con una desviación de calidad de la vacuna

Si después del análisis se identifica que la desviación de calidad ha afectado a un lote, o más de un lote, se debe seguir el protocolo de retiro del mercado del lote defectuoso. Esta decisión debe tomarse junto con el comité nacional de vacunación segura, la ARN y el patrocinador o fabricante de la vacuna en el país.

La ARN debe crear la alerta e informar a la OPS para asegurar que llegue a toda la Región.

A3. Evento relacionado con un error programático

Es necesario revisar los procedimientos completos del programa de vacunación para identificar errores o problemas que ocurran de manera sistemática. Aunque las actividades básicas de capacitación deben realizarse, es necesario completar el análisis e identificar los factores causales del problema. Por ejemplo: en un centro de vacunación se notifican, en dos meses consecutivos, dos casos de infecciones de tejidos blandos en el sitio de la inyección, en los dos casos administradas por diferentes operarios. Cuando se hace la investigación, además de los problemas en la capacitación del personal sobre las técnicas de administración segura, se observa que hay un problema de inestabilidad laboral del personal del centro de vacunación. Los

contratos son muy cortos y las condiciones laborales no son las adecuadas, lo que hace que el personal contratado deje el trabajo si recibe una oferta mejor. Las estrategias para resolver este problema desde el nivel local deben ir más allá de la capacitación y sugerir la intervención de la oficina de recursos humanos de la institución involucrada.

A4. Evento por estrés que tuvo lugar inmediatamente antes, durante o inmediatamente después del proceso de vacunación.

Se debe garantizar que la vacunación se realice en un ambiente seguro y tranquilo. En el anexo A se mencionan una serie de recomendaciones para prevenir y atender este tipo de eventos.

B. Indeterminado

B1. La relación temporal es congruente, pero la evidencia definitiva de una relación causal con la vacuna es insuficiente (puede ser un evento de reciente asociación con la vacuna o señal)

Es necesario revisar la presencia de conglomerados en tiempo y espacio. Si no se identifican de manera inmediata, es posible que luego se observen tendencias que se puedan interpretar como una señal de una nueva asociación causal o un aspecto nuevo de una asociación conocida. Para el análisis de señales es necesario contar con una base de datos estandarizada que contenga la información de todas las notificaciones.

B2. Factores determinantes para la clasificación muestran tendencias conflictivas a favor y en contra de una asociación causal con la vacunación.

Se debe evaluar la documentación de los casos para asegurarse de que la información necesaria para clasificar en otra categoría no está disponible. Es posible que la aparición de casos similares obligue a reclasificar algún caso que haya finalizado en esta categoría.

En caso de requerir ayuda, estos casos pueden remitirse a consulta con el comité nacional de vacunación segura y, si es necesario, con la Representación de la OPS para apoyo técnico.

C. Asociación causal no congruente con la vacunación (evento coincidente)

Al igual que para el resto de los eventos, se debe confirmar la ausencia de asociación entre el evento y la vacuna a las personas vacunadas, a los profesionales de salud y a la comunidad. También se debe presentar la evidencia en contra de la asociación con la vacuna. Se deben seguir las recomendaciones de la sección de comunicación del riesgo para garantizar la notificación adecuada de la situación.

Comunicación relacionada con los eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o a la inmunización

11.1 Comunicación del riesgo para los equipos de vigilancia de los eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o a la inmunización

Las vacunas se administran como una estrategia preventiva durante todo el ciclo vital, la mayoría durante la infancia, por lo que las expectativas de la población en relación con su seguridad son bastante altas. Cualquier situación que se perciba como un riesgo puede tener consecuencias negativas en la aceptación y confianza de la población. Por este motivo, es fundamental una óptima comunicación al público.

Un mensaje correcto al público destinatario en el momento oportuno puede repercutir de manera positiva y mantener o aumentar la confianza en las vacunas, la credibilidad en las autoridades de salud o de todo el personal de salud, y evitar un efecto negativo en la apreciación del público

sobre el PNI, con el impacto que eso puede tener en las coberturas de vacunación. Por otro lado, el silencio institucional puede potenciar los rumores y disminuir la credibilidad y confianza en las autoridades y en la vacunación.

La comunicación sobre la seguridad de la vacunación debe considerar un programa o estrategia continua de comunicación que permita sostener la confianza de la población y no limitarse a una respuesta durante una crisis relacionada a la seguridad de la vacunación. Algunas recomendaciones sobre la comunicación en seguridad de las vacunas que deben cumplirse de manera permanente son las siguientes (41, 64, 65):

1. Mantener, fortalecer o recuperar la confianza.
2. Desarrollar un plan de comunicaciones sobre la seguridad de la vacunación.

En este capítulo se revisan algunas recomendaciones sobre el desarrollo de los informes de vigilancia y la retroalimentación de resultados como una herramienta comunicacional importante, además de recomendaciones sobre la comunicación de riesgo asociada a la incidencia de un ESAVI.

En el anexo C de este manual y en el manual de orientaciones técnicas (65) se pueden consultar herramientas adicionales para profundizar sobre la comunicación en seguridad de la vacunación.

Recomendaciones para el desarrollo de informes de vigilancia de casos de ESAVI y retroalimentación de resultados

A los efectos de mantener un registro y archivo histórico de ESAVI, cada formulario de informe de investigación de los eventos estudiados debe guardarse como un documento oficial. Para los eventos graves, se debe escribir un informe extenso que indique más detalles de cada caso y explique de manera acabada las consideraciones del comité de vacunación segura.

Esta guía sirve para la notificación de un caso individual o para la notificación de otros casos relacionados. En el caso de varios casos relacionados, se escribirá un solo informe con datos completos resumidos de cada caso y la identificación de cada uno.

En resumen, el informe debe responder de manera completa las siguientes preguntas:

1. ¿Qué ocurrió?
2. ¿Quién se vio afectado?
3. ¿Cuándo ocurrió?
4. ¿Dónde ocurrió?
5. ¿Cómo ocurrió?
6. ¿Por qué ocurrió?

El contenido sugerido de la notificación de caso individual es el siguiente:

1. Presentación e introducción: debe incluir los datos de identificación de la institución que genera el informe, el tipo de notificación, el número del ESAVI, los autores, los nombres de los integrantes del comité que revisó el caso y otros formalismos que requiera la institución.
2. Resumen: es un resumen corto del informe para dar al público una idea general sobre qué trata el documento. Puede incluir los siguientes puntos clave:
 - Descripción del evento y sus consecuencias.
 - Datos de identificación del evento e informe.
 - Metodología del desarrollo de la investigación.
 - Hallazgos y resultados de la investigación.
 - Análisis de causalidad individual y de factores contribuyentes.
 - Enseñanzas adquiridas y recomendaciones.
 - Plan de seguimiento.
3. Descripción completa del evento y sus consecuencias.
4. Antecedentes y contexto del evento: incluir una descripción breve de la situación de la vigilancia de ESAVI en el momento de la identificación del evento. Se deberán mencionar las tendencias de eventos similares o de conglomerados previos identificados del mismo evento, mencionar si ocurrió en el contexto de una campaña de vacunación y cuál era el estado de avance y desarrollo de la campaña, entre otros.
5. Presentación del equipo de investigación: nombres, afiliaciones y resultados del proceso de declaración de interés.

6. Metodología de investigación: se debe describir el proceso de investigación y los métodos usados. Se debe indicar cómo se recopiló la información utilizada (entrevistas, revisión retrospectiva de registros clínicos y reuniones con trabajadores de instituciones de salud, entre otros datos) y cuál fue el resultado.
7. Resultados de la investigación:
 - Cronología de los eventos: línea de tiempo.
 - Mecanismo de detección y notificación.
 - Descripción de la evidencia de los eventos clínicos completos y del desenlace clínico.
 - Descripción de los aspectos relacionados con la vacuna: tipo de vacuna, productor, tiempo de la licencia o autorización de comercialización, origen, historia de eventos adversos notificados en la Región y en el país, entre otros.
 - Descripción del desarrollo del programa en la Región y de las actividades de vacunación.
 - Identificación de factores contribuyentes y problemas en la prestación del servicio de vacunación o en la prestación del servicio de salud para la atención de los eventos.
8. Análisis de causalidad: argumentación del análisis.
9. Enseñanzas adquiridas.
10. Recomendaciones: soluciones, proyecciones.

Se recomienda elaborar un informe periódico agregado como mínimo cada seis meses y siempre ante eventos especiales como campañas masivas de vacunación o después de la introducción de una vacuna nueva.

El objetivo de los informes es presentar el estado de la seguridad de las vacunas en el país, el estado de la vigilancia y soportar la toma de decisiones a todo nivel para el mejoramiento permanente del sistema de seguridad de las vacunas.

El contenido sugerido de este informe periódico y agregado de casos es el siguiente:

- Presentación.
- Actualización resumida del estado actual del programa de inmunización.
- Descripción de hechos relevantes ocurridos desde el último informe.
- Presentación de indicadores de vigilancia de ESAVI y caracterización completa del comportamiento de los eventos.
- Presentación de casos especiales: respuesta y recomendaciones.
- Recomendaciones completas derivadas del análisis.
- Presentación de la evaluación de calidad y monitorización de calidad del sistema.
- Conclusiones.

Además del informe, es necesario trabajar con el equipo de comunicaciones el desarrollo de otras estrategias de retroalimentación y comunicación sobre su quehacer y los hallazgos del sistema de vigilancia de ESAVI, aun cuando no se trate de un evento especial o de riesgo.

11.2 Estrategia de comunicación en caso de eventos de riesgo

Como se observa en el modelo de vigilancia, las actividades de comunicación se relacionan con las actividades de vigilancia. En la figura 8 se describen las tres fases de la estrategia permanente para desarrollar un plan de comunicación de riesgo.

Este plan permite desarrollar herramientas para enfrentar situaciones de crisis que puedan

FIGURA 8. Fases de la estrategia de comunicación ante una crisis relacionada a la vacunación



Fuente: adaptada de Organización Mundial de la Salud. Oficina Regional para Europa. Vaccine crisis communication manual. Copenhagen: OMS. En prensa.

surgir, entre ellas, la aparición de un ESAVI. El equipo y la comunidad estarán preparados para enfrentar las situaciones que rodean un ESAVI y sabrán cómo responder de manera coordinada ante diferentes eventos que puedan comprometer el funcionamiento del programa de inmunización.

A continuación, se describen las tres fases del plan de comunicación del riesgo frente a un ESAVI.

11.2.1 Fase de preparación: prevención y preparación de la comunicación y respuesta a eventos relacionados con la vacunación

El proceso de comunicación debe ser permanente para mantener la confianza en la seguridad de las vacunas y en la vacunación. Se sugiere mantener una comunicación constante

con los medios de difusión y proponer una estrategia permanente en redes sociales que entregue herramientas sobre la percepción del riesgo que tiene el público acerca de las vacunas y de la vacunación (65, 66). También se deben comunicar los beneficios de las vacunas y mantener elevada la confianza en ellas.

Dentro de esta fase, se sugieren las siguientes actividades:

1. Conocer las evidencias:
 - Entender los determinantes de la comunicación en seguridad de la vacunación: es importante considerar que existe una brecha en la percepción de riesgo entre el personal de salud y la población general.
 - Monitorear la percepción pública: detectar preocupaciones, datos de

- fondo, opinión pública e información de redes sociales. Algunas herramientas recomendadas para el monitoreo son los resúmenes de prensa, las encuestas de opinión, las investigaciones científicas, la vigilancia de rumores y el monitoreo de redes sociales e información desde el personal de salud.
2. Trabajo con actores interesados:
 - Crear el mapa de actores: en esta fase, esto permite planificar de manera eficiente los mensajes y el despliegue de recursos. Es importante mencionar que se deben identificar tanto a los actores colaboradores como a los obstaculizadores (66).
 - Construir alianzas estratégicas con los actores de los medios de difusión y de grupos de sociedad civil.
 3. Establecer el mecanismo de respuesta: ante la emergencia de una crisis, se sugiere establecer un grupo de trabajo con los actores identificados en la etapa anterior. Se recomienda, entonces:
 - Tener claras las funciones de cada actor en caso de un evento relacionado con la vacunación. Es necesario asignar la responsabilidad de vocero oficial y de equipo de apoyo de medios de difusión. El vocero suele ser un funcionario de alto nivel (el ministro o quien se designe a la vocería oficial), que pueda tomar decisiones y que genere confianza en el público. Debe informar y capacitar a todo el personal del programa y de vigilancia de ESAVI sobre cómo brindar la respuesta.
 - Identificar situaciones y escenarios potenciales, así como las preguntas que se podrían formular en ese momento y prever cuál puede ser la fuente de información para responder y el tipo de información que requerirá.
 - En situaciones especiales como una campaña de vacunación, informar sobre los riesgos potenciales de la administración de la vacuna en esta situación y definir los mensajes de información a los medios de difusión.
 - Asignar una partida presupuestaria para la capacitación, la planificación y la respuesta a la crisis en las actividades del programa de inmunización.
 - Capacitar al personal: se sugiere que los equipos reciban capacitación continua en el manejo comunicacional de las crisis.
 - Es muy recomendable desarrollar un manual o guía para los medios de difusión. También es muy útil incluir, en los programas nacionales de inmunización, a un periodista o comunicador con experiencia en comunicación del riesgo en salud.
 - Preparar mensajes generales y específicos para cada vacuna.

El mensaje

Cuando se desarrolla el plan, se deben preparar mensajes clave que consistan en frases cortas, claras y que no usen lenguaje técnico si el destinatario es el público general. Se podría usar lenguaje técnico si los destinatarios son expertos, personal de salud o científicos y se requiere su colaboración en difundir el mensaje.

La participación de los actores clave, incluida la comunidad, permitirá adaptar, evaluar y validar el mensaje preparado y predecir el impacto que podría tener.

Según el grupo de asociación causal en el que se encuentre el evento, los mensajes pueden ser específicos para la situación:

1. Asociación causal congruente con la vacuna o con el proceso de vacunación:
 - Las vacunas conllevan riesgos mínimos asociados con el producto activo, con el proceso de fabricación y con su administración (esto último, si se respetan las buenas prácticas de vacunación). Estos riesgos son mucho menores que el riesgo de que las personas no vacunadas adquieran la enfermedad.
 - El proceso de fabricación y aprobación de las vacunas es muy riguroso; esto permite minimizar los errores que pueden ocasionar daños o lesiones en las personas. Vigilarlos es el primer paso para corregirlos.
 - El personal de salud puede cometer errores durante las actividades de administración de cada vacuna. Vigilar estos errores, promover buenas prácticas de vacunación y las capacitaciones continuas permiten prevenir futuros errores.
2. Asociación causal indeterminada:
 - La información obtenida del evento no permite establecer la causa del evento observado; sin embargo, las autoridades trabajan para reducir al mínimo la posibilidad de que la vacuna sea el problema.
3. Asociación causal no congruente con la vacuna o la vacunación:
 - Todas las pruebas descartaron algún papel de la vacuna o del proceso de aplicación de cualquier vacuna.
 - El evento fue causado por una característica del paciente.

Recomendaciones para construir mensajes clave

1. No sobrecargar al público con mucha información. Definir dos o tres mensajes clave y algunos hechos específicos a resaltar.
2. Cuando se requiera alguna acción por parte del público, resaltar el valor de este.
3. Señalar el aspecto humano de la situación. Es necesario pensar cómo conectar al público con la situación. Se prefieren los mensajes emocionales con narrativas personales.
4. Se pueden preparar mensajes más técnicos para personal de la salud entrenado.
5. Escoger bien el diseño gráfico de los mensajes o materiales con los que se pretende dar la respuesta. Se recomienda invertir suficientes recursos en la propuesta gráfica.
6. Si el mensaje es periódico, incluir un logo o un icono gráfico que identifique todos los mensajes de un mismo plan.
7. En síntesis, el mensaje debe ser: conciso, sin demasiado lenguaje técnico y acrónimos, con frases que lleven a la acción, mencionar lo que se puede hacer en lugar de hacer hincapié en lo que no se puede hacer (mensaje positivo), y corto, con una frase memorable y específica que pueda ser pronunciada en 15 segundos.
8. Enseñar al público a construir resiliencia: sensibilizar a la población acerca de los grandes beneficios y los pequeños riesgos relacionados con la inmunización y las enfermedades prevenibles con la vacunación.
9. Monitorear y evaluar los eventos.

Durante el trabajo, es importante monitorear y evaluar los eventos que potencialmente pueden convertirse en una crisis (figura 9),

FIGURA 9. Resumen del proceso sugerido para responder de manera adecuada a un evento que puede dañar la confianza en las vacunas



Fuente: adaptado de Organización Mundial de la Salud. Oficina Regional para Europa. Vaccine crisis communication manual. Copenhague: OMS. En prensa.

como los ESAVI, publicaciones y debates sobre la seguridad de la vacunación y cambios en los esquemas de vacunación. Con base en esta evaluación, se puede identificar la respuesta apropiada.

Los eventos pueden clasificarse, según su potencial repercusión, en bajos, medios o altos. Cada una de estas categorías requiere una respuesta diferente. Es necesario seleccionar las fuentes adecuadas de información para recabar los detalles del evento. La fuente primaria de información oficial deben ser los equipos de vigilancia de ESAVI dependientes del ministerio de salud, el instituto de salud pública o la ARN. La participación del personal de comunicación

en el comité nacional de vacunación segura desde antes de la aparición de cualquier evento puede permitir que entiendan muy bien la situación de riesgo cuando esta ocurra y facilitarles la planificación de la comunicación y orientar al resto del equipo de vigilancia.

Una vez caracterizado el problema, se debe definir la repercusión que puede tener, con base en los factores que puedan afectar el nivel de atención del público, tales como:

1. Incertidumbre en la causalidad del evento.
2. Los eventos graves, temidos, dramáticos o memorables por alguna razón despiertan emociones o miedos.

3. Población involucrada: el riesgo del evento es mayor si ocurre en niños o en mujeres embarazadas.
4. Si hace parte de una campaña de vacunación y si se aplicó una estrategia de prevención adecuada.
5. Si es una vacuna relativamente nueva.
6. Es un evento o vacuna de interés para un público especial o una audiencia muy grande.
7. Si es un rumor, ¿cuál es el nivel de credibilidad que se tiene?

Dado que en el plan de comunicación permanente se incluye el monitoreo de eventos y es posible que se detecte una crisis potencial, es necesario contar con personal entrenado para esta tarea.

Definir si el evento merece o no ser comunicado

En general, los eventos con escasa repercusión deben ser comunicados solo a la población afectada, y requieren hacer seguimiento a la evolución de la confianza en el programa; la mayoría de estos eventos se registran y se notifican en los informes periódicos, que deben ser públicos. Los eventos de repercusión media deben vigilarse e intensificar la fase de preparación. Por el contrario, los eventos de gran repercusión requieren ampliar un nivel de respuesta elevado e inmediato. En ese caso, se debe continuar a la fase de implementación. La evaluación del contexto puede también afectar la decisión de comunicar o no comunicar; por ejemplo, si hay un evento no grave que ocurre en un momento de estrés político para el país, quizás lo más prudente sea confirmar su causalidad o esperar la comunicación en el momento adecuado.

El plan de comunicación se debe difundir con rapidez, y se debe instaurar la respuesta lo más

pronto posible, antes de que la velocidad de desarrollo de los eventos supere la capacidad de respuesta.

11.2.2 Fase de implementación

Es necesario que el plan de comunicación se difunda rápidamente. Los contenidos del plan pueden ser los siguientes (40):

1. Antecedentes.
2. Metas.
3. Objetivos.
4. Público.
5. Mensajes.
6. Estrategia.
7. Marco de tiempo.
8. Presupuesto.
9. Monitoreo.
10. Evaluación.

Etapas de la fase de implementación

1. Coordinar y comprometer: durante esta etapa, el grupo de trabajo debe reunirse de inmediato y establecer un mecanismo de coordinación, incluidos los actores técnicos del área de inmunización e, idealmente, actores que apoyen en el manejo comunicacional. Este mecanismo facilita que todos los actores tengan una vocería única y que los mensajes comunicados al público estén alineados con el plan de comunicaciones.
2. Crear la respuesta e implementar la estrategia: en esta fase se inicia la selección del público destinatario, se adaptan los mensajes previamente desarrollados a cada tipo de público y se seleccionan los medios de difusión apropiados.
3. Compartir información: se selecciona la vocería y se enseñan las técnicas para dialogar con los medios de difusión. Cuando no es posible contar con el vocero, se puede emitir un comunicado

- y declaraciones escritas, previa revisión y aprobación por el equipo.
4. Se deben anticipar preguntas y escenarios con los medios y la comunidad, y generar estrategias comunicacionales adecuadas (65).
 5. Sea una entrevista, un comunicado o una conferencia de prensa, debe existir una fase de preparación previa. Para obtener más información con respecto a las recomendaciones generales y comunes a estas estrategias, se sugiere consultar el manual de orientaciones técnicas para la comunicación de crisis relacionada con la seguridad de las vacunas (65).
 6. Si no se tiene información suficiente o no hay información, se deben considerar las siguientes acciones:
 - Mantener la confianza y reflejarla. Si algo se desconoce, decirlo. Ser transparente y calmar a la población; por ejemplo: “estamos estudiando esa situación y en cuanto tengamos la respuesta, se las comunicaremos por los canales oficiales, que son los siguientes...”.
 - No decir nada que no se pueda apoyar en evidencias, no hacer promesas de las que no haya certeza de que se pueden cumplir.
 - Ser completamente honesto.
 - Ser empático con la situación. Asegurarse de que se han tomado todas las medidas posibles para atender la situación y proveer información oportuna.
 - No olvidar mencionar e insistir en el beneficio de la vacunación, en relación con las muertes y las enfermedades evitadas.
 - Entregar información de los antecedentes de la vacuna y del programa de inmunización.

- Definir el momento y la fecha en la que se dará más información al público.
- Agradecer la paciencia y la participación, en especial en el caso de que se necesite una acción por parte de la población.

Si el tiempo lo permite, es necesario evaluar antes la calidad y el efecto proyectado de los mensajes preparados.

Se debe hacer un seguimiento permanente al plan de comunicaciones y a las barreras o imprevistos encontrados y considerarlos en el presupuesto de la estrategia.

Se han identificado seis determinantes de la confianza del público, que se describen en la figura 10.

Los medios de difusión

Es necesario entender que los medios de difusión tienen intereses particulares y espacios que vender, por lo que siempre el volumen de la audiencia que generen sus mensajes será una prioridad. En consecuencia, puede ser tan atractivo el éxito del programa de inmunización o de una campaña de vacunación como su fracaso. Además, la manera en que se presenta el mensaje puede aumentar su efecto negativo en el público.

La orientación dada por el programa de vacunación puede ser fundamental, así como la confianza del medio que emite el mensaje. De la misma manera en que los medios de difusión pueden acabar con la confianza en el programa pueden ser aliados importantes para minimizar los riesgos en una situación de crisis.

Los medios usados para transmitir el mensaje dependerán de cada país y de cada nivel subnacional del que se hable. Por lo tanto, es

FIGURA 10. Determinantes de la confianza del público en la comunicación de crisis

C apacidad	Demostrar que se tienen los conocimientos para manejar una crisis.
O bjektividad	La información y las acciones para manejar la crisis no deben resultar afectadas por un conflicto de intereses.
T ransparencia	Es fundamental que la comunicación sea transparente, honesta y abierta. No se deben ocultar hechos.
I nclusividad	Considerar todas las opiniones relevantes.
C oherencia	Todas las estrategias de comunicación deben estar coordinadas y ser coherentes, con especial atención en las diferencias contextuales y culturales.
E mpatía	El diálogo debe ser bidireccional, se deben considerar las inquietudes sobre la seguridad de las vacunas y de la vacunación, y hacer hincapié en el bienestar individual y poblacional.

Fuente: adaptada de Renn O. Risk communication: insights and requirements for designing successful communication programs on health and environmental hazards. En: Heath RL, O'Hair HD (eds.). Handbook of risk and crisis communication. Nueva York: Routledge; 2008:81-99.

necesario identificar los medios más usados en el país y aprender a usar esa plataforma para transmitir el mensaje.

Al inicio de una situación de crisis o de repercusión alta, es posible que se conozca poca información, pero es necesario informar de manera temprana para evitar que se generen o diseminen rumores. Se debe aclarar qué características tiene la información otorgada y cuándo se podrán dar más detalles. En general, las opiniones de expertos en este punto suelen tener más credibilidad que la opinión de una institución oficial.

Al seleccionar el tipo de medio a usar, se deben considerar las características particulares de cada uno, sus atributos y sus costos.

Existen varias herramientas y canales de comunicación, para revisarlas en profundidad, se puede consultar el manual de orientaciones técnicas ya mencionado (65).

Es importante trabajar en la propuesta gráfica, para lo que resulta necesario diseñar gráficos que representen el balance riesgo-beneficio de las vacunas y señalen con claridad los riesgos de adquirir la enfermedad salvaje. Las infografías suelen ser muy útiles.

Participar en debates sobre la seguridad de la vacunación en medios de difusión masiva puede generar una falsa sensación de igualdad de posturas. Es preferible no participar en este tipo de debates, pues la población puede confundirse.

Monitoreo y evaluación durante la aplicación

El monitoreo consiste en actividades de medición que se desarrollan durante el curso de la estrategia de comunicación y la evaluación; es un proceso estructurado que suele desarrollarse al final de la fase de aplicación, y que permite conocer la eficacia de la estrategia, los costos reales y aprender para eventos futuros.

El monitoreo debe incluir no solo indicadores de progreso de la aplicación en términos de tiempo y costos, sino también de la evolución de la opinión del público y de los medios acerca de la vacunación, además de detectar rumores o mensajes equivocados a los que se requiera responder.

Para el desarrollo de la evaluación, lo más importante es definir con claridad los criterios de evaluación y garantizar que estos sean realistas, creíbles y específicos.

Manejo de una situación de crisis mediática del programa

Una crisis es una situación en la que hay una pérdida real o potencial de la confianza en una vacuna o en el programa de vacunación y que es iniciada por una información relacionada con un ESAVI (66).

Como se mencionó antes, se deben prever las crisis y se debe considerar, en una etapa temprana, un plan inicial que permita dar una respuesta inmediata. En general, se deben seguir las mismas actividades descritas para la comunicación del riesgo. Algunas recomendaciones específicas para el manejo de crisis son las siguientes:

1. Prepararse para el peor escenario y desarrollar estrategias de respuesta:
 - Definir acciones preventivas para mitigar el efecto de un evento mediante la monitorización de medios y el uso de las alianzas estratégicas desarrolladas.
 - Aplicar acciones de mitigación; es decir, actuar de manera temprana para evitar que la situación escale.
2. Las primeras acciones para desarrollar son:
 - Mantener mensajes clave y declaraciones claras (que dependerán del contexto cultural), por ejemplo:
 - a) “Hemos asignado todos los recursos necesarios para la investigación de este evento desafortunado y estamos haciendo todo lo posible para conocer las razones lo más pronto posible.”
 - b) “Hemos aplicado un plan de respuesta a la crisis.”
 - Elaborar un listado de preguntas frecuentes y respuestas.
 - Elaborar un listado de expertos que no pertenezcan al programa ni al gobierno y que constituyan una fuente de información confiable.
 - Elaborar un listado de contactos en los medios y un registro de llamadas y contactos realizados.
 - Elaborar un listado de todos los actores que se debe mantener informados, incluidos los canales de información apropiados para cada uno.
 - Asegurarse de que los organismos directivos conocen y apoyan el plan definido.
 - Definir y asignar roles y responsabilidades, además de colaboraciones.

- Establecer canales de comunicación con los medios de difusión y definir la periodicidad de los mensajes y los mecanismos por los que se entregarán.
- Hacer seguimiento a noticieros, redes sociales y periódicos para conocer el estado de la comunicación y la percepción del público.

Caso de crisis de comunicación en Colombia

El 3 de junio del 2014, se notificó sobre un brote potencial de causa desconocida al Instituto Nacional de Colombia. Se informó que 15 niñas de entre 11 y 17 años atendidas en el hospital municipal de Carmen de Bolívar manifestaban síntomas similares como taquicardia, disnea y parestesia en manos y piernas después de la administración de la vacuna contra el virus del papiloma humano. Durante la investigación de campo, el número de casos aumentó de manera progresiva y llegó a 517 casos notificados con síntomas similares en los primeros seis meses después del informe inicial. La noticia se difundía por las redes sociales, la televisión, la radio y los periódicos, y los casos aumentaban a medida que lo hacía la atención mediática. En la investigación del evento, se realizaron evaluaciones clínicas exhaustivas de las pacientes y se incluyó la participación de expertos en neurología, toxicología y psiquiatría. También se realizaron un estudio de casos y controles en el área para evaluar la asociación con múltiples factores de riesgo potenciales. Se realizaron consultas nacionales e internacionales sobre la seguridad de la vacuna. Por último, no se encontró asociación alguna entre la vacuna y los síntomas.

Ante la repercusión masiva en la sociedad, las instituciones gubernamentales desarrollaron varias actividades de intervención en

comunicación, tales como el apoyo de la respuesta de comunicación local por parte del ministerio de salud, la creación de un grupo de coordinación de la respuesta al nivel nacional, la creación de alianzas con sociedades científicas y con medios de comunicación y el apoyo a dichos medios en la emisión de informes sobre la situación en el municipio. Además, se observó una participación directa del ministro de salud y de referentes del sector público en la zona, que atendieron las necesidades y las quejas de la comunidad. Un equipo de apoyo permanente en el municipio y coordinado por el ministerio de salud monitorizaba la situación en el nivel local y apoyaba la coordinación de la aplicación de las estrategias propuestas en el nivel central por las autoridades locales.

Además de las actividades de comunicación, se aplicaron estrategias de bienestar social para la población general y de salud mental para las poblaciones vulnerables.

La difusión de la noticia del evento en los niveles nacional e internacional tuvo efectos importantes sobre las coberturas de vacunación, que disminuyeron en el país y en algunos países de América Latina.

La Oficina Regional para Europa de la OMS ha elaborado una lista de verificación para evaluar si un sistema de salud está preparado o no; puede consultarse en el anexo C.

11.2.3 Fase de evaluación

En esta fase, se debe evaluar la respuesta comunicacional a la crisis relacionada con vacunas para identificar las enseñanzas adquiridas, evaluar si se cumplieron las metas y los objetivos planteados al inicio y analizar

qué acciones podrían ponerse en marcha para obtener mejores resultados en el futuro.

Debe reconocerse que no siempre será fácil evaluar si se logró cumplir el objetivo de mantener o fortalecer la confianza en la vacunación.

Se debe prestar especial atención a los siguientes elementos:

1. Coordinación con el grupo de respuesta de la crisis y otros actores clave.
2. Elementos relacionados con la transparencia y la comunicación con el público.
3. Comprender las perspectivas públicas.
4. La elección y eficacia del o de los canales de comunicación utilizados.

Aunque la crisis relacionada con vacunas puede haber concluido y haberse manejado con eficacia, se debe iniciar la fase de preparación para una futura crisis potencial. Esto significa que todos los actores relevantes deben conocer sus funciones y continuar el monitoreo de la percepción pública sobre las vacunas.

Evaluación

En esta fase, se sugiere a los equipos que evalúen el éxito o la efectividad en el manejo de la crisis, principalmente si han logrado mantener o recuperar la confianza del público. A continuación, se comparten preguntas que pueden guiar la presente fase (cuadro 13).

Compartir las enseñanzas adquiridas

Preparar un informe con los hallazgos principales, las enseñanzas y las buenas prácticas, los elementos positivos y negativos que se registraron durante el manejo de la crisis y compartirlo con el grupo de respuesta y otros actores clave relevantes.

Revisar y fortalecer el plan de comunicación en crisis

Asegurarse de incorporar las enseñanzas adquiridas y las buenas prácticas identificadas en el proceso de evaluación, como un plan de comunicación de crisis para optimizar la respuesta en una futura crisis.

CUADRO 13. Preguntas que guían la fase de evaluación

RETROALIMENTACIÓN GENERAL Y EVALUACIÓN

1. ¿Qué tan exitoso fue el manejo de la crisis?
2. ¿La respuesta general a la crisis fue efectiva?
3. ¿Se desarrolló de manera oportuna y rápida?
4. ¿Se cumplió el objetivo comunicacional general?
5. ¿Qué debilidades se identificaron?
6. En caso de una nueva crisis relacionada con las vacunas, ¿qué podría mejorarse y cómo?
7. ¿Se consideró de manera apropiada a las poblaciones vulnerables, con capacidades diferentes o en situación de discapacidad?
8. ¿Se contó con un presupuesto para el manejo de la crisis en vacunas, que incluya, de ser necesarios, recursos humanos adicionales? De ser así, ¿fueron suficientes los recursos disponibles?

GRUPO DE TRABAJO EN COMUNICACIONES SOBRE INMUNIZACIÓN Y GESTIÓN DE ACTORES RELEVANTES

1. ¿Se estableció a tiempo el grupo de respuesta de la crisis u otro mecanismo diferente de respuesta?
2. ¿Se involucraron todos los actores clave?
3. ¿Se informó a los actores clave de manera apropiada durante todas las etapas del proceso?
4. ¿Los actores clave fueron receptivos y actuaron de acuerdo a sus responsabilidades y funciones?
5. ¿Se percibió algún conflicto de interés entre los actores clave involucrados?
6. ¿Cómo podría el equipo estar mejor preparado en una futura crisis? (por ej., planificar capacitaciones específicas).

RELACIÓN CON EL PÚBLICO

1. ¿El público fue informado de manera oportuna y transparente?
2. ¿Se consideraron de manera apropiada las inquietudes y los miedos del público?
3. ¿Se monitorearon de forma adecuada las inquietudes y los miedos del público durante todas las fases del proceso?
4. ¿Se aplicó una estrategia de comunicación bidireccional en cada etapa del proceso?
5. ¿Todos los actores clave respondieron de forma adecuada a los requerimientos de los medios de comunicación?
6. ¿El equipo fue capaz de responder de manera efectiva a las inquietudes del público?

Fuente: adaptado de Organización Mundial de la Salud. Oficina Regional para Europa. Vaccine crisis communication manual. Copenhagen: OMS. En prensa.

Referencias

1. Organización Mundial de la Salud. Plan de Acción Mundial sobre Vacunas 2011-2020 [Internet]. Ginebra: OMS; 2013. Disponible en https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/85398/9789243504988_spa.pdf?sequence=1.
2. Organización Mundial de la Salud. Immunization Agenda 2030 [Internet]. Ginebra: OMS; 2020 [citado el 6 de junio del 2020]. Disponible en https://www.who.int/immunization/IA2030_draft_4_WHA.pdf?ua=1.
3. Organización Mundial de la Salud. Data, statistics and graphics [Internet]. Ginebra: OMS; 2020 [citado el 6 de junio del 2020]. Disponible en <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/32070/9789240005105-eng.pdf>.
4. Larson HJ, de Figueiredo A, Xiahong Z, Schulz WS, Verger P, Johnston IG, et al. The state of vaccine confidence 2016: global insights through a 67-country survey. EBioMedicine [Internet]. 2016 [citado el 16 de febrero del 2019];12:295-301. Disponible en <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S235239641630398X>.
5. Organización Panamericana de la Salud. Herramienta mundial de la OMS para la evaluación de los sistemas regulatorios nacionales de productos médicos [Internet]. Washington, D.C.: OPS; 2020. Disponible en https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/52851/OPSHSSMT200001_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y.
6. Organización Mundial de la Salud. A system for the prequalification of vaccines for UN supply. Ginebra: OMS; 2013.
7. Organización Panamericana de la Salud. Procedimientos operativos del Fondo Rotatorio de la OPS. Washington D.C.: OPS; 2015. Disponible en <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2015/RF-OperatingProcedures-s.pdf>.
8. Organización Mundial de la Salud. Guidelines on the international packaging and shipping of vaccines [Internet]. Ginebra: OMS; 2019 [citado el 5 de enero del 2021]. Disponible en https://www.who.int/immunization_standards/vaccine_quality/Vaccines_Shipping_Guidelines082019.pdf.
9. Organización Mundial de la Salud. Lot release of vaccines by NRAs/NCLs. Guidelines for Independent Lot Release of Vaccines by Regulatory Authorities, Annex 2, TRS No 978. Ginebra: OMS; 2013.
10. Maure CG, Dodoo AN, Bonhoeffer J, Zuber PLF. The Global Vaccine Safety Initiative: enhancing vaccine pharmacovigilance capacity at country level. Bull World Health Organ [Internet]. 2014 [citado el 26 de febrero del 2019];92(9):695-6. Disponible en <http://www.who.int/entity/bulletin/volumes/92/9/14-138875.pdf>.
11. Organización Mundial de la Salud. Comunicación de riesgos en emergencias de salud pública: directrices de la OMS sobre políticas y prácticas para la comunicación de riesgos en emergencias (CRE). Ginebra: OMS; 2018. Disponible en <https://apps.who.int/iris/handle/10665/272852>.
12. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S, Preceded by: Abbas AK. Cellular and molecular immunology. Filadelfia: Saunders; 2014.
13. Fine PE. Herd immunity: history, theory, practice. Epidemiol Rev [Internet]. 1993 [citado el 26 de febrero del 2019];15(2):265-302. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8174658>.
14. Rockwell PG. Vaccine science and immunization guideline: a practical guide for primary care. Nueva York: Springer; 2017.
15. Callaway E. The race for coronavirus vaccines: a graphical guide. Nature. 2020;580(7805):576-7. Disponible en <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32346146/>.

16. Centros para el Control y Prevención de Enfermedades. Immunology and Vaccine-Preventable Diseases. En: Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases [Internet]. 13° ed. Washington, D.C.: Public Health Foundation; 2015 [citado el 27 de febrero del 2019]:8. Disponible en <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/prinvac.pdf>.
17. Organización Mundial de la Salud. Global Manual on Surveillance of Adverse Events Following Immunization. Ginebra: OMS; 2014. Disponible en <https://www.who.int/publications/i/item/10665206144>.
18. Global Advisory Committee on Vaccine Safety, June 2012. Wkly Epidemiol Rec. 2012;87(30):281-7.
19. Hamborsky J, Kroger A, Wolfe C, Branch E. Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases. Atlanta: Centros para el Control y Prevención de Enfermedades; 2015. Disponible en <https://books.google.com.co/books?id=uCI9rgEACAAJ>.
20. Organización Mundial de la Salud. Training manual [Internet]. Copenhague: OMS; 2017. Disponible en https://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0009/351927/WHO-Vaccine-Manual.pdf.
21. Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades. ACIP contraindications guidelines for immunization: recommendations [Internet]. Atlanta: CDC; 2020 [citado el 29 de mayo del 2020]. Disponible en <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/contraindications.html>.
22. Vilajeliu A, García-Basteiro AL, Goncá A, Bayas JM. Vacunación integral en la embarazada. Progresos de Obstetricia y Ginecología. 2014;57(2):88-96.
23. Instituto de medicina de los Estados Unidos. Committee to Review Adverse Effects of Vaccines, Stratton K, Ford A, Rusch E y Wright Clayton E, editores. Adverse effects of vaccines: evidence and causality. Washington, D.C.: National Academies Press; 2012.
24. Loharikar A, Suragh TA, MacDonald NE, Balakrishnan MR, Benes O, Lamprianou S, et al. Anxiety-related adverse events following immunization (AEFI): a systematic review of published clusters of illness. Vaccine [Internet]. 2018;36(2):299-305. Disponible en <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.11.017>.
25. Black S, Eskola J, Siegrist CA, Halsey N, MacDonald N, Law B, et al. Importance of background rates of disease in assessment of vaccine safety during mass immunisation with pandemic H1N1 influenza vaccines. Lancet. 2009;374(9707):2115-22.
26. Organización Mundial de la Salud. Reglamento Sanitario Internacional (2005). Ginebra: OMS; 2008. Disponible en https://www.who.int/ihr/IHR_2005_es.pdf
27. Izurieta HS, Zuber P, Bonhoeffer J, Chen RT, Sankohg O, Laserson KF, et al. Roadmap for the international collaborative epidemiologic monitoring of safety and effectiveness of new high priority vaccines. Vaccine [Internet]. 2013 [citado el 15 de julio del 2020];31(35):3623-7. Disponible en <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23707171/>.
28. Centro Nacional para la Salud de la Infancia y la Adolescencia. Manual de eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización. Ciudad de México: Secretaría de Salud de México; 2014.
29. McNeil MM, Gee J, Weintraub ES, Belongia EA, Lee GM, Glanz JM, et al. The Vaccine Safety Datalink: successes and challenges monitoring vaccine safety. Vaccine [Internet]. 2014 [citado el 28 de febrero del 2019];32(42):5390-8. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25108215>.
30. Baker MA, Nguyen M, Cole DV., Lee GM, Lieu TA. Post-licensure rapid immunization safety monitoring program (PRISM) data characterization. Vaccine [Internet]. 2013 [citado el 28 de febrero del 2019];31(10):K98-112. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24331080>.
31. Shimabukuro TT, Nguyen M, Martin D, DeStefano F. Safety monitoring in the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS). Vaccine [Internet]. 2015 [citado el 28 de febrero del 2019];33(36):4398-405. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26209838>.

32. Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS). CIOMS guide to active vaccine safety surveillance [Internet]. Ginebra: OMS; 2017. Disponible en <https://cioms.ch/publications/product/cioms-guide-to-active-vaccine-safety-surveillance/>.
33. Organización Mundial de la Salud. Global Vaccine Safety Initiative: terms of reference. Ginebra: OMS; 2013. Disponible en <https://www.who.int/publications/m/item/gvsi-terms-of-reference>.
34. Izurieta H, Horne D, Walderhaug M, Hsu H, Sutherland A, Ball R. Statistical, epidemiological, and risk-assessment approaches to evaluating safety of vaccines throughout the life cycle at the Food and Drug Administration. *Pediatrics*. 2011;127 Suppl 1:S31–8.
35. Bonhoeffer J, Black S, Izurieta H, Zuber P, Sturkenboom M. Current status and future directions of post-marketing vaccine safety monitoring with focus on USA and Europe. *Biologicals* [Internet]. 2012 [citado el 16 de febrero del 2019];40(5):393–7. Disponible en <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S104510561200108X>.
36. Bravo-Alcántara P, Pérez-Vilar S, Molina-León HF, Sturkenboom M, Black S, Zuber PLF, et al. Building capacity for active surveillance of vaccine adverse events in the Americas: a hospital-based multi-country network. *Vaccine*. 2018;36(3):363-70.
37. Guillard-Maure C, Elango V, Black S, Perez-Vilar S, Castro JL, Bravo-Alcántara P, et al. Operational lessons learned in conducting a multi-country collaboration for vaccine safety signal verification and hypothesis testing: The global vaccine safety multi country collaboration initiative. *Vaccine*. 2018;36(3):355-62.
38. El Omeiri N, Azziz-Baumgartner E, Clará W, Guzmán-Saborío G, Elas M, Mejía H, et al. Pilot to evaluate the feasibility of measuring seasonal influenza vaccine effectiveness using surveillance platforms in Central-America, 2012. *BMC Public Health* [Internet]. 2015 [citado el 15 de julio del 2020];15:673. Disponible en <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26184659/>.
39. Sofia Arriola C, El Omeiri N, Azziz-Baumgartner E, Thompson MG, Sotomayor-Proschle V, Fasce RA, et al. Influenza vaccine effectiveness against hospitalizations in children and older adults: data from South America, 2013–2017. A test negative design. *Vaccine X* [Internet]. 2019 [citado el 15 de julio del 2020];3:100047. Disponible en <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31867577/>.
40. Organización Mundial de la Salud. Crisis Communications Plan Template. PIP Framework. 2017. Ginebra: OMS; 2107. Disponible en https://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0014/333140/VSS-crisis-comms-plan.pdf.
41. Gidudu JF, Shaum A, Habersaat K, Wilhelm E, Woodring J, Mast E, et al. An approach for preparing and responding to adverse events following immunization reported after hepatitis B vaccine birth dose administration. *Vaccine* [Internet] 2020;38(49):7728-40. Disponible en <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0264410X19309326>.
42. Lambach P, Hombach J, Ortiz JR. A global perspective of maternal influenza immunization. *Vaccine* [Internet]. 2015 [citado el 9 de septiembre del 2019];33(47):6376-9. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26319068>.
43. 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 el 9 de septiembre del 2019];33(47):6453-65. Disponible en <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0264410X15011706>.
44. Cassidy C, MacDonald NE, Steenbeek A, Ortiz JR, Zuber PLF, Top KA. A global survey of adverse event following immunization surveillance systems for pregnant women and their infants. *Hum Vaccin Immunother* [Internet]. 2016 [citado el 9 de septiembre del 2019];12(8):2010-6. Disponible en <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/21645515.2016.1175697>.

45. Stuurman AL, Riera M, Lamprianou S, Perez-Vilar S, Anderson SA, Mangtani P, et al. Vaccine safety surveillance in pregnancy in low- and middle-income countries using GAIA case definitions: a feasibility assessment. *Vaccine*. 2018;36(45):6736-43.
46. Kochhar S, Clarke E, Izu A, Emmanuel Kekane – Mochwari K, Cutland CL. Immunization in pregnancy safety surveillance in low and middle-income countries- field performance and validation of novel case definitions. *Vaccine*. 2019;37(22):2967-74.
47. Kohl KS, Bonhoeffer J, Braun MM, Chen RT, Duclos P, Heijbel H, et al. The Brighton Collaboration: creating a global standard for case definitions (and guidelines) for adverse events following immunization. En: Henriksen K, Battles JB, Marks ES, Lewin DI, editors. Rockville (MD); 2005.
48. Pless R, Heining U, Wise R, Jefferson T, Bentsi-Enchill A, Bonhoeffer J, et al. Guidelines for collection, analysis and presentation of vaccine safety data in surveillance systems. *Vaccine*. 2009;27(16):2289-97.
49. Whittombury A, Ramirez G, Hernández H, Ropero AM, Waterman S, Ticona M, et al. Viscerotropic disease following yellow fever vaccination in Peru. *Vaccine* [Internet]. 2009 [citado el 10 de septiembre del 2019];27(43):5974-81. Disponible en <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0264410X09011189>.
50. Woloshynowych M, Rogers S, Taylor-Adams S, Vincent C. The investigation and analysis of critical incidents and adverse events in healthcare. *Health Technol Assess* [Internet]. 2005 [citado el 29 de septiembre del 2015];9(19):1-143. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15890139>.
51. National Patient Safety Agency, National Institute of Health. Root cause analysis investigation tools. Three levels of RCA investigation-guidance. Londres: NIH; 2008.
52. Hesse EM, Hibbs BF, Cano MV. Notes from the field: administration of expired injectable influenza vaccines reported to the vaccine adverse event reporting system, United States, July 2018-March 2019. *MMWR* [Internet]. 2019 [citado el 6 de octubre del 2020];68(23):529-30. Disponible en http://www.cdc.gov/mmwr/volumes/68/wr/mm6823a3.htm?s_cid=mm6823a3_w.
53. Organización Mundial de la Salud. Issues relating to prequalified vaccines. Ginebra: OMS. Disponible en <https://www.who.int/teams/health-product-and-policy-standards/standards-and-specifications/vaccines-quality/vaccine-pq/pq-vax-issues-related>.
54. Congreso de la República de Colombia. Ley 9. Por la cual se dictan medidas sanitarias. Bogotá D.C.: Gobierno de Colombia; 1979.
55. Gold MS, Balakrishnan MR, Amarasinghe A, MacDonald NE. An approach to death as an adverse event following immunization. *Vaccine* [Internet]. 2016 [citado el 10 de septiembre del 2019];34(2):212-7. Disponible en <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0264410X15016382>.
56. McNeil MM, Weintraub ES, Duffy J, Sukumaran L, Jacobsen SJ, Klein NP, et al. Risk of anaphylaxis after vaccination in children and adults. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2016 [citado el 6 de octubre del 2020];137(3):868-78. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4783279/>.
57. European Medicines Agency. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP), Module IX Addendum I: methodological aspects of signal detection from spontaneous reports of suspected adverse reactions. Amsterdam: EMA; 2017. Disponible en http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2017/10/WC500236405.pdf.
58. Watkins RE, Eagleson S, Veenendaal B, Wright G, Plant AJ. Applying cusum-based methods for the detection of outbreaks of Ross River virus disease in Western Australia. *BMC Med Inform Decis Mak* [Internet]. 2008 [citado el 28 de febrero del 2019];8:37. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18700044>.

59. Mathes RW, Lall R, Levin-Rector A, Sell J, Paladini M, Konty KJ, et al. Evaluating and implementing temporal, spatial, and spatio-temporal methods for outbreak detection in a local syndromic surveillance system. *PLoS One* [Internet]. 2017 [citado el 28 de febrero del 2019];12(9):e0184419. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28886112>.
60. Tregunno P, Kayser M, Thakrar B, Seabroke S, Quarcoo N, Norén GN, et al. Good signal detection practices: evidence from IMI PROTECT. *Drug Saf*. 2016;39(6):469-90.
61. Hill AB. The environment and disease: association or causation? *Proc R Soc Med* [Internet]. 1965 [citado el 27 de febrero del 2019];58(5):295-300. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14283879>.
62. Moro PL, Arana J, Marquez PL, Ng C, Barash F, Hibbs BF, et al. Is there any harm in administering extra-doses of vaccine to a person? Excess doses of vaccine reported to the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), 2007-2017 *Vaccine*. 2019 [citado el 27 de diciembre del 2019];37(28):3730-4; Disponible en <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.04.088>.
63. Organización Mundial de la Salud. Causality assessment of and adverse event following immunization (AEFI): user manual for the revised WHO classification (Second edition) [Internet]. Ginebra: OMS; 2018 [citado el 13 de diciembre del 2018]. Disponible en https://www.who.int/vaccine_safety/publications/CausalityAssessmentAEFI_EN.pdf.
64. Organización Mundial de la Salud. Regional Office for Europe. Vaccination and Trust: how concerns arise and the role of communication in mitigating crises [Internet]. Copenhagen: OMS; 2017. [citado el 5 de enero del 2021]. Disponible en <https://apps.who.int/iris/handle/10665/343299>.
65. Organización Panamericana de la Salud. Comunicación de crisis relacionada con la seguridad de las vacunas y de la vacunación: orientaciones técnicas. Washington D.C.: OPS 2021. Disponible en <https://iris.paho.org/handle/10665.2/53220>.
66. Organización Mundial de la Salud, Oficina Regional para Europa. Vaccine Safety Events: managing the communications response [Internet]. Copenhagen: OMS; 2013 [citado el 5 de enero del 2021]. Disponible en http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0007/187171/Vaccine-Safety-Events-managing-the-communications-response.pdf.

Bibliografía

Global Vaccine Safety Initiative (GVS)

Contiene todos los documentos y herramientas relevantes para entender la visión global en seguridad de vacunas y practicarla en el nivel nacional. Disponible en <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-MVP-EMP-SAV-2019.01> .

Hojas informativas de la OMS sobre tasas de reacción a las vacunas.

Notificaciones breves con la descripción de los eventos adversos relacionados con cada vacuna y su frecuencia estimada. Documento útil para quienes administran vacunas y sobre todo para los encargados de análisis relacionados con la salud pública. Disponible en https://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/vaccinfosheets/en/.

Vaccine Information Statements (VIS)

Son instructivos destinados al público general que contienen la descripción de cada vacuna y de los riesgos relacionados con su uso. Elaborados por los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC). Disponible en <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/vis/index.html>.

Contraindicaciones para las vacunas más usadas

Material de los CDC con el listado de contraindicaciones para las vacunas más usadas. Disponible en <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/contraindications.html>.

Guía para la vacunación en embarazadas

Apartado de la guía de los CDC de Atlanta con las recomendaciones relevantes para la vacunación de mujeres embarazadas; incluye un cuadro con la evidencia y recomendaciones sobre cada vacuna. Disponible en <https://www.cdc.gov/vaccines/pregnancy/hcp-toolkit/guidelines.html>.

Protocolo de autopsia verbal y herramientas para su aplicación

Se presentan específicamente el manual y las herramientas para desarrollar una autopsia verbal y registrarla. Se incluye un segundo enlace con una herramienta adaptada para casos de ESAVI.

Estudios de caso de fiebre amarilla de la OPS

Incluye el informe completo y adaptado para la capacitación de los casos notificados en el brote de enfermedad viscerotrópica ocurrido en Perú e informado en el documento. Disponible en <https://iris.paho.org/handle/10665.2/53870>.¹⁴

Vaccine Safety Net

Iniciativa de la OMS que referencia y certifica sitios web en todo el mundo que contienen información fiable relacionada con las vacunas e información de seguridad de vacunas. Entre los criterios de selección de los sitios web se destaca la presentación del balance entre el riesgo y el beneficio de cada vacuna. En la sección “Miembros” (*Members*) se enumeran todos los sitios web evaluados. Disponible en <https://www.vaccinesafetynet.org/>.

14 Como complemento a estos estudios de caso, véase la definición de Brighton de “enfermedad viscerotrópica” (en inglés) en Gershman MD, Staples JE, Bentsi-Enchill AD, Breugelmans JG, Brito GS, Camacho LAB, et al. Viscerotropic disease: case definition and guidelines for collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine*. 2012;30(33):5038-58.

Glosario

Asociación causal	Relación de causa y efecto entre un factor denominado causal y un desenlace denominado efecto.
Conglomerado	Presencia de dos o más casos del mismo evento adverso o similares, relacionados en tiempo, lugar o vacuna administrada. Los grupos de eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización (ESAVI) suelen estar asociados con un proveedor en particular, centro de salud o un vial o lote de vacunas.
Desviación de la calidad	Evento por el que el producto biológico (la vacuna) presenta atributos distintos a los especificados por el fabricante, que repercute en sus características de calidad y podría ser un riesgo para la seguridad de los pacientes.
Error programático	Toda desviación en los procedimientos estandarizados, recomendados en cualquier fase del ciclo de la vacuna desde su distribución por el fabricante, hasta su uso e incluido el desecho de residuos. No todos los errores programáticos llevan a un ESAVI. En ese caso, no serán objeto de esta vigilancia.
Evento supuestamente atribuible a la vacunación o inmunización (ESAVI)	Cualquier situación de salud (signo, hallazgo anormal de laboratorio, síntoma o enfermedad) desfavorable, no intencionada, que ocurre luego de la vacunación o inmunización y que no necesariamente tiene una relación causal con el proceso de vacunación o con la vacuna.
ESAVI grave	Evento adverso supuestamente atribuible a la vacunación o inmunización que causa la muerte, pone en riesgo la vida, requiere hospitalización o la prolonga, o causa una discapacidad grave o permanente, un aborto o una anomalía congénita.
ESAVI no grave	Evento adverso supuestamente atribuible a la vacunación o inmunización que no cumple los criterios de gravedad y, en consecuencia, no genera riesgos de afectar la salud de la persona vacunada de manera permanente.
Evaluación de la causalidad	Revisión sistemática de los datos sobre un evento adverso supuestamente atribuible a la vacunación o inmunización para determinar la probabilidad subjetiva de una asociación causal entre el evento y la vacuna recibida. Esta evaluación debe ser realizada por un grupo de expertos.
Evento coincidente	Evento adverso supuestamente atribuible a la vacunación o inmunización que no es causado por la vacuna, ni por un error programático, ni por estrés por la vacunación, pero que tiene una relación temporal con la administración de la vacuna.
Falla de la vacuna	Falla de la vacuna en lograr el estímulo inmunitario que permita la protección contra la enfermedad. Se mide en términos de desenlaces clínicos e inmunitarios o de desenlaces subrogados, cuando existen. Se diferencian dos tipos, la falla primaria, cuando no se genera seroconversión o seroprotección, y la falla secundaria, cuando la seroconversión lograda disminuye con rapidez o no es suficiente para proteger de la enfermedad objetivo.
Farmacovigilancia de las vacunas	La ciencia y las actividades relacionadas con la detección, la evaluación, la comprensión y la comunicación de eventos adversos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización y otros aspectos relacionados con la vacunación o inmunización, y con la prevención de los eventos adversos de la vacunación o la inmunización.

Práctica de administración segura	Práctica que garantiza que el proceso de administración de un medicamento (vacuna) no genera ningún riesgo para la salud de la persona vacunada, otras personas o para el medioambiente.
Evento por estrés que tiene lugar inmediatamente antes, durante o después del proceso de vacunación	Evento adverso supuestamente atribuible a la vacunación o inmunización causado por la ansiedad relacionada con el proceso de vacunación y los factores socioculturales que lo rodean.
Evento relacionado con un error programático	Evento adverso supuestamente atribuible a la vacunación o inmunización causado por la manipulación o el uso inapropiado de la vacuna, o por una mala prescripción. Un error programático que no causa alteraciones en el estado de salud no es un evento adverso supuestamente atribuible a la vacunación o inmunización.
Evento relacionado con la vacuna o cualquiera de sus componentes	Evento adverso supuestamente atribuible a la vacunación o inmunización causado por una o más propiedades inherentes de la vacuna, ya sea el principio activo o cualquier otro de los componentes de su formulación (adyuvantes, conservantes o estabilizantes).
Evento relacionado con cualquier desviación de la calidad de la vacuna	Evento adverso supuestamente atribuible a la vacunación o inmunización causado por desviaciones en las especificaciones de la calidad de vacunas, incluidos los dispositivos utilizados para su administración, en los procesos de fabricación y almacenamiento o en la cadena de distribución.
Seguridad de las vacunas	Orientación de las conductas institucionales y humanas hacia la búsqueda de la minimización de los riesgos generados por las vacunas y la vacunación y hacia el mantenimiento de su eficacia.
Señal de seguridad	Información que surge de una o varias fuentes (incluidas observaciones y experimentos), que sugiere una asociación nueva potencialmente causal, o un aspecto nuevo de una asociación conocida, entre una intervención y un evento o conjunto de eventos relacionados, ya sea adversos o beneficiosos, que se juzga como de probabilidad suficiente para justificar una acción de verificación.
Tasa de incidencia basal (<i>background rate</i>)	Tasa de incidencia de la alteración de salud o enfermedad en la población no vacunada y que puede tener una relación temporal con la vacunación.
Tasa prevista	Tasa de incidencia conocida de una alteración de salud o enfermedad con relación confirmada con la vacuna. Esta incidencia suele medirse en los ensayos clínicos.
Tasa excedente	Diferencia entre la tasa de incidencia no prevista de una alteración de salud o enfermedad con relación confirmada con la vacuna y la tasa prevista de dicha alteración o enfermedad.
Tasa observada	Tasa de incidencia medida de un ESAVI en una población. Está compuesta por la tasa basal de la afección en la población vacunada y por la tasa prevista.
Vacuna de calidad subestándar (fuera de especificación)	Vacuna autorizada que no cumple las normas de calidad, sus especificaciones o ambas.
Vigilancia de la salud pública	Gestión de la información (proceso de recopilación sistemática, almacenamiento, análisis y uso con un propósito definido de los datos) sobre un riesgo para la salud de la población.

Anexo A. Situaciones especiales de vigilancia de eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o a la inmunización

Vigilancia en campañas de vacunación

Las campañas de vacunación masiva son oportunidades para los sistemas de seguridad de las vacunas dado que suelen administrarse varias dosis de una sola vacuna en un período corto, lo que permite evaluar de cerca el comportamiento de seguridad de la vacuna. Además, se pueden convertir en una oportunidad para evaluar el desempeño de los sistemas de vigilancia de eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización (ESAVI) implementados¹.

Es necesario considerar los riesgos adicionales introducidos en las campañas de vacunación, tales como el aumento en el número de errores programáticos. Esto se debe, en muchas ocasiones, a un aumento en el personal con escasa experiencia en vacunación o con poca capacitación que podría trabajar en una campaña para cubrir las necesidades de la actividad. El incremento en la cantidad de vacunas usadas en un período corto, con el consecuente aumento en los riesgos de errores en la manipulación y el uso de vacunas en poblaciones nuevas o en poblaciones en las que no se tiene amplia experiencia (como mujeres embarazadas o personas de la tercera edad con comorbilidades), también son factores que pueden modificar el patrón observado de eventos adversos².

La difusión de información sobre las campañas de vacunación en los medios de comunicación masiva puede sensibilizar al público y a los profesionales de salud sobre la detección de eventos adversos, sobre todo cuando se usan vacunas inyectables, lo que puede llevar a un incremento en las notificaciones de ciertos eventos³. También la probabilidad de rumores es mayor, ya que estas situaciones pueden verse como oportunidades para los grupos que no aceptan las vacunas o que tienen dudas sobre su seguridad, y aprovechan la oportunidad como estrategia de ataque político al grupo promotor de la campaña.

Es importante que en el plan de aplicación de la campaña de vacunación se incluyan medidas adicionales para monitorizar la seguridad de las vacunas. Se debe recordar la definición de ESAVI y distinguir entre las definiciones de caso y los cuadros clínicos más frecuentes asociados a la vacuna. Por otra parte, se deben optimizar los mecanismos de notificación y, si es posible, diseñar medios de notificación alternativos que se sumen a los ya existentes. Además, es necesario fortalecer la capacidad de respuesta de las instituciones y oficinas encargadas de la vigilancia para enfrentar eventos masivos de riesgo.

1 Pless RP, Bentsi-Enchill AD, Duclos P. Monitoring vaccine safety during measles mass immunization campaigns: clinical and programmatic issues. *J Infect Dis.* 2003;187 Suppl 1:S291-8.

2 Black S, Eskola J, Siegrist CA, Halsey N, MacDonald N, Law B, et al. Importance of background rates of disease in assessment of vaccine safety during mass immunisation with pandemic H1N1 influenza vaccines. *Lancet.* 2009;374(9707):2115-22.

3 Organización Panamericana de la Salud. Vacunación segura: cómo enfrentar los eventos supuestamente atribuidos a la vacunación o inmunización. Washington D.C.: OPS; 2002.

Como medios alternativos de notificación en el curso de una campaña de vacunación masiva, se puede disponer de una línea telefónica de notificación de eventos adversos por parte de la comunidad o desarrollar una aplicación para dispositivos móviles que tenga el mismo propósito.

A continuación, se mencionan algunas recomendaciones para la vigilancia de ESAVI durante las campañas de vacunación:

1. Diseñar una estrategia de intensificación de la vigilancia sencilla, flexible y rápida.
2. Decidir sobre qué ESAVI se concentrarán las actividades. Se recomienda priorizar la detección de errores programáticos y los ESAVI graves.
3. Realizar la trazabilidad de todos los lotes de vacunas distribuidos durante la campaña.
4. Durante la fase de capacitación de la campaña de vacunación, incluir actividades dedicadas a la identificación, investigación y notificación de ESAVI.
5. Introducir mecanismos de notificación adicionales como el teléfono, el fax o una aplicación digital.
6. Recordar y enseñar que el objetivo de la investigación de un ESAVI en el contexto de una campaña es la identificación de riesgos de recurrencia del evento, la diseminación de una enfermedad transmisible o la expansión de un evento que llame la atención de los medios de difusión, que estos lo traten de manera equivocada y se ponga en riesgo la campaña de vacunación.
7. Disponer de un mecanismo de transmisión rápida de información masiva a los actores relevantes o líderes encargados de la coordinación y observación de la campaña para generar alertas de seguridad cuando sea necesario (p. ej., la identificación de un lote falsificado de vacunas o de una contaminación de viales de vacunas).
8. Incluir estrategias de detección activa de ESAVI de alto riesgo en el protocolo de monitoreo de cobertura o de actividades de monitoreo o auditoría de la campaña de vacunación.
9. Antes del inicio de la campaña, se debe conocer y capacitar al personal acerca de los ESAVI más frecuentes, sus tasas basales o previstas y las tasas de incidencia o históricas de la alteración clínica en la zona en donde se realizará la campaña.
10. No olvidar el desarrollo de un plan de crisis que anticipe las posibles situaciones que puedan ocurrir durante la campaña de vacunación.
11. Es muy importante agilizar el análisis de los datos que se originan en el contexto de una campaña. La detección temprana de conglomerados geográficos o temporales puede prevenir una emergencia en salud pública.
12. Incluir, en las notificaciones periódicas, los avances de la campaña, informes de seguridad de las vacunas que incluyan los cálculos de indicadores de ESAVI y la retroalimentación a los procedimientos de la campaña en caso de ser necesario.
13. Considerar la posibilidad de crear un comité que revise los ESAVI, que analice la causalidad de los hechos informados (podría incluir, por ejemplo, especialistas en neurología, pediatría, inmunología y patología) y que pueda ser convocados según las necesidades. Es conveniente que sus integrantes sean representantes oficiales de las asociaciones profesionales más importantes⁴.

⁴ Organización Panamericana de la Salud. Vacunación segura: cómo enfrentar los eventos supuestamente atribuidos a la vacunación o inmunización. Washington D.C.: OPS; 2002.

Respuesta a conglomerados de casos de respuesta por estrés relacionado con la vacunación o enfermedad psicógena masiva

La respuesta por **estrés relacionado con la vacunación**, antes llamada respuesta por **ansiedad relacionada con la vacunación** es “una respuesta al estrés que algunos individuos pueden experimentar por la posibilidad de ser inyectados e incluye un espectro de manifestaciones que van desde una respuesta aguda al estrés (p. ej., síncope o presíncope vasovagal e hiperventilación) o síntomas neurológicos disociativos que pueden incluir convulsiones no epilépticas o seudocrisis”⁵.

Este tipo de ESAVI han tenido una atención particular en varios países de la Región por el nivel de atención que han despertado de la comunidad general y de los medios de difusión⁶ y por el efecto negativo que pueden haber tenido en los programas nacionales de vacunación cuando se han presentado en conglomerados regionales.

Desde el año 2017, el Comité Consultivo Mundial sobre Seguridad de las Vacunas (GACVS) ha despertado el interés de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para trabajar en el desarrollo de guías que permitan normatizar el abordaje basado en la evidencia de estos eventos y permitir que las autoridades nacionales den una respuesta organizada, sin que afecte, o lo haga en forma mínima, el uso de las vacunas. A continuación, se mencionan algunas recomendaciones específicas para la atención de estos ESAVI.

Aspectos importantes para la atención de casos individuales

La primera recomendación es la caracterización y la clasificación correcta del evento. La respuesta relacionada con el estrés ocasionado por la vacunación se puede presentar desde el momento previo a la vacunación, durante esta y, en la mayoría de los casos, algunos minutos después. Hay tres síndromes que se pueden confundir y es necesario diferenciar, dado que uno de ellos puede poner en riesgo la vida de la persona afectada. Los tres síndromes son la anafilaxia, el síncope y la ansiedad. El único que puede poner en riesgo la vida es la anafilaxia, por sus consecuencias en la fisiología cardiorrespiratoria. Además, su tratamiento no está exento de riesgos, por lo que es muy importante identificar de manera correcta la respuesta observada. En general, una respuesta por estrés es un diagnóstico de exclusión y deben realizarse todos los esfuerzos por estar seguro de la causa de los síntomas y signos de la persona vacunada.

La anamnesis y el examen físico son esenciales para la clasificación correcta del evento (cuadro A1).

5 Comité Consultivo Mundial sobre Seguridad de las Vacunas, 6 y 7 de diciembre del 2017. Wkly Epidemiol Rec [Internet]. 2018 [citado el 28 de febrero del 2019];93(2):17-30. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29350500>; Comité Consultivo Mundial sobre Seguridad de las Vacunas, 5 y 6 de diciembre del 2018. Relev Epidemiol Hebd. 2019;94(4):45-52.

6 Miller LC, Rosas SR, Hall K. Using concept mapping to describe sources of information for public health and school nursing practice. Journal of Research in Nursing [Internet]. 2012 [citado el 9 de noviembre del 2012];17(5):466-81. Disponible en <http://jrn.sagepub.com/content/early/2011/06/21/1744987111403883>.

CUADRO A1. Presentación clínica y manejo de la anafilaxis, síncope y ansiedad asociados a la vacunación

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y EPIDEMIOLÓGICAS	ANAFILAXIS	SÍNCOPE	ANSIEDAD
Inicio	Temprano, 5 a 30 minutos después de la vacunación	Antes, durante o poco tiempo después de la vacunación	Antes, durante o poco tiempo después de la vacunación
Presentación clínica y comportamiento	Inquietud, intranquilidad, agitación	Miedo, mareos, aturdimiento, debilidad, entumecimiento	Miedo, mareos, aturdimiento, debilidad, entumecimiento, hiperventilación y cosquilleo
Ocurre en conglomerados	No	Sí	Sí
Manejo clínico	Adrenalina Evaluar el ABC de la reanimación cardiopulmonar Líquidos por vía intravenosa Antihistamínicos Corticosteroides Hospitalización	Girar el cuerpo hacia un lado Efectuar maniobra de apertura de la vía aérea Monitorizar la respiración y el pulso Evaluar la presencia de lesiones Tratar la causa de base	Sentar o acostar al paciente Si el paciente hiperventila, indicar las medidas necesarias y controlar la respiración
SÍNTOMAS POR SISTEMA			
Cutáneo	Ronchas, hinchazón de ojos y de cara, exantema generalizado	Palidez, sudoración, piel fría y pegajosa	Palidez, sudoración, piel fría y pegajosa
Respiratorio	Respiración ruidosa con constricción de la vía aérea (estridor y sibilancias)	Respiración normal o profunda	Respiración rápida y superficial
Cardiovascular	Aumento de la frecuencia cardíaca, descenso de la presión arterial, disritmias, paro cardíaco	Descenso de la frecuencia cardíaca, descenso transitorio de la presión arterial	Aumento de la frecuencia cardíaca, presión arterial normal o elevada
Gastrointestinal	Náuseas, vómitos, cólicos abdominales	Náuseas y vómitos	Náuseas y vómitos
Neurológico	Pérdida de conciencia, poca respuesta en posición supina	Pérdida transitoria de la conciencia, buena respuesta en posición supina, convulsión tónico-clónica	Seudoconvulsión, temblor, debilidad, hormigueo en la cara y en las extremidades

Fuente: adaptado de Loharikar A, Suragh TA, MacDonald NE, Balakrishnan MR, Benes O, Lamprinou S, et al. Anxiety-related adverse events following immunization (AEFI): a systematic review of published clusters of illness. *Vaccine*. 2018;36(2):299–305. Disponible en <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.11.017>.

En el tratamiento de la anafilaxis se deben seguir las guías nacionales; en caso de no disponer de ellas, se recomiendan algunas guías internacionales para el manejo de emergencia. En el caso del síncope, se debe extender la anamnesis para definir las causas subyacentes y consultar con los especialistas correspondientes. La reacción de ansiedad incluye un espectro de trastornos que deben ser diagnosticados y evaluados por un especialista en salud mental.

Atención a casos en conglomerados

Un conglomerado se define como la aparición del mismo evento en dos o más casos relacionados en tiempo, lugar o por el tipo de vacuna utilizada⁷. Se debe reconocer, en todo momento, que la respuesta emocional a un evento o situación estresante puede propagarse con rapidez.

Los conglomerados de casos ocurren con mayor frecuencia en comunidades cerradas o instituciones (p. ej., colegios, centros de cuidado de personas en vulnerabilidad y cuarteles militares, entre otras), en situaciones que tienen un factor que despierta la atención de los medios de comunicación, tales como la aplicación de una nueva vacuna, o que es nueva para el programa de inmunización de ese país o territorio, un cambio en la aplicación de una vacuna ya conocida por el programa o intervenciones llamativas o invasivas a los afectados.

También puede tener relación con una gran cobertura por redes sociales o medios de difusión de los primeros casos o por una respuesta exagerada de otras personas como adultos o el personal que atiende la emergencia. Es más frecuente en ciertas edades como la adolescencia y la adultez temprana, y está ausente en la niñez⁸.

Cuando hay un gran número de personas afectadas con una respuesta exagerada, se lo denomina “histeria masiva” o “enfermedad psicogénica masiva”⁹. Siempre es necesario, aun cuando se presentan casos de etiología psicógena, descartar la existencia de un fenómeno patológico orgánico que pueda explicar el evento. Se debe reconocer que, mezclados con casos conversivos, siempre puede haber casos con síndromes reales que merecen una atención médica urgente.

Es importante dar una atención correcta a este tipo de eventos, porque pueden tener consecuencias graves para la continuidad del programa, como se ha demostrado en algunas notificaciones de estos eventos.

7 Loharikar A, Suragh TA, MacDonald NE, Balakrishnan MR, Benes O, Lamprianou S, et al. Anxiety-related adverse events following immunization (AEFI): a systematic review of published clusters of illness. *Vaccine* [Internet]. 2018; [citado el 5 de enero del 2021]. 36(2):299-305. Disponible en <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.11.017>; Weir E. Mass sociogenic illness. *CMAJ* [Internet]. 2005 [citado el 28 de febrero del 2019];172(1):36. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15632400>.

8 Comité Consultivo Mundial sobre Seguridad de las Vacunas, 6 y 7 de diciembre del 2017. *Wkly Epidemiol Rec* [Internet]. 2018 [citado el 28 de febrero del 2019];93(2):17-30. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29350500>; Comité Consultivo Mundial sobre Seguridad de las Vacunas, 5 y 6 de diciembre del 2018. *Relev Epidemiol Hebd*. 2019;94(4):45-52.

9 Weir E. Mass sociogenic illness. *CMAJ* [Internet]. 2005 [citado el 28 de febrero del 2019];172(1):36. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15632400>.

Algunas recomendaciones para el manejo de estos eventos son las siguientes:

1. Las personas con factores de riesgo para desarrollar una respuesta relacionada con el estrés de la vacunación deben ser vacunadas en tiempos distintos y citadas en lugares privados.
2. Cuando el evento ha ocurrido en varios sujetos, su atención debe realizarse en lugares separados entre ellos mismos y de los sujetos sin afectación.
3. Se debe evaluar el riesgo de aparición de esta situación en el contexto de campañas de vacunación masiva y tomar las medidas necesarias durante la planificación de los detalles.
4. Se debe pensar en la ventilación del área de vacunación, la temperatura, las largas filas, la falta de privacidad y el hacinamiento potencial que se puede presentar, todas condiciones que facilitan la aparición de reacciones vasovagales.
5. Usar alianzas con líderes de la comunidad y líderes de opinión para que envíen mensajes objetivos de tranquilidad a la población no afectada.
6. Disponer de *kits* de comunicación e información con mensajes basados en la evidencia sobre la seguridad de las vacunas.
7. Después de la vacunación, se debe recomendar a la persona que se mantenga en el área de vacunación por 30 minutos, esta área debe estar bien iluminada y ventilada con estrategias de distracción externa.
8. En situaciones de riesgo, previo a la vacunación, se debe capacitar al personal de salud en la respuesta a este evento. Debe haber material informativo disponible sobre la diferenciación y atención de las respuestas anafilácticas, síncope y ansiedad.
9. Una vez ocurrido el evento, hay que desplegar el plan de crisis diseñado para la campaña.
10. Es fundamental la actitud cordial, amable y empática de los profesionales de salud en la respuesta al caso individual. Se debe dar una atención adecuada y adaptada a la causa de los síntomas de la persona vacunada, sin exagerar la respuesta en los casos en los que no se requieran intervenciones invasivas.

Anexo B. Herramientas para el análisis de causalidad de eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización

Paso 1. Elegibilidad y formulación de la pregunta de causalidad

Nombre y apellido de la persona vacunada	
Nombre de una o más de las vacunas administradas	
¿Cuál es el diagnóstico válido?	
¿El diagnóstico cumple la definición de caso?	

Pregunta de causalidad:

¿La vacuna _____ (o la vacunación con _____) causó _____?

¿Cumple este caso los requisitos para el análisis de causalidad? Si la respuesta es "Sí", proceda al paso 2.

Paso 2. Lista de verificación del evento

Marcar con un ✓ todas las casillas que correspondan.

I. ¿Existe evidencia sólida de otras causas?	Sí	No	NS	NA	Observaciones
1. En esta persona, ¿la historia clínica, el examen clínico o las pruebas de laboratorio realizadas confirmaron otra causa?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
II. ¿Existe una asociación causal conocida con la vacuna o la vacunación?	Sí	No	NS	NA	Observaciones
Componentes de la vacuna					
1. ¿Existe evidencia en la literatura (publicada y revisada por pares) de que esta vacuna o vacunas puedan causar el evento notificado, incluso si se administran de manera correcta?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
2. ¿Existe plausibilidad biológica de que la vacuna pudo haber causado el evento?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
3. En esta persona, ¿hubo alguna prueba específica que haya demostrado el rol causal de la vacuna o cualquiera de sus ingredientes?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Calidad de la o las vacunas					
4. La vacuna administrada a esta persona, ¿tiene una desviación de calidad, es de mala calidad o es falsificada?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Error programático					
5. En esta persona, ¿hubo un error al momento de prescribir o de efectuar las recomendaciones para el uso de la vacuna (p. ej., no utilizar más allá de la fecha de vencimiento, verificar que el receptor fuera el correcto, entre otros)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
6. En esta persona, ¿la vacuna (o alguno de sus ingredientes) se administró de forma no estéril?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

7. En esta persona, ¿el aspecto macroscópico de la vacuna (p. ej., el color, la turbidez o la presencia de sustancias foráneas) era anormal al momento de su administración?

8. Cuando esta persona fue vacunada, ¿hubo un error al momento de la constitución o preparación de la vacuna por parte de quien la administró (p. ej., uso del producto incorrecto o diluyente incorrecto, mezclado inadecuado o llenado de jeringa inapropiado, entre otros)?

9. En esta persona, ¿hubo un error en la manipulación de la vacuna (p. ej., se interrumpió la cadena de frío durante el transporte, el almacenamiento o la administración de la vacuna, entre otros)?

10. En esta persona, ¿la vacuna se administró de manera incorrecta (p. ej., dosis incorrecta, sitio o vía de administración incorrectos, tamaño de la aguja incorrecto, entre otros)?

Ansiedad por la vacunación (respuesta desencadenada por el estrés por la vacunación)

11. En esta persona, ¿el evento pudo haber sido una respuesta desencadenada por el estrés por la vacunación (p. ej., respuesta de estrés agudo, trastorno vasovagal, hiperventilación o ansiedad)?

Si la respuesta es “Sí” a cualquiera de las preguntas de la sección II, ¿sucedió el evento dentro del período previsto de mayor riesgo?

Sí No NS NA Observaciones

1. En esta persona, ¿el evento ocurrió dentro de un tiempo razonable después de la administración de la vacuna?

III. ¿Existe evidencia sólida en contra de una asociación causal?

Sí No NS NA Observaciones

1. ¿Existe un cuerpo de evidencia publicada, sólida (revisiones sistemáticas, revisiones del GACVS, entre otras) en contra de una asociación causal entre la vacuna y el ESAVI?

IV. Otros factores que califican para la clasificación

Sí No NS NA Observaciones

1. En esta persona, ¿ocurrió en el pasado un evento semejante, después de recibir una dosis previa de una vacuna similar?

2. En esta persona, ¿ocurrió en el pasado un evento semejante, independientemente de la vacunación?

3. En esta persona, ¿el evento pudo haber ocurrido independientemente de la vacunación (tasa basal)?

4. Esta persona, ¿tenía alguna enfermedad, afección preexistente o factor de riesgo que pudo haber contribuido al ESAVI?

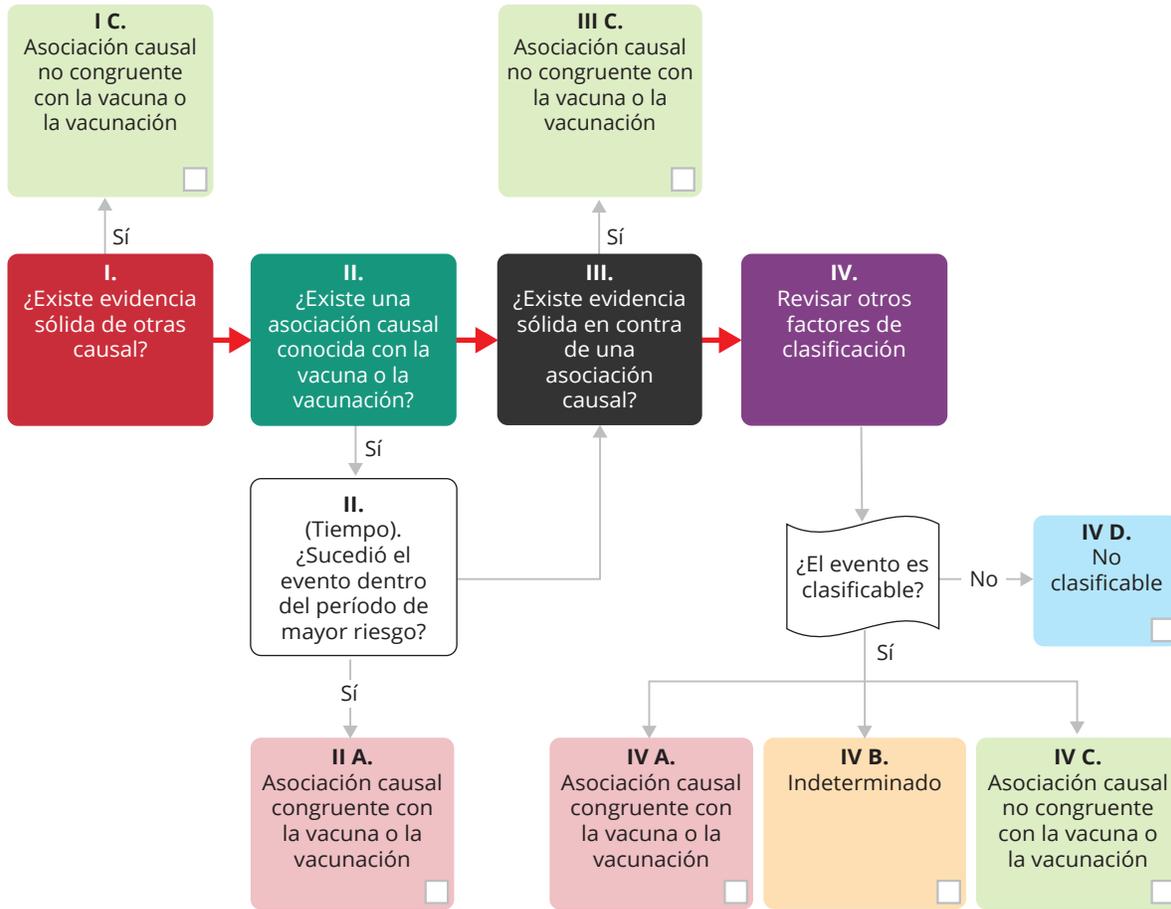
5. ¿La persona vacunada estuvo tomando algún medicamento antes de la vacunación?

6. ¿La persona vacunada estuvo expuesta a algún factor de riesgo potencial (diferente a la vacuna) previo al evento (p. ej., alérgenos, fármacos, productos herbarios, etc.)?

De acuerdo con el análisis presentado la tendencia de la evidencia es la siguiente:

Paso 3. Algoritmo

Revisar todos los pasos, seguir la ruta obligatoria (flecha roja) y marcar con un todas las respuestas posibles.



Paso 4. Clasificación del evento

Información adecuada disponible

A. Con asociación causal congruente con la vacuna

A1. Evento relacionado con la vacuna o cualquiera de sus componentes

A2. Evento relacionado con una desviación de calidad del producto biológico o la vacuna

A. Con asociación causal congruente con el proceso de vacunación

A3. Evento relacionado con un error programático

A4. Evento por estrés que tuvo lugar inmediatamente antes, durante o inmediatamente después del proceso de vacunación

B. Indeterminado

B1. La relación temporal es congruente, pero no hay evidencia definitiva suficiente sobre una relación causal con la vacuna (puede ser un evento recientemente asociado a la vacuna [señal])

B2. Factores determinantes para la clasificación muestran tendencias conflictivas a favor y en contra de una asociación causal con la vacunación

C. Sin asociación causal congruente con la vacuna o el proceso de vacunación

C. Causa coincidente
Una enfermedad subyacente o emergente o una afección causada por exposición a algo distinto que la vacuna o el proceso de vacunación

Información adecuada NO disponible

No clasificable

Especificar la información adicional requerida para clasificar el caso

En situaciones en las que se identifiquen eventos falsos y se haya iniciado el análisis de causalidad, estos se incluirán en esta categoría

NS: no se sabe, NA: no aplica, GACVS: Comité Consultivo Mundial sobre Seguridad de las Vacunas, ESAVI: evento supuestamente atribuible a la vacunación o a la inmunización.

Anexo C. Lista de verificación para evaluar la preparación para la comunicación durante una crisis

En el cuadro C1 se muestra la lista de verificación para evaluar la preparación para la comunicación durante una crisis.

CUADRO C1. Lista de verificación para evaluar la preparación para la comunicación durante una crisis

PLANIFICACIÓN DE LA COMUNICACIÓN DURANTE UNA CRISIS	
Se ha desarrollado un plan de comunicación para una crisis	<input type="checkbox"/>
El plan de comunicación para una crisis ha sido compartido a todos los actores relevantes, incluidos los tomadores de decisiones, los socios y los influenciadores	<input type="checkbox"/>
El plan ha sido adoptado por el nivel gerencial o administrativo máximo	<input type="checkbox"/>
El plan de comunicación es flexible, de tal manera que se puede aplicar a diferentes tipos de crisis	<input type="checkbox"/>
COORDINACIÓN Y COLABORACIÓN	
Se ha establecido un grupo de comunicaciones o un mecanismo similar de colaboración	<input type="checkbox"/>
La coordinación en una crisis entre los actores que representan diferentes ministerios e instituciones públicas y diferentes áreas de experiencia técnica es clara	<input type="checkbox"/>
El plan define los mecanismos de aprobación rápida durante una crisis (p. ej., para comunicados de prensa)	<input type="checkbox"/>
El plan se revisa una vez al año	<input type="checkbox"/>
MECANISMOS DE RESPUESTA A LA CRISIS	
Es claro quién es el responsable de asegurar, en pocas horas, la información en el sitio web y los comunicados de prensa en casos de una crisis	<input type="checkbox"/>
Hay guías claras sobre la diseminación rápida de información a los niveles regionales y locales	<input type="checkbox"/>
Los voceros han recibido capacitación	<input type="checkbox"/>
Se han elaborado mensajes y declaraciones	<input type="checkbox"/>
Se ha preparado una lista de preguntas frecuentes sobre inmunización	<input type="checkbox"/>
Se han calculado las tasas previstas de los eventos sin la administración de las vacunas	<input type="checkbox"/>

MEDIOS DE DIFUSIÓN

Hay actividades continuadas destinadas a fortalecer las relaciones con los editores de medios de difusión y con los periodistas

Los periodistas y los editores están capacitados para aumentar sus conocimientos sobre vacunación

Se han establecido mecanismos para asegurar que se respondan las preguntas de los medios de difusión durante una crisis

Se dispone de una lista de contactos en medios de difusión que se actualiza de forma permanente

Se dispone de una lista de expertos externos (independientes) quienes serán fuentes de información efectiva para los medios de difusión (incluye expertos y voceros relevantes)

TOMADORES DE DECISIONES, SOCIOS E INFLUENCIADORES

Hay actividades permanentes para construir relaciones con personas que tienen influencia en la opinión sobre la vacunación

PÚBLICO

Hay actividades sistemáticas de comunicación para asegurar la conciencia pública de los riesgos y beneficios de la inmunización y de las enfermedades

Se ha conducido una investigación para entender los factores que llevan a la aceptación y la demanda de la vacunación

Se monitoriza la opinión pública sobre las vacunas de tal manera que se pueden detectar problemas nuevos y responder a ellos

Los trabajadores de la salud de primera línea recibieron capacitación sobre seguridad de las vacunas y en la comunicación con los padres y las personas vacunadas

Fuente: adaptado de Oficina Regional para Europa de la Organización Mundial de la Salud. Vaccines and immunization: checklist for preparedness. Ginebra: OMS; 2017. Disponible en <https://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/vaccines-and-immunization/publications/2017/checklist-for-preparedness-2017>.

Uno de los componentes esenciales del sistema de vacunación segura es la vigilancia de los eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización (ESAVI). A través de esta vigilancia, se busca detectar de manera temprana cualquier evento adverso que ocurra luego de la vacunación, con el propósito de controlar y clasificar los riesgos relacionados con la vacuna, el proceso de fabricación, el transporte, el almacenamiento, la administración, así como con toda situación inherente a la persona vacunada, o para descartar la relación de dicho evento con la vacuna.

Este manual ha sido adaptado para la Región de las Américas a partir del *Global Manual on Surveillance of Adverse Events Following Immunization*, publicado por la Organización Mundial de la Salud en el 2014. En él se ofrece una revisión técnica exhaustiva de todos los procesos y procedimientos para aplicar y poner en funcionamiento sistemas de vigilancia de ESAVI de alta calidad. Reúne la experiencia de varios especialistas en seguridad de las vacunas de la Región y de todo el mundo, expertos de los programas nacionales de inmunización, autoridades regulatorias nacionales y otras instituciones que han desarrollado conocimientos relevantes en la vigilancia de estos eventos.

Se espera que este documento sirva de guía para que los encargados de los programas nacionales de inmunización, los responsables de la farmacovigilancia de las autoridades regulatorias nacionales y otras instituciones responsables de vigilar la seguridad de las vacunas dispongan de herramientas que faciliten su tarea y les permitan aplicar normas internacionales en cuestiones como la detección de los eventos, su investigación, el análisis de causalidad, la gestión de datos de los ESAVI y la comunicación de riesgos, entre otras.

www.paho.org

OPS



Organización
Panamericana
de la Salud



Organización
Mundial de la Salud
OFICINA REGIONAL PARA LAS
Américas

