

Vacunación segura: Módulos de capacitación

Módulo VI

Sistema de monitoreo de los eventos
supuestamente atribuibles a la
vacunación o inmunización (ESAVI)



**Organización
Panamericana
de la Salud**



Oficina Regional de la
Organización Mundial de la Salud

ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD
Oficina Regional de la
ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD
525 Twenty-third Street, N.W.
Washington, D.C. 20037
www.paho.org

Se publica también en inglés con el título: *Module VI: System for Monitoring an Event Supposedly Attributable to Vaccination or Immunization (ESAVI)* (ISBN 92 75 12558 9)
y en francés con el título: *Module VI: Système de surveillance des événements supposés être attribuables à la vaccination ou à l'immunisation (ESAVI)* (ISBN 92 75 22558 3)

Biblioteca Sede OPS - Catalogación en la fuente

Organización Panamericana de la Salud

Módulo VI: Sistema de monitoreo de los eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización

Washington, D.C.: OPS, © 2007.

(Vacunación segura: módulos de capacitación, 6)

ISBN 92 75 32558 8

I. Título II. Serie

1. PROGRAMAS DE INMUNIZACIÓN
2. VACUNACIÓN - normas
3. VACUNAS - normas
4. CONTROL DE CALIDAD
5. CAPACITACIÓN

NLM QW 806

La Organización Panamericana de la Salud dará consideración muy favorable a las solicitudes de autorización para reproducir o traducir, íntegramente o en parte, alguna de sus publicaciones. Las solicitudes y las peticiones de información deberán dirigirse al Área de Publicaciones, Organización Panamericana de la Salud, Washington, D.C., Estados Unidos de América, que tendrá sumo gusto en proporcionar la información más reciente sobre cambios introducidos en la obra, planes de reedición, y reimpressiones y traducciones ya disponibles.

© Organización Panamericana de la Salud, 2007

Las publicaciones de la Organización Panamericana de la Salud están acogidas a la protección prevista por las disposiciones sobre reproducción de originales del Protocolo 2 de la Convención Universal sobre Derecho de Autor. Reservados todos los derechos.

Las denominaciones empleadas en esta publicación y la forma en que aparecen presentados los datos que contiene no implican, por parte de la Secretaría de la Organización Panamericana de la Salud, 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.

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

CONTENIDO

Objetivo general	1
Introducción	1
Unidad 1. Coordinación entre entidades	2
Unidad 2. Componentes del monitoreo de un evento supuestamente atribuible a la vacunación o inmunización (ESAVI)	4
Unidad 3. Monitoreo de un ESAVI	6
Unidad 4. Monitoreo de los ESAVI durante una campaña	17
Unidad 5. Indicadores de éxito del sistema de monitoreo de los ESAVI	21
Ejercicios	23
Anexos	26
Bibliografía	41

OBJETIVO GENERAL

Desarrollar en los profesionales de la salud competencias y habilidades que les permitan detectar en forma oportuna eventos adversos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización (ESAVI) y adoptar las medidas necesarias para reducir un impacto potencialmente negativo sobre el programa de inmunizaciones.

INTRODUCCIÓN

Las vacunas se administran a grandes grupos de personas sanas, en su mayoría lactantes, de manera que su inocuidad y calidad revisten gran importancia; suelen ocasionar eventos adversos leves que no ponen en cuestión sus beneficios. Sin embargo, existen algunos riesgos potenciales y teóricos inherentes al uso de las vacunas, entre ellos la presencia de materias primas en los materiales biológicos o químicos que inician el proceso o que se introducen durante la fabricación o, en el caso de las vacunas vivas, la existencia de organismos virulentos. Estos eventos deben investigarse en forma exhaustiva a fin de descartar o establecer una posible relación causal.

Todo programa de inmunización debe procurar que las vacunas no supongan riesgos adicionales innecesarios, y sus responsables deben estar preparados para atender cualquier motivo de preocupación de la población en torno a la inocuidad de la inmunización. En algunos casos probablemente se tratará de eventos conocidos, como los observados durante los ensayos clínicos previos a la concesión de licencias o en las etapas experimentales del desarrollo de la vacuna.

Por ello, es muy importante que los países cuenten con un sistema de monitoreo orientado a la detección y manejo de eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización (ESAVI), de manera que no se conviertan en una amenaza para el programa de inmunización, con la consiguiente pérdida de confianza de la población en los objetivos y beneficios de las vacunas.

Durante sus primeros años de vida el niño es más vulnerable a las enfermedades; en ese período también comienzan a manifestarse otros problemas (trastornos del desarrollo, disminución de la capacidad auditiva, etc.). Es precisamente en esos años cuando se administran la mayoría de las vacunas, y dado que ello muchas veces coincide con la aparición de estas enfermedades se interpreta erróneamente como causal un hecho coincidente, aunque en muchos de los casos resulte difícil determinar la causa verdadera.

La tecnología mejora con el tiempo, como ocurre con la calidad y la eficacia de las vacunas que se utilizan. Si bien las vacunas actuales son mucho más seguras que las de hace cuatro décadas, todos los años se comercializan nuevas vacunas y prolifera la información en Internet, lo que aumenta considerablemente las inquietudes de la población en torno a los riesgos y los beneficios. En consecuencia, los

programas de inmunización tienen la responsabilidad de abordar esas preocupaciones en coordinación con otras instancias para realizar el monitoreo de los ESAVI y despejar las dudas.

UNIDAD 1. COORDINACIÓN ENTRE ENTIDADES

OBJETIVO ESPECÍFICO

Al finalizar esta unidad, los participantes estarán en condiciones de reconocer la importancia de asegurar una estrecha coordinación entre las diversas entidades u organismos de los distintos niveles del sistema sanitario para el desarrollo de sus funciones en el manejo de un ESAVI, tanto en la rutina de los programas de inmunización como en situaciones de crisis.

El primer paso, y el más crítico, será la designación de un grupo de trabajo. Se sugiere que, de acuerdo con la estructura de cada país, integren este grupo expertos en epidemiología y funcionarios del programa de inmunización, entidades de profesionales de la salud, laboratorios oficiales, comunicadores y expertos de la Autoridad Regulatoria Nacional (ARN). Este equipo se encargará del análisis y la planificación que harán posible un efectivo funcionamiento del sistema de monitoreo de los ESAVI, basado en un marco contextual que comprenda la vacunación segura, la identificación, evaluación y manejo de los riesgos, y la neutralización de los rumores sobre el programa de inmunización, además de la evaluación de los resultados.

Este grupo, que será designado por el ministerio de salud o su representante en los ámbitos descentralizados, estará investido de la autoridad necesaria y contará con un presupuesto que le permita realizar eficazmente su labor. Esta incluirá el monitoreo rutinario de ESAVI y el manejo de las crisis en relación con los eventos que comprometan la credibilidad del programa de inmunización.

La vacunación segura es el resultado de una serie de actividades coordinadas entre entidades, que comprenden vacunas de calidad, prácticas de inyección segura y monitoreo, cuya finalidad es promover mayores beneficios en materia de vacunación y reducir al mínimo el riesgo para la población.

Funciones especiales relacionadas con la vacunación segura

Para obtener los mejores resultados, todas las personas que participan en actividades de vacunación segura deben ejercer sus funciones en forma integrada. La ARN trabajará coordinadamente con los componentes de inmunizaciones, vigilancia epidemiológica, laboratorios nacionales de control de calidad, centros oficiales de exámenes anatomopatológicos, entidades profesionales, comunicadores, productores de vacunas, OPS/OMS y organismos de cooperación. Los participantes compartirán toda la

información que se produzca mediante un flujo armónico de guías y formularios; asimismo, deberán armonizar la terminología y los criterios de clasificación de los ESAVI, y determinar las respectivas funciones, dependiendo de las características de cada país.

A continuación se describen las principales funciones de los integrantes del grupo de trabajo en vacunación segura. Las atribuciones pueden variar según el país; sin embargo, para garantizar la seguridad de la vacunación es fundamental que cada una de las tareas se ejecute de manera apropiada. Las funciones de la ARN y del laboratorio de control de calidad se describieron en los Módulos I y II, respectivamente, y las funciones de los comunicadores se discutirán en el Módulo VII.

Funciones del programa de inmunización

- Controla la programación de todos los insumos necesarios para la inmunización.
- Establece los costos de recursos humanos y de logística, así como los relacionados con algunas intervenciones específicas.
- Gestiona la obtención de recursos financieros.
- Supervisa el mantenimiento de la cadena de frío.
- Realiza actividades de capacitación y producción de material de enseñanza y aprendizaje.
- Coordina las tareas de comunicación social, promoción y participación comunitaria contempladas en el presupuesto.
- Elabora guías técnicas y normas para orientar debidamente las actividades del programa.
- Planifica evaluaciones anuales o semestrales.
- Propicia investigaciones operativas, por ejemplo sobre las oportunidades perdidas de vacunación.

Funciones de la vigilancia epidemiológica

- Monitorea la incidencia de enfermedades en la población.
- Revisa la información para la toma de decisiones, los manuales, las guías, la notificación y examen de casos, el apoyo a los laboratorios y el envío de muestras.
- Investiga los casos de ESAVI.
- Planifica la realización de estudios especiales, por ejemplo, sobre municipios de bajas coberturas, carga de enfermedad, relación costo/beneficio, etc.
- Evalúa las acciones ejecutadas por los programas.

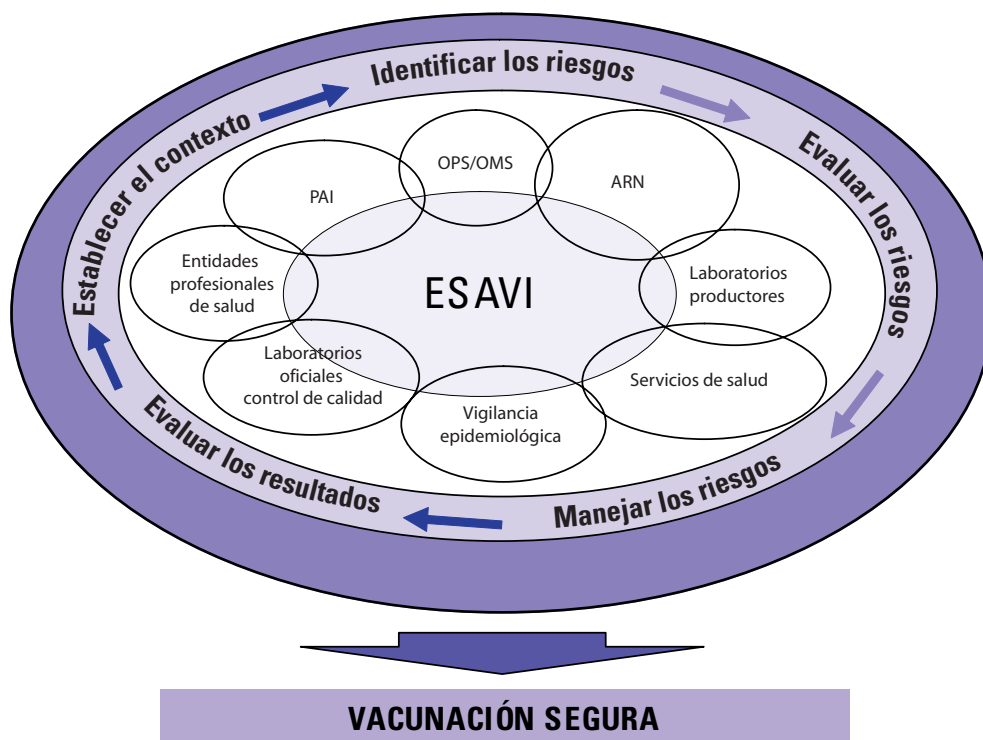
Funciones de las entidades de profesionales de la salud

- Promueven el uso racional de las vacunas.
- Colaboran en el análisis de la información técnica relacionada con las vacunas, incluidos los ESAVI.
- Brindan capacitación a los trabajadores de salud en materia de vacunación segura.

- Proporcionan información sobre las actividades de vacunación.
- Notifican y evalúan los casos de ESAVI detectados.

La coordinación entre las diversas entidades del sistema sanitario deberá realizarse con el apoyo de profesionales de la comunicación, quienes brindarán asesoramiento sobre las relaciones con los medios (televisión, radio, periódicos), como se muestra en la figura 1. Dicha coordinación es esencial tanto para las actividades de rutina de los programas de vacunación, como para el manejo de una eventual crisis.

FIGURA 1. Coordinación entre entidades para el manejo de ESAVI



UNIDAD 2. COMPONENTES DEL MONITOREO DE UN EVENTO SUPUESTAMENTE ATRIBUIBLE A LA VACUNACIÓN O INMUNIZACIÓN (ESAVI)

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Al finalizar esta unidad, los participantes estarán en condiciones de:

1. Reconocer la importancia de prevenir una crisis en los programas de vacunación.
2. Describir estrategias básicas para lograr un mejor manejo de los ESAVI.

En el contexto de los ESAVI, se entiende por crisis una situación en la cual existe una pérdida de confianza actual o potencial en las vacunas o en los servicios de vacunación, que generalmente se inicia con la notificación de un evento adverso (real o supuesto).

Las crisis pueden y deben evitarse por medio de la anticipación, la evaluación de los hechos y la capacitación de las personas que participan en un programa de vacunación segura. Si se las enfrenta adecuadamente, el programa se verá fortalecido y la confianza del público aumentará.

Para lograr un manejo adecuado de los eventos rutinarios y de las crisis, es necesario que los países pongan en práctica un sistema de monitoreo de ESAVI. Para ello, se recomienda aplicar cuatro estrategias básicas que a continuación se desarrollan: educación, capacitación, protocolo y comunicación.

Educación

El objetivo de la estrategia educativa es orientar a los padres para que puedan reconocer los signos de alarma, identificar tempranamente los eventos y acudir oportunamente al centro de salud en busca de atención. Ejemplos de eventos adversos posvacunales que se deben reconocer son: el llanto persistente (que dura más de tres horas), la fiebre que no cede, la somnolencia y la irritabilidad prolongada.

Una intervención médica oportuna que logre precisar con prontitud las causas del evento contribuirá a disminuir los riesgos de que un ESAVI tenga un desenlace no deseado.

Capacitación

El personal de salud debe estar capacitado para identificar las “señales de peligro”, orientar a los padres, e iniciar oportunamente los procedimientos de monitoreo de un ESAVI, con el fin de evitar la difusión de falsos rumores sobre la vacunación que debiliten la credibilidad del programa de inmunización.

Protocolo

A fin de normalizar el manejo clínico de los ESAVI se establecerá el uso de protocolos y se definirán los niveles de atención de acuerdo con la realidad de cada país. Los procedimientos normalizados mejorarán la calidad de la atención médica (véase el Módulo IV).

Comunicación

Es muy importante establecer estrategias de comunicación para el manejo adecuado de los ESAVI, especialmente cuando estos adquieren connotación de crisis. Requiere el establecimiento de un plan previo, que debe responder como mínimo a las siguientes preguntas.

- ¿Qué información se necesita o es importante divulgar?
- ¿Quién hace las declaraciones?
- ¿Quién coordina los contactos con los medios de comunicación y demás partes interesadas?
- ¿Cuáles son los medios de comunicación para el público?

UNIDAD 3. MONITOREO DE UN ESAVI

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Al finalizar esta unidad, los participantes estarán en condiciones de:

1. Desarrollar un sistema de monitoreo epidemiológico y de farmacovigilancia para detectar, evaluar y prevenir la existencia de ESAVI.
2. Describir las etapas de la investigación de un ESAVI.
3. Confirmar, descartar o determinar la existencia de otras posibles causas del evento notificado.
4. Identificar los errores programáticos y sus consecuencias, y promover una intervención adecuada.

El monitoreo de los ESAVI puede diferir de la vigilancia de otros productos farmacéuticos debido a la naturaleza de las vacunas y de la población destinataria de estas. Así, en lugar de administrarse a individuos enfermos durante un período largo en dosis múltiples, las vacunas suelen aplicarse a personas sanas en una o en pocas dosis. Esto significa que resulta difícil establecer o descartar relaciones de causalidad, ya que muchas veces no se informa sobre las vacunas que han sido retiradas o readministradas. Significa, asimismo, que los eventos adversos tras la administración de una vacuna, incluso cuando se trate de un evento coincidente, tendrán más probabilidades de ser atribuidos a ella. Por otro lado, en el caso de las sustancias farmacéuticas, los encargados de comunicar al organismo de farmacovigilancia la aparición de reacciones adversas son los profesionales de la salud, los fabricantes o las unidades de notificación. En el caso de los ESAVI, la notificación deberá ser realizada por los diversos niveles del sistema sanitario de acuerdo con las modalidades de información epidemiológica de cada país; se efectuarán, asimismo, comunicaciones seleccionadas al ámbito central de la farmacovigilancia.

Un sistema de monitoreo es un conjunto de actividades y procedimientos epidemiológicos normalizados para detectar, investigar, evaluar y prevenir tempranamente los eventos adversos posvacunales u otros problemas relacionados con la inmunización, y dar respuesta adecuada y oportuna a los usuarios y a las autoridades.

El sistema de monitoreo de los ESAVI evalúa datos validados que proporcionan insumos para que los tomadores de decisiones en materia de vacunación segura adopten las medidas más apropiadas. Las actividades de vigilancia formarán parte de los programas de vacunación, de la vigilancia epidemiológica, de los laboratorios oficiales de control de calidad y de las ARN. El sistema se pone en marcha con la notificación de un caso por un centro de salud. El riesgo se verifica, confirma y cuantifica mediante la investigación.

En la etapa del monitoreo se sugiere notificar, investigar y clasificar a los ESAVI que se encuentren incluidos en una de las siguientes categorías:

- Eventos graves:
 - requieren hospitalización,
 - ponen en riesgo la vida de la persona,
 - causan discapacidad,
 - producen desenlaces fatales.
- Rumores.
- Eventos que afectan a un grupo de personas (*clusters*).
- Eventos relacionados con el programa.

Investigación de los eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización (ESAVI)

Es difícil determinar si un ESAVI es una consecuencia de la administración de la vacuna y de la inmunización subsiguiente, sobre todo cuando se trata de niños de corta edad. En ellos suelen registrarse eventos “naturales” que se atribuyen erróneamente a las vacunas porque resulta difícil distinguirlos de los que han sido efectivamente causados por estas; diversas consideraciones y exámenes complementarios pueden ayudar a dilucidar las causas de estos eventos en el proceso de investigación.

Todo evento adverso que el público, los padres, el paciente o los trabajadores de salud consideren relacionado con una vacuna debe investigarse en el ámbito local. Si el período y los síntomas indican la posibilidad de que ese evento tenga una relación con la vacuna, se iniciará de inmediato una investigación más profunda, con apoyo regional o nacional.

La finalidad de la investigación es confirmar o descartar el evento notificado, determinar si existen otras causas posibles, verificar si se trata de un hecho aislado e informar a las partes involucradas.

Etapas de la investigación

Evaluación inicial

El primer paso es verificar la información. Tan pronto se conozca que se trata de un ESAVI, el trabajador de salud comunicará a los padres o tutores que la inmunización es inocua, infundiéndoles confianza y explicándoles que puede haber eventos simultáneos no necesariamente provocados por la vacuna. Si el caso se encuentra en una de las categorías antes mencionadas, se efectuará la notificación y se realizarán todos los pasos de la investigación con asesoría especializada en el ámbito central.

Notificación

La notificación es un mecanismo que ayuda a mantener activo el sistema de monitoreo y en estado de atención permanente al trabajador de salud para la detección de casos. Los ESAVI deben comunicarse

dentro de las primeras 24 horas de su aparición, del ámbito local al central, siguiendo los flujos determinados por los ministerios de salud de los países.

Investigación

Los ejes principales de la investigación son: el servicio, la vacuna, el usuario, el trabajador de salud, los padres, el trabajo de campo y el área legal. Ello supone que han de realizarse procedimientos de observación, entrevistas, revisión de registros, inspección de los servicios, necropsia y visitas domiciliarias. Hasta que no se concluya la investigación resultará imposible determinar las causas de los eventos. Estos podrían estar relacionados con problemas operativos del programa (error programático) o con la vacuna, o no guardar relación con esta o ser de causa desconocida. Se detallan a continuación estos conceptos.

El servicio

Se procurará detectar errores programáticos en alguna etapa de la prestación de servicios del establecimiento de salud.

El inventario

El primer paso de la investigación es realizar en el establecimiento sanitario un recuento detallado y una observación minuciosa de todo lo que esté relacionado con el programa en cuanto a la oferta del servicio y la logística. El inventario del ámbito de trabajo comprende:

- el refrigerador del programa,
- la mesa de trabajo,
- la sala de vacunación,
- el lugar donde se almacenan las jeringas y los diluyentes,
- el listado de los medicamentos que se reciben y se entregan en el servicio de salud (revisar el parte de movimiento de medicamentos),
- las medidas de bioseguridad.

La vacuna

Se obtendrán los siguientes datos sobre la vacuna y la jeringa utilizadas:

- el nombre de la vacuna (descripción del rótulo),
- el número del lote,
- la fecha de fabricación y caducidad,
- el laboratorio de fabricación,
- la procedencia de la vacuna y de la jeringa, la fecha de embarque y los datos sobre el transporte,
- el aspecto físico de la vacuna y de la jeringa,

- los resultados de los procedimientos de control de calidad de la vacuna,
- la revisión del protocolo de producción de la vacuna implicada.

La reevaluación de control de calidad de los lotes de vacunas implicados dependerá de la situación que se presente, por ejemplo: ESAVI esperados o tasas de ESAVI inesperadas.

La logística del programa

Se deben revisar los siguientes aspectos del programa:

- el almacenamiento de la vacuna,
- el transporte y la manipulación de la vacuna,
- los documentos de registro de movimientos, los controles de existencias y otros.

El trabajador de salud

Se evaluará el desempeño del personal en cuanto a la administración de las vacunas y sus aptitudes para orientar a los padres. Se debe observar:

- el uso de diluyentes, la reconstitución de las vacunas y las formas de administración,
- la dosificación adecuada,
- la disponibilidad de agujas y jeringas, y las prácticas apropiadas,
- las circunstancias y la forma en que se realiza la vacunación,
- las prácticas de atención de salud del establecimiento,
- el desempeño del personal en la técnica de aplicación de la vacuna,
- el orden de administración de la dosis del vial,
- la cadena de frío,
- el ambiente de trabajo y organizativo durante la ejecución de la vacunación.

El usuario

Las variables básicas que se recolectan, generalmente por medio de entrevistas a los padres o familiares, abarcan:

- datos demográficos,
- edad, sexo, lugar de residencia y referencias para su ubicación,
- antecedentes familiares,
- resumen clínico reciente (síntomas y signos, duración, examen clínico, exámenes auxiliares diagnosticados, tratamiento, evolución),
- tipo de evento, fecha de aparición, duración y tratamiento clínico,

- antecedentes médicos e historia clínica del paciente (al nacimiento, reacciones anteriores a las vacunas, alergias a ciertas preparaciones farmacéuticas, trastornos neurológicos preexistentes, apnea del sueño, medicamentos que toma actualmente, etc.),
- antecedentes vacunales (tipo de vacuna utilizada, fecha de la última dosis y, si la hubo, tipo de reacción previa).

El trabajo de campo

Los datos se obtendrán por medio de entrevistas, visitas domiciliarias a las personas afectadas y seguimiento de las personas a las que se haya administrado vacunas del mismo lote o frasco.

El trabajo de campo incluye:

- Describir las condiciones socioeconómicas, incluidos el tipo de vivienda, la fuente de calor utilizada, el lugar donde se duerme (si se trata de un niño, indicar con quién duerme), la cantidad de personas por cuarto, el acceso al agua potable y saneamiento.
- En caso de defunción, describir cómo fue encontrado el cuerpo (posición, temperatura); si había secreción por boca o fosas nasales indicar las características).
- Presentar un informe completo del resultado del protocolo de necropsia, examen toxicológico y anatomía patológica.
- Efectuar el seguimiento de otros niños vacunados con el mismo lote o frasco.
- Determinar si el evento notificado es un evento aislado o si hubo otros casos. Obtener datos sobre:
 - la población vacunada con el mismo lote de vacuna en el mismo período y con los mismos síntomas;
 - la población no vacunada, para determinar si ocurrió un incidente similar en ese grupo;
 - la población vacunada con un lote diferente de vacunas (del mismo fabricante u otro) que presenta síntomas similares, para determinar si ocurrió un evento similar en la población vacunada con otro lote.

Necropsia

En los casos de defunciones notificadas como ESAVI se recomienda realizar la necropsia en las primeras 72 horas con arreglo al siguiente procedimiento:

- Si el niño muere en el domicilio sin causa evidente, en el establecimiento de salud el médico realizará una “necropsia” verbal a la madre o familiares responsables, siguiendo los pasos de una historia clínica, y realizará un examen anatomopatológico en búsqueda de signos de enfermedad [por ejemplo: ictericia (coloración amarilla de piel y escleras), petequias, hemorragias, cianosis, palidez].

- De ser posible, se tomarán radiografías del cuerpo.
- Se coordinarán con el departamento médico legal de cada jurisdicción las siguientes acciones:
 - a. Realización de la necropsia lo antes posible, para evitar que se produzca lisis de tejidos que pueda dificultar el diagnóstico (como sucede con las glándulas suprarrenales). El protocolo de necropsia proporcionará al médico legista toda la información sobre el paciente.
 - b. Obtención de muestras para:

Examen toxicológico: 80 g a 100 g de hígado, 80 g a 100 g de cerebro y contenido del estómago; en caso de no haber contenido gástrico, enviar un corte del estómago. Todas las muestras juntas se enviarán en un frasco de boca ancha vacío (sin formol u otros). Para la conservación se usarán solo paquetes fríos.

Examen anatomopatológico: se tomará una muestra de 3 cm a 4 cm de cada órgano para el examen anatomopatológico, por ejemplo, fragmento de cerebro con meninges, de cada uno de los cinco lóbulos del pulmón, de ambos riñones y suprarrenales, así como de cualquier otro órgano en el que se sospechen lesiones. En cada caso, la muestra será representativa de la zona sospechosa de lo que se busca. Se enviará todo junto en un frasco de boca ancha con formol en cantidad suficiente, de manera que cubra todas las piezas.
 - c. Envío de ambas muestras al laboratorio de referencia para realizar exámenes tanatológicos y auxiliares. Todas las muestras deberán estar rotuladas con nombre y número de protocolo de necropsia, acompañadas de los documentos de solicitud de examen e investigación. En las conclusiones del estudio se consignará la causa de la muerte utilizando la CIE-10 y, si es posible, se señalarán los agentes causantes. Se adjuntará asimismo el resumen de la historia clínica.
- El laboratorio de referencia de exámenes tanatológicos y auxiliares enviará los resultados al programa de inmunización, a epidemiología y al laboratorio.

Resultados de la investigación: clasificación final del ESAVI

Después de la investigación, deberá analizarse la información para determinar la causa, confirmar el diagnóstico o sugerir otras interpretaciones posibles. Los ESAVI se clasifican en tres categorías:

1. El evento definitivamente no está relacionado con la vacunación

Se trata de eventos que ocurren después de la vacunación pero que no son causados por las vacunas: es una asociación azarosa, es decir, existe una relación temporal pero no de causa-efecto (son eventos independientes).

Algunos casos clínicos sencillamente son coincidentes con la vacunación, es decir que el evento podría haberse producido aunque la persona no hubiese recibido la vacuna. La mejor manera de respaldar el argumento de que el evento se produjo por coincidencia es demostrar que el mismo caso u

otros ocurrieron también en un grupo de población que no fue inmunizado. Sin embargo, las evidencias clínicas y de laboratorio del caso explican la reacción presentada por el individuo.

Aunque el ESAVI no haya estado relacionado con la vacunación, puede requerir un seguimiento médico adecuado. En ese caso, se coordinará un mecanismo de referencia a los servicios de salud que se requiera.

2. El evento está relacionado con la vacunación

Evento relacionado con problemas operativos del programa (error programático)

Es un evento causado en el ciclo de uso de la vacuna por un error en su almacenamiento, preparación y manejo o administración.

Los eventos causados por “error programático”, es decir, error operativo del programa, son prevenibles por el vacunador. El error es más frecuentemente humano que causado por la vacuna o la tecnología. Por lo general, puede evitarse mediante la capacitación del personal, la supervisión y el suministro apropiado de equipos para la administración de inyecciones seguras.

Un error programático puede conducir a un conglomerado de eventos, especialmente si un vacunador no cumple con las normas impartidas durante la capacitación. Las prácticas inadecuadas pueden dar lugar a abscesos u otras infecciones transmitidas por la sangre. El caso más grave es el choque tóxico por la manipulación incorrecta del frasco de la vacuna una vez reconstituida. Varios lactantes vacunados del mismo frasco podrían morir poco tiempo después de la inyección. Se presentan en el cuadro 1 los errores programáticos más frecuentes (véase también el Módulo III).

CUADRO 1. Posibles errores del programa y sus consecuencias

Error programático	Evento previsto
<p><i>Inyección no estéril:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Reutilización de una jeringa o aguja descartables • Esterilización inadecuada de una jeringa o aguja • Utilización de vacuna o diluyente contaminados • Uso de vacunas liofilizadas por más tiempo del indicado 	<ul style="list-style-type: none"> • Infección, tal como absceso localizado en el sitio de la inyección, sepsis, síndrome de choque tóxico o muerte. Infección transmitida por la sangre, como la hepatitis o el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).
<p><i>Error de reconstitución:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Reconstitución con el diluyente incorrecto • Reemplazo de la vacuna o el diluyente por un fármaco 	<ul style="list-style-type: none"> • Absceso local por agitación indebida • Evento adverso asociado al fármaco administrado; por ejemplo, insulina • Muerte • Ineficacia de la vacuna
<p><i>Inyección en el lugar equivocado:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Aplicación de la vacuna BCG por vía subcutánea • Aplicación demasiado superficial de la vacuna DPT/DT/TT • Inyección en la nalga 	<ul style="list-style-type: none"> • Reacción o absceso local • Reacción o absceso local • Probable lesión del nervio ciático en lactantes
<p><i>Transporte o almacenamiento incorrecto de las vacunas:</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Reacción local por vacuna congelada • Ineficacia de la vacuna
<p><i>Inobservancia de las contraindicaciones</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Reacción grave evitable

En síntesis, los errores programáticos se deben a una o más de las siguientes situaciones:

- Dosificación inadecuada.
- Administración incorrecta.
- Utilización inadecuada de agujas y jeringas descartables.
- Falta de verificación del empaque que garantice la esterilidad de agujas y jeringas.
- Manipulación inadecuada de las agujas y jeringas.
- Reconstitución de las vacunas con el diluyente equivocado.
- Cantidad indebida de diluyente.
- Preparación inadecuada de la vacuna.
- Sustitución de vacunas o diluyentes por medicamentos u otros.
- Contaminación de la vacuna o el diluyente.
- Almacenamiento indebido de las vacunas y jeringas.
- Uso de vacunas y jeringas después de su fecha de caducidad.
- Registro incorrecto de los movimientos o de la administración.

¿Qué se debe verificar?

Si se presentan varios casos se observará:

- si fue un mismo trabajador de salud quien administró las vacunas,
- si la población no inmunizada en el mismo grupo de edad y zona geográfica presenta los mismos síntomas,
- si otras personas inmunizadas con el mismo lote de vacuna en la misma zona geográfica presentan los mismos síntomas,
- si otras personas inmunizadas con el mismo lote de vacuna en los mismos establecimientos y el mismo día no presentan los mismos síntomas.

En cualquiera de los casos mencionados deberán aplicarse de inmediato las medidas correctivas, que incluyen cuestiones logísticas, de capacitación y de supervisión.

Evento relacionado con la vacuna

Este tipo de evento implica un efecto que puede ocurrir en el paciente. Las reacciones más frecuentes son en general leves y esperadas mientras que las graves son sumamente raras.

Si un ESAVI se clasifica como reacción vacunal o desconocida, se debe investigar con mayor profundidad para clasificarlo según los criterios de causalidad generalmente aceptados (véase el Módulo V).

La vacuna se aplicó correctamente pero, debido a sus propiedades o componentes, causó el evento adverso o lo precipitó.

- *Reacciones intrínsecas*: respuesta del organismo asociada al producto biológico propiamente dicho.
- *Reacciones extrínsecas*: frente a una reacción vacunal, hay que tener en cuenta que otros componentes de la formulación podrían causar los eventos observados (eventos extrínsecos) y que muchas veces las reacciones varían en intensidad y forma; se las asocia equivocadamente con el producto biológico de la vacuna, pero son reacciones del organismo a los coadyuvantes de la formulación, por ejemplo:
 - agentes de resuspensión: agua o solución salina;
 - agentes preservantes: tiomersal;
 - agentes estabilizantes: sorbitol y gelatina hidrolizada (SRP);
 - agentes adyuvantes: sales de aluminio;
 - residuos de los medios de crecimiento;
 - antibióticos: neomicina, estreptomicina (vacuna antipoliomielítica inactivada, vacuna contra la varicela).
- *Factores relacionados con el huésped*: evento causado por susceptibilidad genética, ansiedad o dolor a la inyección en sí misma y no por la vacuna.
- *Desvío de la calidad*: es el distanciamiento de los parámetros aptos para la licencia de la vacuna, por ejemplo, el aumento de la concentración viral.

Es preciso investigar cada caso, pues según la clasificación de los casos relacionados con la vacuna pueden darse distintas situaciones:

- El evento sucedió dentro del margen de frecuencia esperada:
 - si el evento es leve, indicar a los padres cómo deben proceder para el tratamiento,
 - si el evento es grave, notificar al grupo de trabajo responsable del monitoreo del ESAVI para iniciar la investigación.
- El evento fue inesperado u ocurrió con una frecuencia no esperada; en este caso se tomarán de inmediato las siguientes medidas:
 - informar al grupo de trabajo responsable de la investigación del ESAVI;
 - suspender temporalmente el uso del producto (tipo o lote de vacuna o jeringa del que se sospecha);
 - coordinar con la ARN la reevaluación de la calidad de la vacuna y comunicarse con el fabricante si fuera necesario;
 - disponer la devolución de la vacuna si fuera apropiado;
 - notificar a la OPS/OMS, para difundir la información internacionalmente si fuese necesario.

La notificación e investigación de los ESAVI dependerá de la estructura organizativa de cada país; sin embargo, hay que garantizar que todas las etapas del proceso se realicen hasta la clasificación del caso.

3. La investigación no es concluyente

Cuando no es posible determinar la relación de causalidad, además de la notificación a las partes interesadas sobre los resultados de la investigación se debe especificar por qué no se llega a una conclusión y hasta dónde se ha avanzado.

Medidas

Las medidas que se adopten se basarán en las conclusiones de la investigación, que tendrá uno de los siguientes resultados:

- 1) El evento definitivamente no está relacionado con la vacunación.
- 2) El evento está relacionado con la vacunación:
 - por problemas operativos del programa (planificar capacitación o establecer otras medidas necesarias),
 - por problemas de la vacuna.
- 3) La investigación no es concluyente (verificar la frecuencia de investigaciones no concluidas por región geográfica, indicar la necesidad de capacitación u otras medidas necesarias).

Finalizada la investigación se informarán las conclusiones a las partes interesadas. Para ello, la comunicación debe ser clara y se difundirá a los padres, la comunidad, la región, el ámbito central, las autoridades de salud, las asociaciones profesionales o el país en su totalidad, con inclusión de los medios de comunicación masiva cuando sea apropiado.

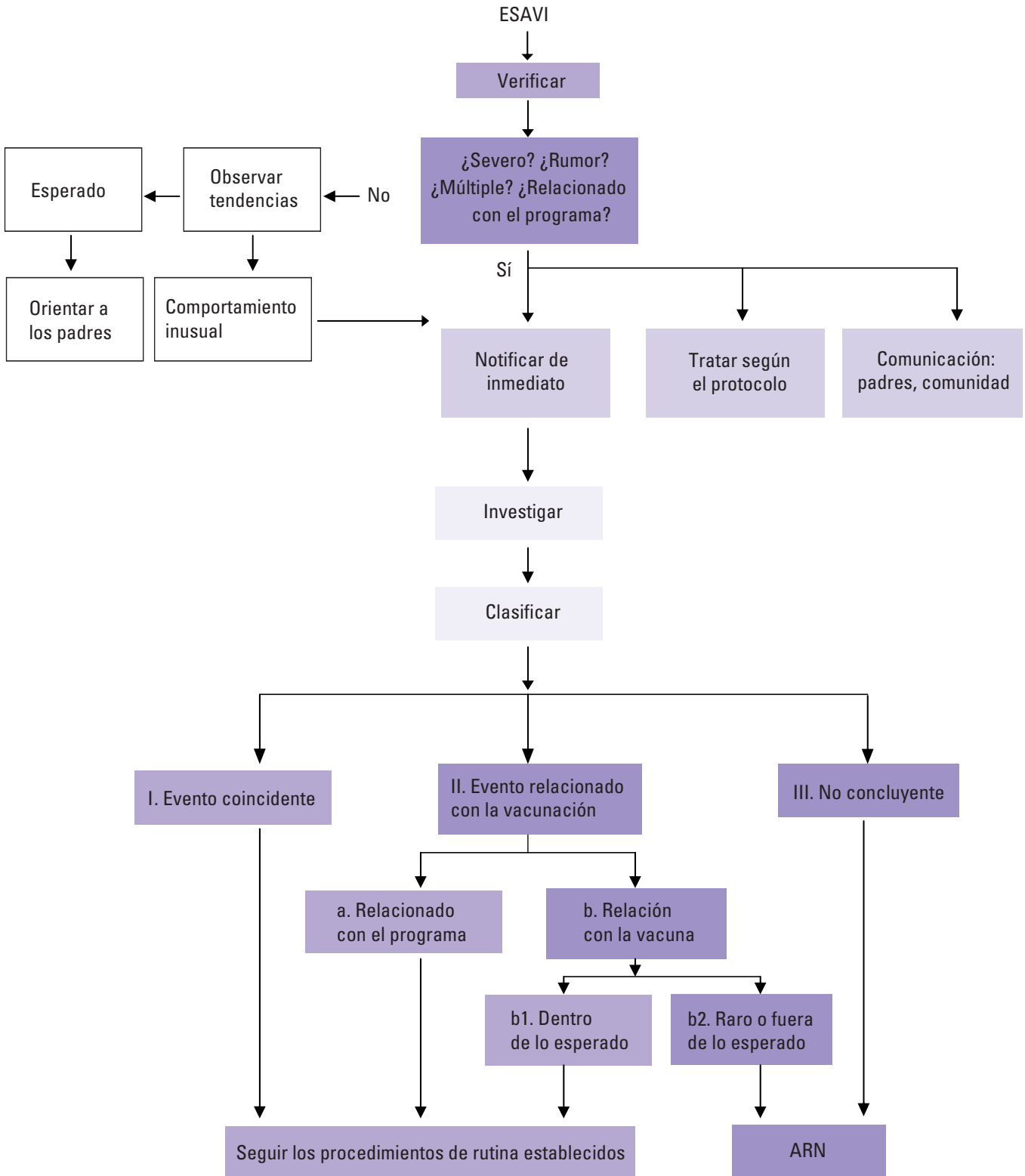
Durante la investigación de los ESAVI es importante contar con el apoyo permanente de la unidad de farmacovigilancia, que, en general, es uno de los componentes de la ARN en los países.

En el marco de las actividades de vacunación segura, es preciso disponer de instrumentos regulatorios que respalden las decisiones del grupo de trabajo mediante herramientas técnicas de análisis de la información obtenida por el componente epidemiológico, a fin de conocer todo el perfil de seguridad de las vacunas.

Las actividades de vacunación segura pueden formar parte del sistema de vigilancia epidemiológica del país, no es necesario contar con un sistema específico para vacunas. Es preciso establecer los criterios de notificación e investigación en forma conjunta con el programa de inmunización y la vigilancia epidemiológica.

La figura 2 resume las etapas de la investigación de un ESAVI.

FIGURA 2. Etapas de la investigación de un ESAVI



UNIDAD 4. MONITOREO DE LOS ESAVI DURANTE UNA CAMPAÑA

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Al finalizar esta unidad, los participantes estarán en condiciones de:

1. Planificar actividades para reducir errores programáticos durante las campañas de vacunación.
2. Monitorear eventos adversos en las campañas de vacunación.
3. Describir un conjunto de acciones y estrategias orientadas a mejorar el manejo de los ESAVI tanto durante las campañas masivas de vacunación como en etapas previas.

Las actividades masivas de inmunización tratadas en este módulo, como las campañas de vacunación, presentan problemas de seguridad específicos, pues su objetivo es inmunizar a muchas personas, a veces de diferentes grupos de edad, en un corto período de tiempo. Son objeto de mayor vigilancia y la sensibilización pública es mayor. También aumenta el riesgo de que los rumores perjudiquen la campaña. Las tareas más arduas son las prácticas de inyección segura y el manejo de los ESAVI.

Si no se adoptan las medidas preventivas adecuadas ni se solucionan apropiadamente los problemas que se presenten, aumentará la transmisión de infecciones y disminuirá la confianza en la campaña; en consecuencia, no se alcanzarán las metas de cobertura vacunal. Sin embargo, es posible evitar muchos de los problemas haciendo hincapié en la seguridad de la vacunación desde el inicio de la campaña.

A fin de consolidar los componentes de una vacunación segura hay que considerar:

- la evaluación de las prácticas de inyección segura;
- la preparación de un plan de campaña detallado;
- la puesta en práctica del plan;
- el monitoreo de los resultados.

Los gerentes de los programas de inmunización deben asegurar que los mecanismos de monitoreo de ESAVI durante la campaña formen parte de la rutina del programa.

La evaluación del riesgo/beneficio en las campañas de vacunación es una estrategia recomendable para:

- señalar que las vacunas utilizadas reducen la morbilidad y mortalidad asociadas con las enfermedades graves;
- justificar la importancia de la realización de campañas como estrategia complementaria del programa de inmunización;

- incluir alternativas tales como la distribución de suplementos de vitamina A;
- proporcionar informaciones claras sobre la relación riesgo/beneficio de cada vacuna utilizada.

El número de eventos observados está directamente relacionado con la cantidad de dosis administradas; en otras palabras, si se está llevando a cabo una campaña de vacunación con la aplicación de una gran cantidad de dosis, es de esperar que la cantidad de eventos también aumente, pero la relación entre el número de eventos y el de dosis debe permanecer invariable para cada vacuna. Se prevé que la cantidad de eventos observados aumente en proporción a la de dosis de vacunas aplicadas.

Durante una campaña puede producirse un aumento aparente o real de ESAVI.

- Un aumento aparente de ESAVI se debe a una o más de las siguientes razones.
 - Dada la aplicación de gran número de dosis de la vacuna durante un período de tiempo reducido, pueden registrarse mayor cantidad de ESAVI. Es posible que esto cause preocupación en la gente aunque la tasa de eventos adversos siga siendo la misma.
 - Tanto el personal de atención de salud como el público suelen percatarse más de los ESAVI durante las campañas, sobre todo cuando se emplean vacunas inyectables.
 - La difusión de rumores generalmente es mayor y puede producir efectos negativos en las etapas ulteriores de la campaña. Contrariamente a lo que ocurre con los ESAVI que se producen en el marco de los programas de inmunización regulares, durante una campaña puede no haber tiempo suficiente para contrarrestar los rumores.
 - Una campaña puede generar rechazo en determinados ámbitos. Los ESAVI que se producen suelen agudizar una situación de por sí negativa y utilizarse para justificar las críticas.
 - A veces las vacunas se administran a grupos de edad más amplios (generalmente a personas de más edad) que en la vacunación rutinaria, y el personal del programa puede tener menos experiencia en el tratamiento del tipo de eventos adversos que suceden en estos grupos.
- Un aumento real de los ESAVI se debe a las siguientes razones.
 - Es posible que los trabajadores de salud, presionados por la gran cantidad de personas por vacunar, descuiden las prácticas impartidas acerca de la seguridad de las inyecciones, aumentando así el riesgo de que se produzcan eventos adversos por errores programáticos.
 - También es posible que se emplee personal adicional poco familiarizado con las prácticas de vacunación, lo que aumentará la probabilidad de que se incurra en errores programáticos.

Reducción de ESAVI durante las campañas de vacunación

Las medidas para prevenir ESAVI y la planificación para reducir los errores programáticos durante las campañas incluyen:

- emplear exclusivamente vacunas de calidad, acreditadas por las Naciones Unidas o la ARN, y jeringas descartables, de preferencia las autodestructibles para las vacunas inyectables;

- asegurar una distribución adecuada del diluyente y del material inyectable junto con la vacuna;
- reconstituir la vacuna únicamente con el diluyente proporcionado por el fabricante;
- utilizar una aguja y una jeringa descartables del tamaño recomendado para cada vacuna;
- impartir capacitación sobre los procedimientos adecuados de reconstitución de las vacunas liofilizadas y las técnicas apropiadas de administración;
- desechar las vacunas que no han sido reconstituidas conforme a la política de OPS/OMS en relación con los frascos abiertos;
- planificar la eliminación sin riesgo de los materiales utilizados en la vacunación e impartir capacitación al respecto;
- no almacenar los fármacos ni otras sustancias en el refrigerador del programa de inmunización, pues este es de uso exclusivo para las vacunas;
- impartir capacitación sobre las contraindicaciones de la administración de la vacuna y las precauciones que debe adoptar el personal encargado de su aplicación en el terreno;
- mantener un registro actualizado con los datos de las vacunas en existencia y de su distribución en los diferentes establecimientos de salud;
- llevar un registro de los lotes en uso en el establecimiento de salud;
- capacitar y supervisar apropiadamente a los trabajadores para que observen las prácticas de inyección segura;
- investigar cualquier error operativo del programa para que no se repita.

Es importante que los coordinadores de las campañas en todos los niveles cuenten con una lista de cuestiones para considerar. Esta incluye aspectos de:

- Planificación
 - Identificación de todos los actores y aliados.
 - Presupuesto garantizado para la provisión de todos los insumos necesarios.
 - Instrumento de evaluación de prácticas de vacunación segura.
 - Plan de entrenamiento para el personal de salud.
 - Plan de comunicación: mensajes a través de los medios de comunicación.
 - Plan de educación y comunicación social.
 - Inclusión del concepto de vacunación segura desde la planificación de la campaña.
- Administración de vacunas seguras
 - Adquisición de vacunas a proveedores acreditados por la OMS.
 - Distribución de termos con paquetes fríos, diluyentes, jeringas descartables y cajas de seguridad para los lugares de vacunación, y otros materiales necesarios.

- Capacitación en prácticas de vacunación segura.
- Capacitación de los profesionales de la salud en los temas específicos de la campaña.
- Monitoreo de la distribución de las vacunas por lotes de los laboratorios productores.
- Manejo de los desechos
 - Conocer los reglamentos locales en relación con el tratamiento y la eliminación de materiales.
 - Establecer antes del inicio de la campaña un plan de procedimientos en relación con el transporte, el acondicionamiento y la eliminación de los materiales.
 - Distribuir guías informativas a los profesionales de la salud involucrados.
 - Monitorear diariamente las actividades realizadas.
- Gerencia y monitoreo de los ESAVI
 - Implementar un sistema de monitoreo.
 - Habilitar canales rápidos de notificación.
 - Decidir cuáles son los ESAVI que deben notificarse.
 - Capacitar a los profesionales de la salud en materia de investigación y manejo de los ESAVI y sobre las estrategias para responder a los rumores.
 - Orientar a personas clave de todos los niveles sobre la falsa percepción del incremento de los ESAVI durante la campaña de vacunación.
 - Elaborar mensajes para los medios de comunicación teniendo especialmente en cuenta la percepción local.
 - Mantener la alerta sobre los rumores e informar rápidamente al programa de inmunización y al nivel central de vigilancia epidemiológica.

Monitoreo de ESAVI durante las campañas de vacunación

Como ya se mencionó, en el curso de una campaña puede producirse un aumento aparente o real de ESAVI. En consecuencia, se debe poner en práctica un sistema de vigilancia rápido y flexible de estos eventos. Si no se realiza algún tipo de seguimiento, es probable que los ESAVI lleguen a oídos del público antes que a los de los funcionarios involucrados en la campaña. En tal caso, la situación resultará muy difícil de controlar. El sistema de vigilancia tiene que ser sencillo, flexible y rápido. La planificación comprende las siguientes medidas.

- Designar a un responsable general, un coordinador de la actividad y un comunicador.
- Decidir qué informar, cómo y en qué tiempo.
- Disponer quién participará en la investigación y qué estudiará, y a quién se enviarán los informes.
- Asegurar que la lista de eventos adversos esperados sea sencilla, por ejemplo:
 - abscesos producidos en el sitio de aplicación de la inyección;
 - defunciones atribuidas a la vacunación;

- todas las hospitalizaciones registradas a raíz de la vacunación;
- cualquier hecho grave o atípico causado por la vacuna (o que en opinión del personal o de los padres se deban a ella).
- Capacitar al personal sobre los eventos esperados y cómo manejarlos.
- Habilitar mecanismos rápidos de información de los hechos ocurridos sobre el terreno a la persona encargada de la vigilancia de los ESAVI (teléfono o fax).
- Analizar los datos con celeridad (esto no supone necesariamente un análisis complejo) y adoptar las medidas apropiadas rápidamente. Un informe crítico no debe quedar abandonado en algún escritorio.
- Proporcionar retroalimentación periódica a fin de asegurar al personal y a la comunidad que no se ha presentado ningún problema.
- Considerar la posibilidad de crear un comité que revise los ESAVI, analice la causalidad de los hechos informados y pueda convocarse según las necesidades (podría incluir, por ejemplo, un epidemiólogo, un neurólogo, un pediatra, un inmunólogo y un patólogo). Es conveniente que sus integrantes sean representantes oficiales de las asociaciones profesionales más importantes.

UNIDAD 5. INDICADORES DE ÉXITO DEL SISTEMA DE MONITOREO DE LOS ESAVI

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Al finalizar esta unidad, los participantes estarán en condiciones de:

1. Discutir la importancia de poner en práctica un sistema de indicadores del desarrollo del sistema de monitoreo de ESAVI.
2. Establecer indicadores que permitan medir la eficiencia del monitoreo de ESAVI en campañas.

Es necesario evaluar los resultados del monitoreo de ESAVI. Los países que importan, producen o adquieren vacunas por conducto de una fuente externa, como un organismo de Naciones Unidas, deben asegurar que el fabricante cumpla con los criterios de calidad, así como vigilar los eventos adversos y la eficacia de la vacuna en las condiciones de uso en el terreno.

Implementación y monitoreo de los indicadores

Es conveniente que los países establezcan indicadores de implementación de un sistema de monitoreo de ESAVI e indicadores de resultados de este sistema.

Indicadores de la implementación

- ¿Existen directrices escritas y acceso a la información de un sistema para la detección e investigación de ESAVI después de la vacunación o inmunización?

- ¿Conocen todos los involucrados cómo, en qué tiempo y qué tipos de ESAVI deben notificarse?
- ¿Hay disposiciones de vigilancia en la licencia posteriores a la comercialización (farmacovigilancia)?
- ¿Se comparan los datos epidemiológicos con los resultados de la evaluación de la vacuna sobre el terreno?
- ¿Existe un sistema rutinario para el examen periódico de la inocuidad y la eficacia, con fines regulatorios?
- ¿Hay un sistema de monitoreo con procesos y flujos establecidos en materia de calidad, inocuidad y efectividad?
- ¿Cuántas notificaciones se recibieron el año anterior en relación con la calidad, la inocuidad y la efectividad de la vacuna?
- ¿Cuántos productos (o lotes) se retiraron el año anterior por razones de calidad, inocuidad y efectividad?

Indicadores de resultados

En esta etapa del sistema de monitoreo de ESAVI, los siguientes indicadores se orientan a medir el desarrollo de la puesta en práctica del sistema:

- Casos graves investigados en las primeras 24 horas divididos por el número total de ESAVI notificados por 100 (80% es aceptable).
- Investigaciones concluidas divididas por el número total de ESAVI notificados por 100 (80% es aceptable).
- Casos clasificados como errores programáticos divididos por el número total de ESAVI notificados por 100.

En especial este último indicador debe reducir la relación porcentual, pues indicará que están disminuyendo los errores programáticos.

Es posible atribuir una unidad de medida para el denominador que esté relacionado con el tiempo de observación. Por lo tanto, una de las alternativas que se emplean a menudo en epidemiología (densidad de incidencia) es el total de personas-tiempo, es decir, vacunados-mes o personas-año.

En las campañas se podrían establecer algunos indicadores más específicos, determinando previamente los ESAVI que se han de monitorear, por ejemplo:

- porcentaje de casos notificados del total de vacunados,
- porcentaje de convulsiones febriles por uso de la vacuna DPT (definir en relación con las vacunas que se utilicen durante una campaña) del total de dosis aplicadas,
- porcentaje de casos investigados en las primeras 24 horas del total de casos notificados (incluidos los rumores y grupos de personas [*clusters*] identificados),

- porcentaje de investigaciones de ESAVI graves concluidas del total de ESAVI graves notificados,
- porcentaje de investigaciones concluidas en menos de siete días del total de ESAVI notificados,
- porcentaje de ESAVI clasificados como errores programáticos del total de ESAVI notificados.

EJERCICIOS

OBJETIVO

Conseguir que los cursantes participen en un monitoreo ante la notificación de un ESAVI.

TEMA: Unidad 4

PROBLEMA 1

Un centro de salud notificó un ESAVI al ámbito regional: un niño de 2 meses de edad fue hospitalizado con diagnóstico de choque anafiláctico consecutivo a la aplicación de la primera dosis de la vacuna DPT con el lote 4589-A de la vacuna distribuida por el programa. La hospitalización se realizó el mismo día de la notificación, la cual se efectuó el jueves 2 de enero de 2003. Al cuarto día (6 de enero), el epidemiólogo regional envió por fax la ficha correspondiente a la Oficina Central de Epidemiología. El miércoles 8 se reunieron en la capital representantes de la ARN, del programa de inmunización y del centro de epidemiología para coordinar acciones. El grupo decidió que un médico pediatra viajara a la zona y revisara el caso con el equipo técnico local, lo que se llevó a cabo el jueves 9. Ese día, la investigación del pediatra concluyó que el caso correspondía a un síndrome hipotónico hiporreactivo, evento descrito en la literatura. El niño se recuperó completamente ese mismo día.

En la visita realizada al establecimiento de salud el epidemiólogo regional observó que en el refrigerador del establecimiento había succinilcolina inyectable (un relajante muscular) y las jeringas estaban en desorden. Las medidas de bioseguridad eran insuficientes. Se verificó que la dosis (0,5 ml) y la vía de administración (intramuscular) eran las correctas.

El lote vinculado a este caso se evaluó antes de su lanzamiento al mercado por la ARN. La vacuna cumplía con los criterios de calidad requeridos.

A raíz de este caso, las autoridades locales presentarían una denuncia penal contra el personal que vacunó al niño y solicitarían, además, que se informe sobre un caso previo asociado a la vacuna DPT, con desenlace mortal.

1. En relación a la gravedad del ESAVI, ¿cómo se clasifica este caso? Explique.

2. Comente sobre el tiempo transcurrido entre la primera notificación, la investigación y la conclusión del caso, así como sobre el flujo que siguió la información.

3. ¿Por qué hay diferencia entre el diagnóstico inicial y el diagnóstico final?

4. Comente sobre la importancia de una ARN que garantice la calidad de la vacuna antes de su uso masivo.

5. ¿Se puede clasificar este caso como un error programático? Justifique.

6. ¿Podría la investigación concluir que se trató de una reacción vacunal de causalidad definitiva?

ANEXOS

Los siguientes estudios de casos de ESAVI notificados han sido investigados y se publican con fines didácticos, con la autorización del país.

ESTUDIO DE CASO 1

INTRODUCCIÓN

Un lactante de sexo masculino, de 6 meses de edad, fue vacunado el 11 de junio de 1999 con vacuna pentavalente (DPT-HB, lote 1576SA2, y con vacuna Hib, lote 623A47), con fecha de caducidad en enero y octubre de 2000 respectivamente, y con la vacuna VPO (Sabin). Su padecimiento se inició siete horas después de la aplicación, con síntomas de irritabilidad; permaneció así dos días. Inicialmente, presentó inflamación y equimosis en el sitio de la aplicación, que en menos de 24 horas se extendieron a la totalidad de ambos miembros pélvicos, con edema bpalpebral y en los pies. Por último, se produjo fiebre no cuantificada, que se controló con acetaminofén. El 14 de junio fue trasladado al hospital para su atención, donde permaneció hospitalizado.

Antecedentes perinatales: madre de 27 años de edad (gestaciones: 3, partos: 2, aborto: 1, cesárea: 0) refiere control prenatal en forma regular sin complicaciones. Producto único de la tercera gestación, atendido en centro hospitalario, nacido por parto eutócico, sexo masculino, lloró y respiró al nacer, se ignora Apgar y Silverman, peso de 3800 g, se ignora talla. Su peso actual es de 7900 g y su talla 79 cm.

1. Describa los ESAVI de la vacuna pentavalente.

2. Describa las técnicas de aplicación de las vacunas del esquema de vacunación en su país.

3. Con la información recabada hasta el momento, determine cuál de estas opciones es correcta.
- a) Se trató de una iatrogenia.
 - b) Podría decirse que se trató de un padecimiento no relacionado con la vacuna.
 - c) Se trató de un evento temporalmente asociado con la vacunación.
 - d) Debe realizarse la investigación del caso antes de descartar o confirmar el diagnóstico del ESAVI.
 - e) Solo las opciones (c) y (d) son correctas.
4. En caso de un ESAVI, subraye qué vacuna tiene más probabilidades de estar involucrada.
- a) VPO
 - b) Pentavalente
 - c) Ambas
 - d) Ninguna
5. ¿Por qué?

6. Si no se tratara de un evento adverso, enuncie una o más hipótesis diagnósticas alternativas.

MÉTODOS

Médicos del Ministerio de Salud realizaron el estudio clínico epidemiológico del caso. Para ello, se supervisó exhaustivamente la cadena de frío del centro de salud donde se había vacunado al niño. Se revisaron los registros de niños vacunados en la unidad de salud y únicamente se había vacunado a un niño de 4 meses de edad, que no presentó ninguna sintomatología.

7. Mencione al menos tres ventajas de la evaluación de la cadena de frío para la investigación del caso:

8. ¿Para qué sería útil la información sobre los niños inoculados con la misma vacuna?

- a) Para descartar el ESAVI si no se tiene información de otros casos.
- b) Para identificar a otros niños probablemente expuestos al mismo riesgo.
- c) Para visitar a los padres y solicitarles información acerca del estado de salud de sus hijos.
- d) Solo las opciones (b) y (c) son correctas.
- e) Ninguna de las anteriores lo es.

Como parte de la investigación del ESAVI se pueden hacer estudios de las vacunas. En esta ocasión no se enviaron vacunas al Laboratorio Nacional de Salud Pública del Ministerio de Salud para su examen, por no contarse con muestras de los lotes utilizados en el Estado.

9. ¿Cree usted que se debió haber enviado a estudiar la vacuna pentavalente al Laboratorio Nacional de Salud Pública de la Secretaría de Salud?

10. ¿Por qué?

Se realizó una encuesta de campo en los niños menores de 5 años en la localidad, con un total de 247 (121 menores de 1 año de edad y 126 de 1 a 4 años). Se obtuvo información de dos casos probables. El primero se trató de un lactante de sexo masculino de 2 meses de edad que dos días después de la vacunación presentó equimosis, petequias, gingivorragia y sangrado del tubo digestivo alto, por lo que se justificó su hospitalización. El diagnóstico de egreso fue enfermedad hemorrágica del recién nacido. El segundo caso correspondió a una niña de 5 meses de edad que presentó irritabilidad, fiebre y petequias escasas en miembro pélvico derecho; no recibió asistencia ni tratamiento médicos. En el momento actual, tanto estos dos niños como el del caso en estudio se encuentran asintomáticos y sanos.

11. ¿Por qué se incluyó en las encuestas solamente a menores de 5 años de edad?

12. ¿Qué utilidad tiene este tipo de encuesta?

- a) Es un recurso para la búsqueda intencionada de casos.
- b) Permite estratificar a la población en expuestos y no expuestos a la vacunación.
- c) En teoría, permite la identificación de otros riesgos.
- d) Todas las anteriores.
- e) Ninguna de las anteriores.

Se efectuaron entrevistas con cuestionarios específicos a la madre del niño, a la enfermera vacunadora y a los médicos tratantes (pediatra de urgencias, pediatra de hospitalización y oncólogo pediatra). Se resumió el expediente clínico de hospitalización. Se realizaron aleatoriamente 13 biometrías hemáticas para la cuantificación de plaquetas o alguna otra anomalía.

Se efectuaron pruebas inmunológicas a tres casos probables y a sus madres: 1) determinación de anticuerpos antidifteria, antitétanos, antipertussis, Hib, HB; 2) determinación de IgM, IgG e IgA; 3) niveles de HbsAg y 4) complejos inmunes.

13. ¿Qué utilidad tuvo la práctica de exámenes de laboratorio a las madres y a los casos?

RESULTADOS

Los resultados de laboratorio de las biometrías hemáticas fueron: seis normales, cuatro con leucocitosis, cinco con leucopenia más anemia y uno con plaquetopenia. La determinación de IgM, IgG e IgA se realizó dentro de los límites normales, excepto en el caso en estudio que presentó hiperglobulinemia.

Los niveles de HbsAg y de los anticuerpos contra Hbs, conjugado de *Haemophilus influenzae*, toxoide diftérico y tetánico, y cepas de *Bordetella pertussis* no muestran la presencia del virus de la hepatitis. En las muestras de los niños se encontraron niveles muy similares o aumentados de anticuerpos en relación a los sueros maternos.

En cuanto a la presencia de complejos inmunes, solamente presentó resultado positivo el caso en estudio. En la identificación del antígeno presente en los complejos se encontró únicamente disolución de estos cuando se emplearon DPT y la suspensión de *B. pertussis*.

Durante la hospitalización, se realizaron los estudios de laboratorio: biometría hemática (leucocitosis de 18 800 y plaquetas de 553 000) y tiempos de sangrado (TP y TPT dentro de la normalidad). En una segunda biometría hemática se halló leucocitosis de 15 600 y cuenta plaquetaria de 669 000, y el examen general de orina presentó huellas de hemoglobina y de 4 a 6 eritrocitos por campo.

14. Con estos resultados, ¿podría descartarse el diagnóstico de evento adverso atribuible a la vacuna pentavalente?

- a) No, porque podría atribuirse a la vacuna VPO.
- b) La probabilidad de un evento adverso depende en gran medida de la susceptibilidad individual de los vacunados y no solo de la calidad de la vacuna.
- c) Las opciones (a) y (b) son correctas.
- d) Ninguna de las anteriores lo es.

La enfermera vacunadora describió correctamente la técnica de aplicación de la vacuna. Refirió que la madre del niño le informó que estaba sano. Ese mismo día aplicó la vacuna pentavalente a otro niño. No se notificaron otros ESAVI en el mismo servicio de salud.

15. ¿Cuál es su conclusión en este estudio?

DISCUSIÓN

Las manifestaciones clínicas presentadas por el niño (irritabilidad, petequias, equimosis, fiebre en los primeros días después de la vacunación) podrían relacionarse en primera instancia con un cuadro de púrpura trombocitopénica idiopática o púrpura de Henoch-Schonlein, porque se trató de eventos no muy conocidos en revisiones nacionales e internacionales causados por la vacuna pentavalente. Los estudios de laboratorio y las encuestas realizadas apoyan la hipótesis de que este cuadro clínico está asociado con la formación de complejos inmunes entre el componente de tos ferina de la vacuna pentavalente y los anticuerpos IgG atribuibles probablemente a la dosis previa de esta vacuna. Los resultados sugieren que se trata de un caso de susceptibilidad individual debido a que este niño quizá se comportó como hiperreactor, considerando los títulos de anticuerpos relativamente altos.

ESTUDIO DE CASO 2

INTRODUCCIÓN

La Secretaría de Salud y Bienestar Social de Jalisco notificó al Centro Nacional para la Salud de la Infancia un caso de encefalopatía después de la aplicación de las vacunas DPT y VPO (Sabin). Se trataba de un lactante de sexo masculino de 10 meses de edad que al parecer presentaba infección de las vías respiratorias superiores y que había recibido la tercera dosis de las vacunas DPT y VPO el 11 de febrero del 1998. Cinco horas después de recibir la vacuna desarrolló una reacción local caracterizada por dolor e inflamación en el sitio de la inyección, además de fiebre no cuantificada. Dos días después tuvo convulsiones, con y sin fiebre, al comienzo limitadas al hemicuerpo derecho y posteriormente generalizadas, por lo que fue hospitalizado el 13 de febrero.

1. Con la información recabada hasta el momento, determine cuál es la opción correcta.

- a) Podría confirmarse que se trató de un ESAVI.
- b) Evidentemente, se trató de una iatrogenia.
- c) Se trató de un evento temporalmente asociado a la vacunación.
- d) Se deberá realizar la investigación del caso antes de descartar o confirmar el diagnóstico de ESAVI.
- e) Solo las opciones (c) y (d) son correctas.

2. Si, como hipótesis de trabajo, se propone que se trata de un ESAVI, ¿cuál es la vacuna que tiene mayor probabilidad de estar involucrada?

- a) VPO
- b) DPT
- c) Ambas
- d) Ninguna

¿Por qué?

En una comunicación posterior, se informó al Centro Nacional para la Salud de la Infancia y la Adolescencia (CENSIA) que, además de las crisis convulsivas, al ingresar al hospital se le diagnosticó al niño otitis media izquierda.

3. Enuncie una hipótesis diagnóstica alternativa al evento posvacunación.

MÉTODOS

4. Mencione al menos tres ventajas de la evaluación de la cadena de frío para la investigación del caso.

5. ¿Para qué sería útil la información sobre los niños inoculados con el mismo frasco?

- a) Para descartar un ESAVI, ya que si no se tiene notificación de los otros niños podría suponerse que están sanos.
- b) Para identificar a los otros niños probablemente expuestos al mismo riesgo.
- c) Para visitar a los padres y obtener información acerca de la salud de sus hijos.
- d) Solo las opciones (b) y (c) son correctas.
- e) Ninguna de las anteriores lo es.

Sobre la base del censo nominal se diseñó una encuesta por muestreo aleatorio en la población. Se obtuvo información de 205 niños de 5 años de edad.

6. ¿Por qué solo se incluyó en la encuesta a niños de 5 años de edad?

7. ¿Qué utilidad tiene este tipo de encuesta?

- a) Es un recurso para la búsqueda intencionada de casos.
- b) Permite estratificar a la población en expuestos y no expuestos a la vacunación.

- c) En teoría, permite la identificación de otros riesgos.
- d) Todas las anteriores.
- e) Ninguna de las anteriores.

Se efectuaron las entrevistas con cuestionarios específicos a la madre del niño, a la enfermera vacunadora y a los médicos tratantes. Se resumió el expediente clínico de hospitalización del niño y se obtuvieron exudados faríngeos de sus padres y de sus seis hermanos. Se extrajo además una muestra aleatoria de siete frascos de vacuna DPT del lote involucrado para repetir el análisis de toxicidad, potencia y esterilidad en el Laboratorio Nacional de Salud Pública de la Secretaría de Salud.

8. ¿Qué utilidad tuvo la práctica de exámenes de laboratorio a la familia del caso?

9. ¿Qué utilidad tuvo el envío de las vacunas para la realización de exámenes de toxicidad, potencia y esterilidad de la vacuna DPT?

RESULTADOS

La temperatura y las condiciones generales del refrigerador de vacunas eran adecuadas.

Las pruebas de toxicidad, potencia y esterilidad resultaron satisfactorias para los frascos de vacuna muestreados.

10. Con estos resultados, ¿podría descartarse el diagnóstico de ESAVI?
- a) No, porque se podría atribuir a la vacuna VPO.

- b) Sí, porque al parecer todo lo relacionado con la vacuna estaba correcto.
- c) No, porque la probabilidad de un evento adverso depende en gran medida de la susceptibilidad individual de los vacunados y no solo de la calidad de la vacuna.
- d) Solo las opciones (a) y (c) son correctas.
- e) Ninguna de las anteriores lo es.

La enfermera que aplicó la vacuna describió perfectamente la técnica que utilizó; refirió que la madre le informó que el niño estaba sano. Comunicó, además, que con el mismo frasco y usando siempre diferente jeringa había vacunado a otros nueve niños. La madre manifestó que 15 días antes de la administración de la vacuna, el niño había iniciado un cuadro de rinitis sin fiebre, pero que al momento de la aplicación estaba prácticamente asintomático.

Seis de los nueve niños vacunados con el mismo frasco incubaban una infección de las vías respiratorias superiores el día de la vacunación, ninguno presentó eventos similares a los del caso y solo dos tuvieron dolor en el sitio de la inyección. En la encuesta de campo no se comunicaron ESAVI graves en los individuos expuestos ni en los no expuestos a la vacunación. Hasta el 31 de julio de 1998 no se ha notificado ningún otro incidente asociado a la aplicación de ese lote en todo el país.

11. Según los resultados de las entrevistas y de las encuestas de campo, determine cuál opción es correcta.

- a) Se trató de una iatrogenia, ya que el niño no debió vacunarse.
- b) La vacunación precipitó la gravedad del cuadro.
- c) El niño cursaba con una enfermedad infecciosa cuya gravedad probablemente aún no se manifestaba.
- d) Solo las opciones (a) y (b) son correctas.
- e) Ninguna de las anteriores lo es.

Durante su hospitalización el niño presentó deterioro del estado general, continuó con convulsiones parciales y generalizadas, con y sin fiebre, y desarrolló además neumonía, conjuntivitis y diarrea. Falleció el 18 de febrero de 1998. Los resultados de laboratorio practicados durante la internación (biometría hemática y análisis de líquido cefalorraquídeo) mostraron evidencia de sepsis y de neuroinfección. La necropsia reveló la existencia de un absceso en el hemisferio cerebral izquierdo. No se obtuvieron crecimientos bacterianos a partir de los exudados faríngeos de los familiares.

DISCUSIÓN

Los síntomas de fiebre, dolor e inflamación en el sitio de la inyección aparecidos en las primeras horas posteriores a la vacunación son compatibles con eventos adversos leves asociados a la vacuna DPT. Sin

embargo, las convulsiones de hemicuerpo derecho, la otitis media izquierda, los focos infecciosos adicionales en diferentes órganos y el hallazgo en la necropsia de un absceso en el hemisferio cerebral izquierdo sugieren que el cuadro clínico probablemente tuvo origen en una infección bacteriana invasora, y que por la continuidad o diseminación hematogena alcanzó el hemisferio cerebral izquierdo. Por lo tanto, hubo una asociación temporal, pero no causal, entre la enfermedad y la vacunación. Los resultados de laboratorio y de la encuesta de campo, así como el hecho de que no se haya notificado ningún otro caso similar en todo el país relacionado con este lote, indican que las personas expuestas a la vacuna no han presentado mayor riesgo de padecer encefalopatía, sepsis u otro tipo de enfermedad grave.

ESTUDIO DE CASO 3

INTRODUCCIÓN

Una lactante de sexo femenino de 2 meses de edad recibió sus primeras dosis de vacunas VPO (Sabin) y pentavalente (vacuna DPT-HB, lote 15764A2, y vacuna Hib, lote 622A47), con fechas de caducidad en octubre de 2000 y enero de 2001 respectivamente, en su domicilio, a las 12:00 del 27 de mayo de 1999; a las 20:00 del mismo día presentó fiebre no cuantificada. Al día siguiente, presentó también dificultad para respirar, agitación, temblor ligero en el tórax y la cara, además de palidez facial. Se la llevó a consulta con un médico (particular), quien la encontró con fiebre de 38 °C, por lo que le administraron cinco gotas de acetaminofén. Sin mayor exploración física (solo descubrió ligeramente el tórax de la niña), dada la gravedad del caso el médico les recomendó a los padres que la trasladaran a algún hospital para su mejor atención. Como no contaban con dinero, los padres decidieron regresar a su casa, donde la niña falleció a las 5:00 de ese día. No se le realizó necropsia.

Antecedentes familiares de importancia: madre con hipoacusia grave bilateral desde hacía 23 años y otitis media crónica. El padre y seis hermanos de la niña eran aparentemente sanos, aunque se pudo observar que los niños sufrían de desnutrición.

Antecedentes perinatales: madre de 42 años de edad (gestaciones: 13, partos: 12, óbitos: 3, aborto: 1, cesárea: 0, gestas: 13), parto eutócico, sin control prenatal (únicamente tres revisiones por partera tradicional). El parto se atendió en una clínica particular, la niña lloró y respiró al nacer, Apgar de 8/10 y Silverman de 0, peso de 2800 g, talla de 50 cm y perímetro cefálico de 31 cm.

1. Describa los ESAVI de la vacuna pentavalente.

2. Describa las técnicas de aplicación de las vacunas pentavalente y Sabin.

Pentavalente

Sabin

3. Con la información recabada hasta el momento, elija la opción correcta.

- a) Podría confirmarse que se trató de un ESAVI.
- b) Se debe proceder a realizar la investigación del caso antes de descartar o confirmar el diagnóstico de ESAVI.
- c) Se trató de una iatrogenia.
- d) Se trató de un procedimiento no relacionado con las vacunas.
- e) Ninguna de las anteriores opciones es correcta.

4. Si fuera un ESAVI, señale qué vacuna tiene más probabilidades de estar involucrada:

- a) VPO
- b) Pentavalente
- c) Ambas
- d) Ninguna

5. ¿Por qué?

6. En caso de no ser un ESAVI, enuncie una o más hipótesis diagnósticas alternativas.

MÉTODOS

Médicos del Ministerio de Salud realizaron el estudio clínico epidemiológico del caso basándose en las siguientes actividades:

- Supervisión del servicio de inmunizaciones y la cadena de frío.
- Entrevistas al personal de salud y los familiares (vacunadora, médicos tratantes y padres de la niña).
- Estudios de calidad de la vacuna.
- Identificación de los niños vacunados con los mismos inmunobiológicos.

7. Mencione al menos tres ventajas de la evaluación de la cadena de frío para la investigación del caso.

8. ¿Para qué sería útil la información sobre los niños inoculados con la misma vacuna?

- a) Para identificar a los otros niños probablemente expuestos al mismo riesgo.
- b) Para visitar a los padres y obtener información acerca del estado de salud de sus hijos.
- c) Para descartar el ESAVI, ya que como no se tiene notificación de otros niños se podría suponer que están sanos.
- d) Solo las opciones a) y c) son correctas.
- e) Ninguna de las anteriores lo es.

Se enviaron 30 frascos de vacuna pentavalente al Laboratorio Nacional de Salud Pública (LNSP) del Ministerio de Salud para estudios de inocuidad y toxicidad, y los resultados fueron normales.

9. Mencione por qué es importante el envío de la vacuna pentavalente al laboratorio.

Se entrevistó a 18 niños menores de 1 año que habían recibido la pentavalente: 13 vacunados con el mismo lote que el del caso (10 en mayo y 3 en otros meses) y 5 con otro lote. Sus signos o síntomas fueron: eritema local (30%), dolor en el sitio de la aplicación (40%), fiebre (50%), llanto persistente (30%).

10. ¿Por qué solo se incluyó en las encuestas a menores de 1 año?

11. ¿Qué utilidad tiene este tipo de encuesta?

- a) Es un recurso para la búsqueda intencionada de casos.
- b) Permite estratificar a la población en expuestos y no expuestos a la vacunación.
- c) En teoría, permite la identificación de otros riesgos.
- d) Todas las anteriores.
- e) Ninguna de las anteriores.

Se efectuaron entrevistas con cuestionarios específicos a la madre de la niña, al enfermero vacunador y al médico particular tratante. El médico refirió que la niña pertenece a una de las familias más pobres de la comunidad y que al momento de la consulta presentaba dificultad respiratoria caracterizada por aleteo nasal, quejido respiratorio, tiros intercostales, retracción xifoidea y polipnea.

El enfermero vacunador, de 23 años de edad, se encuentra prestando servicio social en el centro de salud. Manifestó que vacunó a la niña con pentavalente a las 12:00 del día referido, en su domicilio, durante la Jornada Nacional de Vacunación, y que registró la dosis en la tarjeta de vacunación pero no en la planilla del registro del Ministerio de Salud. Describió correctamente la técnica de aplicación. La madre de la niña dijo que antes de la aplicación de la vacuna la niña se encontraba sana.

Se tomaron exudados faríngeos a 22 contactos y dos muestras de secreción de oído de la madre, y se enviaron para cultivo, antibiograma y serotipificación bacteriana.

12. ¿Qué utilidad tuvo la práctica de exámenes de laboratorio a la madre y a la familia del caso en estudio?

RESULTADOS

Los 22 exudados presentaron resultados normales (si bien uno fue positivo para estreptococo betahe-molítico del grupo F y otro al estreptococo del grupo C, que son flora normal).

13. Con estos resultados, ¿podría descartarse el diagnóstico del ESAVI a las vacunas aplicadas?

- a) Sí, porque no se han notificado casos parecidos en la literatura.
- b) Sí, porque el cuadro podría atribuirse a una iatrogenia.
- c) La probabilidad de un evento depende en gran medida de la susceptibilidad individual de los vacunados y no solo de la calidad de la vacuna.
- d) Sí, porque es una enfermedad coincidente.
- e) Ninguna de las anteriores opciones es correcta.

14. ¿Cuál es su conclusión sobre este estudio?

DISCUSIÓN

Está demostrado que las infecciones virales de las vías aéreas aumentan la predisposición a la neumonía bacteriana y su complicación con sepsis, que ante factores de mal pronóstico se reflejan en un incremento de la mortalidad por infecciones respiratorias agudas. Si bien la fiebre puede estar relacionada con la vacuna, el análisis integrado de los resultados de este estudio de caso proporcionó firmes evidencias de la existencia de una neumonía que causó el deceso de la niña, y permitió descartar una relación causal (de acuerdo con la definición operacional del caso correspondiente) entre la administración de la vacuna y el evento presentado. Los diagnósticos posibles son:

1. Desnutrición de segundo grado, o
2. probable neumonía bacteriana.

Las versiones actualizadas de los módulos se podrán acceder en la página web de la Unidad de Inmunización de la OPS: <http://www.paho.org/spanish/ad/fch/im/vacunas.htm>.

BIBLIOGRAFÍA

- American Academy of Pediatrics. En: Peter G (ed.). *1997 Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases*. 24.ª ed. Elk Grove Village, IL; 1997.
- Amitai Y, Gillis D, Wasserman D, Kochman RH. Henoch-Schönlein purpura in infants. *Pediatrics* 1993; 92(6):865-867.
- Arellano J, Ojeda S, Vargas R, et al. Antígenos de histocompatibilidad y púrpura vascular aguda. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1990; 47(9):620-623.
- Bakir TM, Halawani M, Ramia S. Viral aetiology and epidemiology of acute respiratory infections in hospitalized Saudi children. *Journal of Tropical Pediatric* 1998; 44(2):100-103.

- Bouvier-Colle MH, Flahaut A, Messiah A, et al. Sudden infant death and immunization: An extensive epidemiological approach to the problem in France-Winter 1986. *Inter Journal Epidem* 1989;18:121-126.
- Centers for Disease Control and Prevention. Update: vaccine side effects, adverse reactions, contraindications, and precautions. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Morbidity and Mortality Weekly Report* 1996;45(No. RR-12):1-35.
- Centers for Disease Control and Prevention. Update: vaccine side effects, adverse reactions, contraindications, and precautions. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Morbidity and Mortality Weekly Report* 1996; 45(No. RR-12):22-25.
- Consejo Nacional de Vacunación. *Manual de procedimientos técnicos para infecciones respiratorias agudas*. México: CONAVA; 1996:48-60.
- Consejo Nacional de Vacunación. *Manual de procedimientos técnicos para infecciones respiratorias agudas*. México: Secretaría de Salud; 1998:11-14
- Coordenação de Imunizações de Auto-Suficiência em Imunobiológicos. *Manual de vigilância epidemiológica dos eventos adversos após vacinação*. Brasília: Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde; 1998.
- Council for International Organizations of Medical Sciences *Current challenges in pharmacovigilance: pragmatic approaches. Report of CIOMS Working Group V*. Geneva: CIOMS; 2001.
- Denning D, Peet L, Poole J. Skin rash after triple vaccine. *Archives of Disease in Childhood* 1987;62:510-511.
- Department of Health Welsh Office. Scottish Office Department of Health. DHSS (Northern Ireland). *Immunization against infectious disease*. En: Salisbury DM y Begg NT (eds.). London: HMSO; 1996.
- Ding L, Zhang M, Wang Y, Zhou S, Kong W, Smego RA Jr. A 9-year follow-up study of the immunogenicity and long term efficacy of plasma-derived hepatitis B vaccine in high-risk Chinese neonates. *Clin Infect Dis* 1993;17(3):475-479.
- Galazka AM, Lauer BA, Henderson RH, Keja J. Indications and contraindications for vaccines used in the Expanded Programme on Immunization. *Bull WHO* 1984; 62(3):357-366.
- Health Canada. National Advisory Committee on Immunization. *Canadian immunization guide*. 5.^a ed. Ontario: Canadian Medical Association; 1998.
- Hernández S. La importancia de reconocimiento de la subespecialidad de la neumología pediátrica en México. *Rev Inst Nal Enf Resp Mex* 1996:165-167.
- Hijazi Z. Acute lower respiratory tract infections in children in the developing world: Kuwait experience. *Pediatric Pulmonol Suppl* 1997;16:148-149.

- Kaplan K. Brain Abscess. *Med Clin North Am* 1985;69(2):345-360.
- Karam Bechara J. *Neumología pediátrica*. 3ª. ed. México: Interamericana/McGraw-Hill, 1993:91-95.
- Kumate Rodríguez J. DPT: beneficios y riesgos. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1997;54:215-217.
- Le Hello C, Cohen P, Bousser MG, Letellier P, Guillevin L. Suspected hepatitis B vaccination related vasculitis. *J Rheumatol* 1999;26(1):191-194.
- Lewis K, Jordan SC, Cherry JD, Sakai RS, Le CT. Petechiae and urticaria after DTP vaccination: detection of circulating immune complexes containing vaccine-specific antigens. *J Pediatric* 1986; 109(6):1009-1012.
- Meyboom RHB et al. Causal or casual. The role of causality assessment in pharmacovigilance. *Drug Safety* 1997;17(6):374-389.
- National Health and Medical Research Council, junto con el National Childhood Immunization Program (una iniciativa del Commonwealth Department of Health and Family Services). *The Australian immunization handbook*. En: Watson C. (ed.). 6.ª ed. Canberra: Australian Government Publishing Service; 1997.
- Nelson WE. *Tratado de pediatría*. 3ª. ed. Interamericana. Madrid: Mc Graw-Hill; 1997; volumen I:204-208.
- Organización Mundial de la Salud. *Vigilancia de la seguridad de los medicamentos. Guía para la instalación y puesta en funcionamiento de un Centro de Farmacovigilancia*. Uppsala: The Uppsala Monitoring Centre; 2001.
- Organización Panamericana de la Salud. *Acciones de salud materno-infantil a nivel local: según la Cumbre Mundial a favor de la Infancia*. Washington, DC: OPS/OMS; 1996:271-272.
- Palacios J, Games J. Desnutrición. *Introducción a la pediatría*. México: Ed. Méndez Oteo; 1990:119-128.
- Regalado ME, Nieves Rodríguez B, Ghersy M et al. Efectos secundarios de la vacuna contra difteria, tétanos y tos ferina. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1990;47(5):295-303.
- Reyes-Vázquez H, Almaraz-Navarro J, Magaña-García M. Púrpura de Henoch-Schonlein. Informe de 55 casos. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1993;50(2):96-101.
- Riveros Benítez D, et al. Reacción sistémica grave con la administración de DPT. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1997;54(5):238-240.
- Sardet A, García J. Acute respiratory infections. Epidemiology and treatment. *Pediatr Pulmonol Suppl* 1997;16:148-149.
- Stratton K, et al. *Adverse events associated with childhood vaccines. Evidence bearing on causality*. Washington, DC: National Academy Press; 1994.

- Takala AK. Epidemiologic characteristics and risk factors for invasive *Haemophilus influenzae* type b disease in a population with high vaccine efficacy. *Pediatr Infect Dis J* 1989;8(6):343-346.
- Takala AK, Eskola J, Peltola H, Makela PH. Epidemiology of invasive *Haemophilus influenzae* type b disease among children in Finland before vaccination with *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 1989;8(5):297-302.
- Turi S, Belch JJ, Beattie TJ, Forbes CD. Abnormalities of vascular prostaglandins in Henoch-Schonlein purpura. *Archives of Disease in Childhood* 1986;61(2):173-177.
- Weinstein L. Bacterial meningitis. Specific etiologic diagnosis on basis of distinctive epidemiologic, pathogenetic, and clinical features. *Med Clin North Am* 1985; 69(2):219-229.
- World Health Organization. *Surveillance of adverse events following immunization. Field guide for managers of immunization programmes*. Geneva: WHO; 1997. WHO/EPI/TRAM/93.02 Rev. 1.
- World Health Organization. Western Pacific Regional Office. *Immunization safety surveillance: guidelines for managers of immunization programmes on reporting and investigating adverse events following immunization*. Manila: WHO; 1999.
- World Health Organization, Expanded Programme on Immunization, Team of the Department of Vaccines and Biologicals. *Supplementary information on vaccine safety. Part 1: Field issues*. Geneva: WHO; 2000. WHO/V&B/00.24.
- World Health Organization, Expanded Programme on Immunization, Team of the Department of Vaccines and Biologicals. *Supplementary information on vaccine safety. Part 2: Background rates of adverse events following immunization*. Geneva: WHO; 2000. WHO/V&B/00.36.
- World Health Organization. *The importance of pharmacovigilance. Safety monitoring of medical products*. Geneva: WHO, The Uppsala Monitoring Centre; 2002.