

Estrategias de la vigilancia de los eventos adversos a la inmunización contra la COVID-19: Experiencia cubana

Strategies for Surveillance of Adverse Events to Immunization Against COVID-19: Cuban Experience

Belkys María Galindo Santana^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-8757-4036>

Elba Cruz Rodríguez¹ <https://orcid.org/0000-0002-1134-6571>

Lena López Ambrón² <https://orcid.org/0000-0003-1490-672X>

Isabel López Zayas³ <https://orcid.org/0009-0005-0174-3687>

Iraida Pupo Pérez⁴ <https://orcid.org/0009-0008-2898-2006>

¹Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí (IPK). La Habana, Cuba.

²Ministerio de Salud Pública, Dirección de Epidemiología. La Habana, Cuba.

³Centro Coordinador de Ensayos Clínicos (CENSEC). La Habana, Cuba.

⁴Dirección Provincial de Salud de La Habana. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: bgalindo@ipk.sld.cu

RESUMEN

En las condiciones de la crisis sanitaria generada por la COVID-19, el sistema de vigilancia cubano de eventos supuestamente atribuidos a la vacunación o inmunización necesitó ser ajustado, para detectar y dar respuesta a los eventos generados por la utilización de nuevas vacunas, y a los sucesos adversos de interés especial. Se diseñó una estrategia para ajustar el funcionamiento del sistema de vigilancia de los eventos adversos, que conllevó una intervención sanitaria con los candidatos vacunales cubanos. Consistió en los procesos de selección, evaluación y certificación de nuevos sitios vacunales con especial interés en la sala de observación posvacunación, para garantizar una adecuada supervisión de los eventos adversos y los de especial interés, por parte del personal médico capacitado en manejo y atención, que contaran con un mínimo de medicamentos

de urgencias. El monitoreo sistemático de la vigilancia se comportó de forma paralela a la intervención sanitaria con los diferentes candidatos vacunales y en grupos poblacionales, con evaluaciones periódicas y envío de informes de seguridad. El monitoreo de la vigilancia señaló la flexibilidad y utilidad del sistema. Se demuestra la seguridad de las vacunas cubanas para su posterior registro sanitario. La estrategia diseñada permitió ajustar el funcionamiento del sistema de vigilancia de los sistemas de vigilancia de eventos supuestamente atribuidos a la vacunación e inmunización a las condiciones de la crisis sanitaria generada por la COVID-19. Se generaron evidencias que demuestran la seguridad de las vacunas cubanas para su posterior registro sanitario.

Palabras clave: inmunización; vacunas COVID-19, eventos adversos; sistemas de vigilancia

ABSTRACT

Under the conditions of the health crisis generated by COVID-19, the Cuban surveillance system for events supposedly attributed to vaccination or immunization needed to be adjusted to detect and respond to events generated using new vaccines, and to adverse events of special interest. A strategy was designed to adjust the operation of the surveillance system for adverse events, which entailed a health intervention with the Cuban vaccine candidates, and consisted of: selection process, evaluation and certification of new vaccine sites with special interest in the post-vaccination observation to guarantee adequate supervision of adverse events and events of special interest, by medical personnel trained in management and care, who will have a minimum of emergency medications. The systematic monitoring of surveillance was carried out in parallel to the health intervention with the different vaccine candidates and in population groups, with periodic evaluations and sending of safety reports. Surveillance monitoring demonstrated the flexibility and usefulness of the system. The safety of Cuban vaccines is demonstrated for subsequent health registration. The designed strategy allowed the operation of the ESAVI surveillance system to be adjusted to the conditions of the health crisis generated by COVID-19. Evidence was generated that demonstrates the safety of Cuban vaccines for subsequent health registration.

Keywords: immunization; COVID-19 vaccines; adverse events; surveillance systems.

Recibido: 22/05/2023

Aceptado: 22/11/2023

Introducción

Las pandemias constituyen eventos infecciosos de alta contagiosidad con gran repercusión en la sociedad, por su impacto negativo en la salud de las poblaciones, acompañada de perjuicios a la economía mundial. La COVID-19 ha sido un ejemplo de ello. Esto generó la necesidad de diseñar estrategias que ayudaran a mitigar la morbimortalidad causada por el virus y una de las más prometedoras es la vacunación masiva.

Se reconoce que los programas de vacunación han prevenido más enfermedades infecciosas y muertes en el mundo que cualquier otra intervención en la historia de la salud pública. La crisis sanitaria mundial causada por este virus no tiene precedentes y el acceso a la vacuna se ha mostrado difícil desde el inicio.^(1,2,3,4) Implica una inversión considerable de tiempo, por lo que acortar los tiempos de este proceso es de los retos más importantes, donde la etapa de desarrollo clínico es la que se ve más presionada en todo momento.^(2,5)

El desarrollo de vacunas contra esta enfermedad, ha constituido una de las principales prioridades para la comunidad científica global. En Cuba, contar con nuestras propias vacunas ha constituido una alta prioridad y un reto y solo ha sido posible, por la integración entre las entidades de BioCubaFarma con el sistema nacional de salud, la experiencia en la producción de vacunas y el potencial científico que nuestro país posee para frenar el desarrollo de esta pandemia. Hoy en día contamos con tres vacunas y dos candidatos vacunales.^(6,7)

El Programa Nacional de Inmunización (PNI) en Cuba se estableció desde 1962 como resultado de las transformaciones políticas, económicas y sociales iniciadas en 1959.^(8,9) Garantizar que las vacunas sean seguras, eficaces y de calidad, es

decisivo para su desarrollo y distribución. La seguridad de una vacuna se estudia a lo largo de su desarrollo; por ello, la información más completa acerca esto se obtendrá luego de su aplicación a un gran número de personas.⁽¹⁰⁾

El sistema de vigilancia de eventos supuestamente atribuidos a la vacunación e inmunización (ESAVI), creado desde 1999, está insertado en el funcionamiento del PNI. El Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí (IPK) es el encargado de la recolección, gestión de la base de datos (BD), así como la emisión de los resultados. El sistema actúa a todos los niveles del sistema de salud e incluye no solo el reporte, sino la educación del personal de salud y el entrenamiento de los jefes de los programas de inmunización en las provincias y municipalidades, incluyendo a los médicos y enfermeras de familia.^(11,12) Es el médico de familia el principal ejecutor de la vigilancia de los eventos adversos, y su conocimiento sobre el tema es importante, puesto que se trata de un aspecto muy sensible, por el riesgo de crear un efecto negativo y provocar un antagonismo en la comunidad.

En Cuba, a principios del año 2021, la epidemia presentaba un incremento importante de casos que justificaba la adopción de medidas de control más efectivas lo que dio lugar a la decisión del grupo técnico nacional de iniciar la vacunación de la población con las vacunas cubanas autorizadas para su uso de emergencia en una intervención sanitaria poblacional de forma escalonada y según los grupos poblacionales de riesgo, comenzando con los trabajadores de la salud. En el contexto de la vacunación contra la COVID-19, los sistemas de vigilancia deben estar preparados para detectar y dar respuesta tanto a los ESAVI como a los eventos adversos de interés especial (EVADIE).^(2,13,14) La experiencia en Cuba en el año 2010 con la vigilancia activa de eventos adversos a la vacuna Pandemrix, para prevenir la influenza AH1N1, demostró la capacidad y organización del sistema de salud para la aplicación de esta vacuna a diferentes grupos de riesgo. (15,16) Teniendo en cuenta esta práctica anterior, la vigilancia post vacunación de las vacunas cubanas contra la COVID-19, contó con la disponibilidad del recurso humano y su capacidad técnica para desarrollarla.

Diseño de la estrategia para la vigilancia de los ESAVI en la intervención sanitaria con candidatos vacunales cubanos

Selección, evaluación y certificación de los sitios vacunales

El proceso de selección, evaluación y certificación de los sitios clínicos para la vacunación se desarrolló con el apoyo de los jefes del programa de inmunización a los diferentes niveles (nacional, provincias, municipios, áreas de salud), y de las universidades de ciencias médicas. La Habana, por ser el epicentro de la epidemia en ese momento, fue la provincia seleccionada para comenzar ese proceso, que fue acompañado por equipos multidisciplinarios, con funcionarios del Ministerio de Salud Pública (MINSAP), del Centro Coordinador de Ensayos Clínicos (CENCEC), de la dirección provincial de salud, del Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí (IPK) y del Centro Estatal para el Control de medicamentos, equipos y dispositivos médicos (CECMED). Se evaluó fundamentalmente si los sitios cumplían los requisitos para garantizar las normas de bioseguridad y de las buenas prácticas de vacunación.

Atendiendo a alta transmisión de la pandemia en la población cubana, en los sitios vacunales se exigió el flujo del personal hacia delante para evitar el entre cruzamiento y se dispuso de la siguiente manera:



La vigilancia de los ESAVI/EVADIE se desarrolló en las salas de observación, con la presencia de personal médico y un mínimo de medicamentos para la urgencia. Una vez cumplidas todas las exigencias para el adecuado funcionamiento de los procesos, se emitieron las certificaciones de estos sitios por las autoridades competentes y se comunicaron a los grupos técnicos de trabajo a cada nivel para iniciar la vacunación.

Capacitación

Aparejado al proceso de selección, evaluación y certificación de los sitios clínicos, se realizó la capacitación de todo el personal de salud que iba a participar de forma directa en la vacunación. Se realizó mediante videoconferencias y de forma presencial en las provincias de La Habana, Artemisa y Matanzas, de acuerdo a la posibilidad de acceso en las condiciones de la COVID-19. Se dirigió, principalmente, a todos los jefes del programa de vacunación de las provincias y los municipios, a los médicos de familia, a las enfermeras vacunadoras, estudiantes de medicina entre otros. Se realizó en cascada con el objetivo de elevar los conocimientos y brindar información a la población y a los trabajadores del sector salud, sobre el proceso de vacunación en general y sobre la vigilancia de los eventos adversos en particular.

La capacitación dirigida a la vigilancia de los ESAVI incluyó temas relacionados con: actualización sobre las definiciones y clasificaciones de los ESAVI, y de los EVADIE internacionalmente, establecidas para el abordaje de las vacunas contra la COVID-19; los requerimientos para la vigilancia activa y pasiva; las características de las vacunas cubanas Soberana y Abdala que iban a ser aplicadas; la conducta ante la presencia de un evento grave, y su traslado hacia al hospital designado.

En cada provincia se designó un hospital donde fue evaluado el ESAVI grave; en el caso de La Habana se eligieron tres hospitales. Como parte imprescindible de la capacitación se incluyó también la notificación de los eventos presentados en cada sitio, a través de la encuesta epidemiológica establecida que es la misma que utiliza el sistema de vigilancia de ESAVI del país con algunas modificaciones, y su posterior vaciamiento en la base de datos, así como las vías a utilizar, que era telefónica inmediata en el caso de los graves, o por vía digital el resto.

Dos definiciones resultaron de suma importancia en esta capacitación para su posterior reconocimiento:

- **Evento adverso supuestamente atribuible a la vacunación o inmunización (ESAVI):** Todo evento médico adverso posterior a la vacunación, que no necesariamente tenga una relación causal con la administración de la vacuna. El evento adverso puede ser cualquier signo o síntoma desfavorable

o no deseado, resultado anormal de laboratorio o enfermedad. Esta definición se usará para identificar y notificar todos los ESAVI aparecidos después de la vacunación contra la COVID-19.^(2,17,18)

- **Evento adverso de interés especial (EVADIE):** Todo evento de importancia médica, detectado, definido y especificado de antemano, que pueda guardar una asociación causal con un producto vacunal y que debe vigilarse cuidadosamente y confirmarse mediante pruebas específicas.^(2,17,18)

El desarrollo rápido, el despliegue a gran escala y sin precedentes de las vacunas contra la COVID-19 en plataformas nuevas, plantea desafíos únicos para la vigilancia de la seguridad de las vacunas. La detección y notificación oportunas de los eventos adversos tras la vacunación contra la COVID-19 es el primer paso en la supervisión continua de la seguridad de las vacunas.

Estrategias de comunicación

Se elaboró un plan con diseño de estrategias de promoción basadas en información clara y eficaz, con el objetivo de fortalecer la confianza de la comunidad y garantizar la misma calidad a todos los niveles.

Es esencial al menos en tres situaciones, a saber: explicar apropiadamente los beneficios y riesgos de una vacuna recomendada; abordar la preocupación del público y los rumores relativos a la seguridad de las vacunas y preparar la respuesta a las crisis que se pudieran producir. Esto evita la difusión de mensajes que cuestionen la seguridad sin una sólida base objetiva.

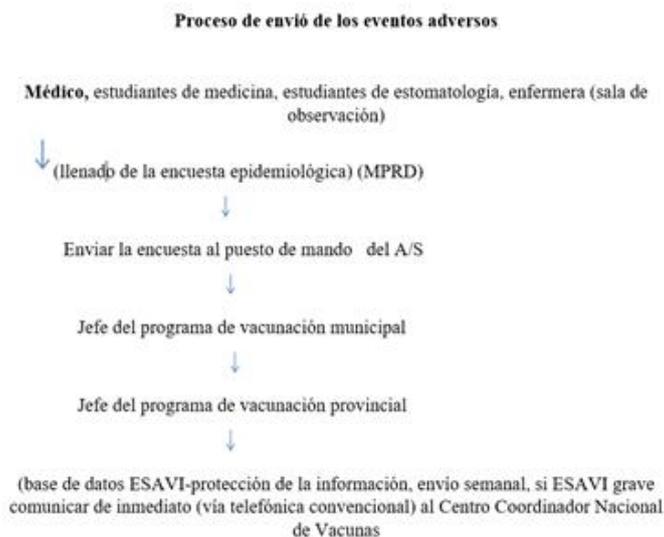
Evaluación y vigilancia posvacunal

Se estableció que la persona que iba a ser vacunada entraba en la sala de espera y después era trasladada a la consulta médica para la realización de su valoración clínica por el médico de familia, que incluía interrogatorio sobre antecedentes patológicos personales y estado actual de salud; además, examen físico, con toma de la frecuencia respiratoria, de la frecuencia cardíaca y de la tensión arterial. Si estaba apto para vacunarse pasaba al sitio de vacunación y se aplicaba la vacuna.

Resulta importante acotar que, durante el proceso de la vacunación, además de las enfermeras, apoyaron los estomatólogos que recibieron previamente una capacitación en cuanto a las técnicas de vacunación. En la sala de observación se realizó una vigilancia activa durante la primera hora de vacunado. En dicha vigilancia participaron estudiantes de medicina de sexto año, estomatólogos, enfermeras y médicos de la familia. Existía una guía de atención a los pacientes que presentaran un ESAVI en la primera hora de observación y la conducta a tomar. Se contó con un mínimo de medicamentos para la urgencia en esa primera hora de observación. Se procedió a llenar la encuesta epidemiológica por parte del médico de familia. Si el evento se consideró grave, se realizó el tratamiento inicial de urgencia en la sala de observación; se realizó la encuesta epidemiológica, y en cuanto el paciente estabilizó se envió al hospital correspondiente.

Flujograma para el envío de la información ante un ESAVI

La vigilancia fue activa en la sala de observación durante la hora después de la vacunación. Esta fue realizada por el médico, la enfermera, los estudiantes de sexto año de la carrera de medicina y los estomatólogos. Si fue detectado un ESAVI, el médico de familia notificó y completó la encuesta epidemiológica. Esta se trasladó al área de salud y de ahí se le envió al jefe de programa de vacunación municipal. Posteriormente, la encuesta se trasladó hasta el jefe de programa de vacunación provincial, que se encargó del llenado de la base de datos con protección de la información y envió semanal al Centro Coordinador Nacional de Vacunas (fig.1). En el caso de un ESAVI grave se notificó de inmediato al Centro Coordinador de Vacunas a los teléfonos correspondientes y se comenzó la investigación. Después de la hora de vacunado, esta vigilancia pasó a ser pasiva hasta los 15 días. Si durante este proceso se presentó un ESAVI, el mecanismo del llenado de la encuesta es el mismo con su proceso de envío de la información. En el centro coordinador de vacunas, se destinaron los teléfonos para aclarar dudas durante el proceso de la vacunación y la vigilancia posvacunación.



Legenda: MPRD: modelo primario de recolección de datos; A/S: Área de salud.

Fig. 1 – Flujograma para el envío de la información de los eventos adversos.

Oportunidad, flexibilidad y utilidad de la vigilancia de los ESAVI

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

La vigilancia activa durante la primera hora de vacunado permitió detectar nueve eventos graves en tres provincias del país y en el municipio especial (La Habana, Granma, Cienfuegos e Isla de la Juventud, respectivamente), que con la existencia de los medicamentos de urgencias y la celeridad del tratamiento fueron esenciales, hasta estabilizar su cuadro clínico en la sala de observación, y, posteriormente, se trasladaron a los hospitales designados para continuar con el protocolo establecido, sin producirse fallecimientos por esta causa.

Estos eventos graves correspondieron a casos de anafilaxia, reconocidos como EVADIE, donde se demostró una asociación causal con el producto vacunal, lo que demuestra la capacidad del sistema de acomodarse a exigencias nuevas dentro de su propio funcionamiento. La anafilaxia es una reacción de hipersensibilidad aguda, con compromiso multiorgánico y multisistémico, que puede presentarse como una reacción grave que pone en peligro la vida.

Con el objetivo de incrementar el índice de precisión en el diagnóstico, se trabajó de acuerdo con el Documento de consulta para las definiciones de caso en el contexto de las vacunas contra la COVID-19 de la OMS/OPS, y las definiciones establecidas por la *Brighton Collaboration*.^(2, 19,20,21)

Conclusiones

El análisis anterior permitió plantear las siguientes conclusiones:

- En las condiciones de pandemia, la capacidad y organización del sistema de salud cubano, permitió la aplicación de estas vacunas en un corto período de tiempo.
- El sistema de vigilancia demostró flexibilidad y utilidad ante la introducción de nuevas vacunas.
- Los datos derivados de la vigilancia de ESAVI no reportaron ningún evento inusual, ni se reportaron fallecidos, por lo que no se sugieren problemas de seguridad relacionados con las vacunas cubanas contra la COVID-19.

Referencias bibliográficas

1. Castañeda Guillot C, Castro Sánchez FJ, Verano Gómez NC. Pandemia COVID-19: impacto y desafíos sanitarios y sociales. Revista Universidad y Sociedad, 2021;13(S3):8-17.
2. OPS/ OMS. Documento de consulta para las definiciones de caso. Eventos adversos de especial interés y eventos adversos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización durante la introducción de las vacunas contra la COVID-19. OPS/OMS Washington, D.C.; 2021. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/54832?locale-attribute=pt>
3. Aguirre-Morales N, Gómez-Henao C, Calle AM, Cardona-Villa R, Diez Zuluaga LS, Santamaría-Salazar LC, *et al.* Reacciones adversas asociadas a vacunas contra la COVID-19. Rev CES Med. 2021;35(3):230-243. DOI: <https://dx.doi.org/10.21615/cesmedicina.6282>

4. OMS. Vacunas e inmunización: Situación Mundial. 3rd ed. Geneva: World Health Organization; 2009. 16 p.
5. Amin-Blanco N. Rápido arribo de las vacunas contra la COVID-19 a nivel mundial, algunos problemas éticos a considerar. *VacciMonitor* 2021;30(2):47-50. <https://vaccimonitor.finlay.edu.cu/index.php/vaccimonitor/article/view/264>
6. Martínez Díaz E. La estrategia cubana de desarrollo de vacunas contra la COVID-19 funcionó. Ministerio de Relaciones Exteriores de Cuba 2021 [acceso 02/12/2022]. Disponible en: <https://misiones.cubaminrex.cu/es/articulo/la-estrategia-cubana-de-desarrollo-de-vacunas-contra-la-covid-19-funcionó>
7. Vázquez-Romero JE, Romeu B. Vacunas anti COVID-19: una mirada desde la perspectiva reguladora. *VacciMonitor* 2022 [acceso 02/12/2022];31(2):90-9. Disponible en: www.vaccimonitor.finlay.edu.cu
8. Reed G, Galindo MA. Cuba's National Immunization Program. *MEDICC Rev.* 2007 [acceso 02/12/2022];9(1):5-7. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=437542063002>
9. Torre E, López Pardo C, Márquez M, Gutiérrez Muñiz JA, Rojas Ochoa F. La transformación del modelo de atención a la salud a partir de 1959. La creación del Sistema Nacional de Salud. *Salud para todos. Sí es posible.* La Habana: Sociedad Cubana de Salud Pública; 2005 [acceso 02/09/2017.]. pp. 43. Disponible en: http://www.paho.org/cub/index.php?option=com_docman&view=download&category_slug=antecedentes&alias=816-de-latorre-salud-para-todos-indice&Itemid=226
10. Galindo-Santana B. Progresos en la inmunización versus eventos adversos. *Medisur.* 2015 [acceso 05/11/2015];13(5). Disponible en: <http://medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/view/2965>
11. Galindo BM, Concepción D, Galindo MA, Pérez A, Saiz J. Vaccine-Related Adverse Events in Cuban Children, 1999-2008. *MEDICC Review*, 2012,14(1). DOI: <https://doi.org/10.37757/mr2012v14.n1.8>
12. López Ambrón L, Egües Torres LI, Pérez Carreras A, Galindo Santana BM, Galindo Sardiña MA, Resik Aguirre S, *et al.* Experiencia cubana en inmunización, 1962–2016. *Rev Panam Salud Publica.* 2018;42:e34. DOI: <https://doi.org/10.26633/RPSP.2018.34>

13. Foladori-Invernizzi S. Emergencia de las Vacunas. Revista de Ciencias Sociales. 2021 [acceso 05/11/2022];27(1). Disponible en: <https://www.redalyc.org/journal/280/28065533004/28065533004.pdf>
14. Organización Mundial de la Salud. COVID-19 vaccines: safety surveillance manual. Ginebra: OMS; 2020 [acceso 21/01/2023]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/338400/9789240018280-eng.pdf>.
15. Galindo B, Peláez O, Galindo MA, León M, Concepción D, Estruch L, Martínez R, Santin M. Vigilancia activa de eventos adversos a la vacuna Pandemrix para prevenir la influenza AH1N1 en Cuba. REV Cubana Med Trop. 2011 [acceso 02/12/2022];63(3):231-8. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0375-07602011000300006
16. Portal Miranda JA. Salud Pública en Cuba: el reto de aprovechar todas las experiencias de la COVID-19. Información para directivos de la Salud. 2022 (ene-abr);37:e_1205. Disponible en: <https://revinfodir.sld.cu/index.php/infodir/article/view/1205>
17. Law B, Sturkenboom M. Safety Platform for Emergency Vaccines (SPEAC)-D2.3 Priority List of Adverse Events of Special Interest: COVID-19, V2.0 Date May 25, 2020. Brighton Collaboration; 2020 [acceso 28/10/2021]. Disponible en: https://brightoncollaboration.us/wp-content/uploads/2020/06/SPEAC_D2.3_V2.0_COVID19_20200525_public.pdf.
18. OPS/OMS. Manual de vigilancia de la seguridad de las vacunas contra la COVID-19. Washington, D.C: Organización Panamericana de la Salud; 2022. Licencia: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. DOI: <https://doi.org/10.37774/9789275325186>.
20. Las vacunas aplicadas demostraron ser seguras y efectivas. La estrategia cubana de desarrollo de vacunas contra la COVID-19 funcionó. Cubadebate. 2021 [acceso 27/03/2023] Disponible en: <http://www.cubadebate.cu/especiales/2021/12/30/la-estrategia-cubana-de-desarrollo-de-vacunas-contra-la-covid-19-funciono/>

21. Bonhoeffer J, Kohl K, Chen RT, Duclos P, Hejibel H, Heiningeru. Standardized case definitions of adverse events following immunization (AEFI). *Vaccine*. 2004;22:547-50. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0264-410x\(03\)00511-5](https://doi.org/10.1016/s0264-410x(03)00511-5)
22. Iskander J, Miller ER, Chen RT. The role of the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) in monitoring vaccine safety. *Pediatric Ann*, 2004,33:599-606. DOI: <https://doi.org/10.3928/0090-4481-20040901-11>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses.