



REPÚBLICA DE CUBA
INSTITUTO DE MEDICINA TROPICAL "PEDRO KOURÍ"
MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA

**Evidencias de seguridad, efectividad y
eficiencia para el uso de Heberpenta[®]-L
como refuerzo a los 18 meses de edad.
Cuba, 2006-2023**

**Tesis presentada en opción al grado científico de
Doctor en Ciencias de la Salud**

Autora: M.Sc. Lena López Ambrón

La Habana

2024



REPÚBLICA DE CUBA

INSTITUTO DE MEDICINA TROPICAL "PEDRO KOURÍ"

MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA

**Evidencias de seguridad, efectividad y
eficiencia para el uso de Heberpenta[®]-L
como refuerzo a los 18 meses de edad.
Cuba, 2006-2023**

Tesis presentada en opción al grado científico de

Doctor en Ciencias de la Salud

Autora: M.Sc. Lena López Ambrón

Tutores: Dra. María Eugenia Toledo Romaní, Dra. C.

Lic. Manuel Miguel Collazo Herrera, Dr. C.

La Habana

2024

"No cabe dudas, y así se ha reportado por años y hasta por siglos, que las vacunas resultan no solo la alternativa más segura y efectiva, sino también la más eficiente para controlar enfermedades prevenibles"

Organización Panamericana Salud

AGRADECIMIENTOS

A mi excepcional y ejemplar tutora Dra.C. María Eugenia Toledo Romaní, por su consagración, por su dedicación, por su preciado tiempo, por sus exigencias, por siempre confiar en mí, por su experticia, por enseñarme a amar la investigación y su importancia, gracias, por tanto.

A mi tutor, Dr.C. Manuel Miguel Collazo Herrera, por su confianza, por impulsarme a seguir adelante, por acompañarme en el campo de las evaluaciones económicas completas en salud y mostrarme su importancia en la toma de decisiones.

A las matemáticas M.Sc. Ángela Tuero Iglesias y Dra.C. Kenia Casanova por sus recomendaciones en los métodos y análisis estadísticos.

A la Dra. C. Isabel Martínez Mota por su revisión y corrección de estilo, desde su mirada experta en artículos de investigación.

A la Lic. Raisa Alayo Morales de INFOMED por la revisión de las referencias bibliográficas.

Al Dr. C Francisco Durán García y a la Dr. Carilda Peña García, por apoyarme en todo momento, por facilitarme llevar de la mano mis funciones gerenciales con las científicas.

A todos los que directa o indirectamente han contribuido a la culminación de esta investigación.

DEDICATORIA

A mi hija Lorena, por su inmenso amor, por siempre creer en mí, por ser mi orgullo y mi motor impulsor en la vida.

A mi esposo Jesús, por su amor infinito, por su apoyo incondicional, por acompañarme siempre y darme ánimos y fuerzas para alcanzar mis metas.

A mi padres y familiares, por siempre disfrutar mis logros.

A mis abuelos, aunque ya no están físicamente, me acompañan siempre.

A mis amigas y amigos, que me han impregnado el estímulo necesario para transitar este arduo camino.

A todos los que laboran y aman el Programa Nacional de Inmunización, en especial a los jefes del programa a nivel de las provincias y los municipios.

A todos los niños y niñas cubanos, por los cuales tomamos las mejores decisiones en aras de preservar su salud y bienestar, basado en sólidas evidencias científicas.

ABREVIATURAS Y SIGLAS

ACB: Análisis costo-beneficio

ACE: Análisis costo-efectividad

ACU: Análisis costo-utilidad

ADN: Ácido desoxirribonucleico

AIP: Análisis del impacto presupuestal

AMC: Análisis de Minimización de Costos

APP: Antecedentes patológicos personales

APS: Atención primaria de salud

ARN: Agencia Nacional Regulatoria

ARV: Antirretrovirales

BNC: Banco Nacional de Cuba

BCG: Vacuna *Bacille Calmette-Guérin*, contra las formas graves de la tuberculosis

CCMSV: Comité Consultivo Mundial sobre Seguridad de las Vacunas

CECMED: Centro para el Control Estatal de Medicamentos y Dispositivos Médicos

CIM: Centro de Inmunología Molecular

CIGB: Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología

DA: Dosis aplicadas

DPT-VAX®: Vacuna contra la difteria, la tosferina y el tétanos

DT: Vacuna contra la difteria y el tétanos

EA: Eventos adversos

EES: Evaluación Económica en Salud

EMCOMED: Empresa Comercializadora y Distribuidora de Medicamentos

ENI: Esquema Nacional de Inmunización

EPV: Enfermedades Prevenibles por Vacunas

ESAVI: Evento supuestamente atribuible a la vacunación o inmunización

HBsAg: Antígeno de superficie de la hepatitis B

Heberpenta®-L: Vacuna que inmuniza contra las enfermedades causadas por *Haemophilus influenzae tipo b*, hepatitis B, difteria, tosferina y tétanos

Heberbiovac HB®: Vacuna que inmuniza contra el virus de la hepatitis B

IFV: Instituto Finlay de Vacunas

IPK: Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kouri"

IPV: Vacuna antipoliomielítica inactivada

LCR: Líquido cefalorraquídeo

MINSAP: Ministerio de Salud Pública

SNS: Sistema Nacional de Salud

TIA: Tasa de incidencia acumulada

TM: Tasa de mortalidad

TT: Vacuna que inmuniza contra el tétanos

OMS: Organización Mundial de la Salud

OPS: Organización Panamericana de la Salud

OPV: Vacuna antipoliomielítica oral bivalente

PAI: Programa Ampliado de Inmunizaciones

PNI: Programa Nacional de Inmunización

PRS: Vacuna contra la parotiditis, la rubeola y el sarampión

Quimi-Hib®: Vacuna que inmuniza contra las enfermedades causadas por el *Haemophilus influenzae tipo b*

SÍNTESIS

La imposibilidad de disponer de la vacuna cubana DPT-VAX[®], en el año 2017, administrada como refuerzo a los 18 meses de edad, unida a las dificultades económicas y financieras, para comprar e importar una vacuna extranjera, imponen al Programa Nacional de Inmunización, el reto de evaluar otras alternativas. Para este propósito, se diseñó una investigación en servicios y sistemas de tipo evaluativa, entre el año 2006 y el 2023, para conformar las evidencias que soportan la decisión de introducir una dosis de refuerzo de la vacuna Heberpenta[®]-L en la población infantil seleccionada. Se combinó: la demostración de su seguridad mediante un estudio cuasi experimental de tipo ensayo comunitario, un estudio ecológico de series temporales de incidencia, mortalidad y letalidad, para evaluar la efectividad, y un análisis de minimización de costo, para identificar la alternativa más eficiente. Se demostró que la introducción de Heberpenta[®]-L como refuerzo resultó una alternativa segura, al compararla con los eventos adversos notificados en la serie primaria. No se detectaron cambios en las tasas de incidencia, mortalidad y letalidad de las series cronológicas de las enfermedades prevenibles por esta vacuna, lo que avaló su efectividad, dos enfermedades se mantienen eliminadas y tres controladas. Se concluye que, la decisión es una alternativa eficiente desde la perspectiva del sector salud, comparada con la administración simultánea de una vacuna DPT importada + Quimi-Hib[®]; por representar un considerable costo potencialmente evitado al país.

ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN.....	1
Antecedentes.....	1
Justificación / Fundamentación teórica.....	6
Definición del problema Científico.....	6
Hipótesis.....	7
Objetivos de la investigación.....	7
Novedad científica.....	8
Valor metodológico.....	8
Valor práctico.....	8
CAPÍTULO 1. MARCO TEÓRICO.....	10
1.1 Antecedentes de la vacunación.....	10
1.2 Situación de las EPV y las coberturas a nivel mundial y regional	10
1.3 Programa Nacional de Inmunización de Cuba.....	12
1.4 Seguridad de las vacunas.....	17
1.4.1 Progresos en la inmunización versus eventos adversos.....	18
1.4.2 Clasificación de los ESAVI según gravedad y tasas de frecuencia.....	19
1.4.3 Sistema de vigilancia de eventos adversos en Cuba.....	21
1.5 Vacunas DPT-VAX®, Quimi-Hib® y Heberpenta®-L.....	22
1.5.1 Vacuna DPT-VAX®	22
1.5.2 Vacuna Quimi-Hib®	29
1.5.3 Vacuna Heberpenta®-L.	32
1.6 Efectividad de las vacunas.....	36
1.6.1 Evidencias de efectividad basada en la adecuación y plausibilidad.....	36
1.6.2 Análisis de series cronológicas o temporales.....	37
1.7. La evaluación económica de tecnología sanitaria.....	39
1.7.1 La farmacoeconomía. Conceptos y tipos de evaluación económica.....	39
1.7.2. Metodología para la evaluación económica.....	41
1.7.3 Evaluaciones económicas en salud en Cuba.....	43
CAPÍTULO 2. METODOLOGÍA GENERAL.....	45
2.1 Diseño general de la investigación.....	45
2.2 Organización de la investigación	45
2.3 Operacionalización de las variables.....	46
2.4 Técnicas y procedimientos para la recolección y análisis de la información..	47
2.5 Control de sesgos.....	55
2.6 Consideraciones éticas.....	56
2.7 Presentación de los resultados.....	56
CAPÍTULO 3. RESULTADOS.....	58

3.1	Evaluar la seguridad de la vacuna Heberpenta [®] -L a los 18 meses.....	58
3.2	Evaluar la efectividad con una dosis la Heberpenta [®] -L a los 18 meses.....	68
3.2.1	Difteria.....	68
3.2.2	Tosferina.....	70
3.2.3	Tétanos.....	71
3.2.4	Hepatitis B.....	73
3.2.5	Meningitis por <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b.....	77
3.3	Evaluar la eficiencia de Heberpenta [®] -L como dosis de refuerzo.....	79
3.3.1	Costo promedio anual del total de dosis administradas como refuerzo.....	79
3.3.2	Costo promedio anual por niño vacunado con la dosis de refuerzo.....	84
3.3.3	Costo total evitado por la utilización de Heberpenta [®] -L como refuerzo....	85
CAPÍTULO 4. DISCUSIÓN GENERAL.....		88
CONCLUSIONES.....		99
RECOMENDACIONES.....		100
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....		101

INTRODUCCIÓN

Las vacunas son preparaciones farmacéuticas que contienen fragmentos o moléculas de los microorganismos causantes de las enfermedades, en forma debilitada, atenuada o inactivada con la finalidad de que el organismo humano las identifique, para que pueda producir anticuerpos y se active la respuesta del sistema inmunológico, que guarda la información para enfrentar a diversas enfermedades infectocontagiosas causadas por virus, bacterias y/o parásitos.¹

Después de la administración de una o más dosis de una vacuna contra determinada enfermedad, el organismo está protegido contra las mismas durante periodos específicos o, incluso para toda la vida.¹

Es por ello, que la inmunización constituye una de las intervenciones de salud pública más efectiva relacionada con el costo. Después de transcurrir 50 años del lanzamiento del Programa Ampliado de Inmunizaciones (PAI), por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1974, la aplicación de vacunas en el mundo, evita millones de defunciones y discapacidades causadas por enfermedades infectocontagiosas prevenibles por vacunas.²

La Agenda de Inmunización 2030 (AI2030) es la aspiración y la estrategia de la comunidad internacional para garantizar que la inmunización no deje a nadie sin protección en la próxima década. Este ambicioso reto tiene como objetivo reducir a la mitad el número de infantes que no reciba las vacunas esenciales y se logre una cobertura del 90 %. En conjunto, si se cumple el programa, se salvarán alrededor de 50 millones de vidas en esta década. También, se persigue conseguir un importante aumento en la introducción de nuevas vacunas en los distintos países.²

Entre el año 2010 y el 2018, unos 116 países de ingresos bajos y medios introducen al menos una vacuna nueva. Sin embargo, preocupa que ninguna de las nuevas vacunas incorporadas, como la segunda dosis de la vacuna contra el sarampión, la vacuna contra el virus del papiloma humano o la antirotavírica, logran una cobertura mundial superior al 90 %. La pandemia de la COVID -19 retrasa aún más el progreso.²

La Organización Panamericana de la Salud (OPS), establece su propio PAI en 1977. Al principio, los esquemas de vacunación de los países incluyen solo cuatro vacunas que protegen contra seis enfermedades (formas graves de tuberculosis, difteria, tosferina, tétanos, poliomielitis y sarampión). Las tasas de cobertura en esa época no superan el 10 %.³

En la década de 1980, con la consolidación de la vacunación sistemática y las campañas realizadas, las coberturas alcanzan cifras promedio, entre el 70 % al 80 %. En la década de 1990, la mayoría de los países incorporan nuevos inmunobiológicos como las siguientes vacunas: la triple viral o PRS (contra el sarampión, la rubéola y la parotiditis); la vacuna conjugada contra *Haemophilus influenzae* tipo b, y la vacuna contra la hepatitis B.¹⁻² Estas dos últimas se sustituyeron con rapidez, por una presentación combinada pentavalente, que incluye la vacuna contra la difteria, el tétanos y la tosferina (DTP). Disponer de un número mayor de vacunas no afecta la cobertura alcanzada, con un promedio del 90 % entre 2004 y 2005.³

La región de las Américas se considerada un modelo para el resto del mundo, al ser la primera en erradicar la viruela en 1971 y la poliomielitis en 1994. Elimina también la rubéola y el síndrome de rubéola congénita (SRC) en el año 2015 y el tétanos neonatal en 2017. La difteria y la tosferina se logran controlar, y ya no constituyen un problema de salud pública.³

Se recomienda que los países dispongan de un sistema de monitoreo orientado a la detección y el manejo de los eventos supuestamente atribuible a la vacunación o inmunización (ESAVI), pues las vacunas difieren de otros productos farmacéuticos, ya que se aplican a personas sanas para que continúen sin enfermar. Al prevalecer la población inmunizada sana, no existe amenaza de enfermedades, ni pérdida de la confianza de la población, en los beneficios propiciados por las vacunas. ²

Cada año nuevas vacunas, seguras y eficaces, se autorizan e incorporan al mercado mundial.¹ Además, los adelantos biotecnológicos actuales, permiten perfeccionar los biológicos ya existentes mediante nuevas formulaciones. A menudo, las autoridades de la salud deben tomar decisiones sin contar con todos los elementos técnicos, en función de los costos que suponen, del beneficio que aportan, o de las formas para asegurar su sostenibilidad futura. ²

Antes de incorporar una nueva vacuna a un programa de inmunización, se debe evaluar su factibilidad y sostenibilidad basada en criterios técnicos ya definidos, para determinar si esa incorporación constituye una inversión prioritaria para la salud pública. ¹⁻³

Para apoyar a los países en la toma de decisiones, la OPS desarrolla en el año 2019 la denominada "Guía práctica de introducción de nuevas vacunas", donde se exponen los criterios para decidir la introducción de las mismas: ⁴

- 1) Prioridad política y de salud pública
- 2) Carga de la enfermedad
- 3) Eficacia, calidad y seguridad de la vacuna
- 4) Comparación con otras intervenciones
- 5) Criterios económicos y financieros.

Se considera que, después de analizados los criterios antes mencionados, en los que se incluyen aspectos políticos, técnicos, programáticos y de factibilidad, los directores de los programas nacionales de inmunización disponen de elementos suficientes, para fundamentar una decisión preliminar de tipo técnico (que debe consensuarse con el Comité Técnico Asesor Nacional de Prácticas en Inmunización de cada país). Las conclusiones tributan en dos alternativas posibles: recomendar que se introduzca la nueva vacuna o que no se introduzca. ⁴

Cuba inicia el Programa Nacional de Inmunización (PNI) en 1962; 12 años previos a su creación por la OMS y 15 años antes de establecerlo en la región de las Américas. A solo cuatro meses de creado el PNI, la mayor de las Antillas se convierte, en el segundo país del mundo que elimina la poliomielitis después de Checoslovaquia, en 1960 y el primero en la región de las Américas. Luego, se obtienen otros logros relevantes como: la eliminación del tétanos neonatal y la meningitis tuberculosa (1972); la difteria (1979); el síndrome de rubéola congénita y la meningitis post-parotiditis (1989), por solo mencionar algunas. Todo ello como resultado de la incorporación de diferentes biológicos al Esquema Nacional de Inmunización (ENI) del país. ⁵

En la actualidad se administran 21 vacunas (cinco a grupos de riesgo) y de ellas 13 (62 %), son de producción nacional, lo que constituye una muestra del desarrollo de la Biotecnología cubana. La vacunación de rutina y las campañas con coberturas superiores al 95 % permiten y sostienen la eliminación de 13 enfermedades y otras ocho están controladas, con tasas de incidencia de 0,1 por 10⁵ habitantes o inferiores. La última introducción de vacunas al PNI ocurre en el año 2021, con la incorporación de las tres vacunas cubanas contra la COVID -19 (Soberana 02,

Soberana Plus y Abdala), las que permiten el control de la pandemia mediante la inmunización masiva de toda la población mayor de dos años de edad. ⁶

La situación del bloqueo económico y financiero impuesto al país y su recrudescimiento a lo largo de los años, por los Estados Unidos de América, así como la competencia que establece, el mercado internacional de los países poderosos para la adquisición de vacunas, los altos precios de los inmunobiológicos y la no disponibilidad de estos, para los países de ingresos medios y bajos, hacen que Cuba busque alternativas para sostener el PNI ⁶.

Un ejemplo de lo reflejado con anterioridad, es el esquema de vacunación utilizado para la protección contra las siguientes enfermedades: difteria, tosferina, tétanos y las enfermedades causadas por *Haemophilus influenzae* tipo b, que consiste en la aplicación de una serie primaria (2 - 4 - 6 meses de nacido) y un refuerzo a los 18 meses de edad. ⁷

Para conseguir inmunidad contra estas enfermedades, se utiliza desde 1962, vacunas DPT importadas, con irregularidades en su adquisición. En el año 2004, se certifica la vacuna cubana DPT-VAX[®] producida por el Instituto Finlay de Vacunas (IFV), junto con la vacuna cubana (Quimi-Hib[®]) producida por el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB) e incorporada al ENI de Cuba, el año anterior (2003), para reemplazar a la vacuna extranjera Vaxem-Hib[®], utilizada desde 1999. La obtención de estos dos inmunobiológicos de producción nacional permite sustituir importaciones del mercado internacional, evitar el gasto de divisas convertibles, y da una mayor estabilidad y disponibilidad a los biológicos.⁷

En marzo del año 2005, se obtiene la certificación de la vacuna cubana tetravalente DPT-hepatitis B (Trivac-HB[®]), como resultado de la colaboración entre el IFV y el CIGB. ⁸

El 1 de septiembre del año 2006, se dispone de la vacuna cubana pentavalente con la adición a Trivac-HB[®] de Quimi-Hib[®]. A partir de este resultado, se sustituyen todas las formulaciones anteriores y queda en el ENI del país, la vacuna pentavalente como serie primaria y DPT-VAX[®] + Quimi-Hib[®] como refuerzo a los 18 meses de edad.⁵⁻⁷

En el año 2011, se dispone de la formulación líquida (Heberpenta[®]-L) con esta vacuna combinada, se reduce el número de 11 punturas, en el primer esquema a cinco en el actual; se disminuye el volumen de bulbos a distribuir y almacenar, los insumos a utilizar (jeringuillas, torundas, entre otros) y por ende, el número de desechos. Este esquema se utiliza con éxito durante 11 años, hasta el 2017, que deja de producirse la vacuna DPT-VAX[®].⁵⁻⁷

Justificación / Fundamentación teórica

El PNI es priorizado por el estado cubano. No obstante, en el año 2017, enfrenta un gran desafío, la no disponibilidad presente y futura de la vacuna cubana DPT-VAX[®] administrada como refuerzo a los 18 meses de edad. A ello, se le suman las dificultades económicas y financieras del país, para comprar e importar una vacuna DPT obtenida en el mercado internacional, con el consecuente riesgo de enfermar la población infantil cubana con las enfermedades que esta previene y perder el impacto alcanzado en la eliminación y el control de las mismas.

Ante la situación descrita, se decide compilar las evidencias científicas en los términos referentes a la seguridad, la efectividad y la eficiencia de la vacuna Heberpenta[®]-L, mediante la aplicación de los criterios de la "Guía práctica de introducción de nuevas vacunas" de la OPS⁴, para sustentar la decisión de su incorporación al ENI del país, como una dosis de refuerzo a los 18 meses de edad y sustituir la administración simultánea de las vacunas DPT-VAX[®] y Quimi-Hib[®].

Definición del problema científico

¿Qué evidencias de seguridad, efectividad y eficiencia avalan la introducción de una dosis de refuerzo de la vacuna Heberpenta-L[®] a los 18 meses de edad en el PNI de Cuba?

Hipótesis

El uso de la vacuna Heberpenta[®]-L a los 18 meses de edad, resulta una alternativa segura, efectiva y eficiente para su introducción como dosis de refuerzo en el PNI.

Objetivos de la investigación

Objetivo General

Evaluar la seguridad, la efectividad y la eficiencia de la introducción de Heberpenta[®]-L como dosis de refuerzo a los 18 meses de edad en el PNI de Cuba desde el 2006 al 2023.

Objetivos Específicos

1. Demostrar la seguridad de la vacuna Heberpenta[®]-L en la población infantil de 18 meses de edad como alternativa para sustituir la administración simultánea de DTP-VAX[®] y Quimi-Hib[®].
2. Evaluar la efectividad mediante el análisis de las series cronológicas de la incidencia, mortalidad y letalidad de las enfermedades causadas por *Haemophilus influenzae tipo b*, hepatitis B, difteria, tosferina y tétanos asociadas a Heberpenta[®]-L como dosis de refuerzo a los 18 meses de edad.
3. Evaluar la eficiencia del uso de Heberpenta[®]-L como dosis de refuerzo comparado con el esquema de administración de DTP (importada) + Quimi-Hib[®].

Novedad y actualidad científica

- ✓ Se compilan las evidencias científicas (seguridad, efectividad y eficiencia), para la administración de la vacuna Heberpenta[®]-L como dosis de refuerzo a los 18 meses de edad, para sustituir la vacunación simultánea DTP-VAX[®] y Quimi-Hib[®].
- ✓ Aporta las evidencias científicas obtenidas del primer estudio en las condiciones de una práctica médica habitual del PNI, que evalúa la seguridad de la administración de una dosis de refuerzo con Heberpenta[®]-L a los 18 meses de edad.
- ✓ Se presenta la primera evaluación económica completa que compara la eficiencia de dos esquemas de vacunación, para avalar la toma de decisión de sustituir un esquema de vacunación simultánea de efectividad demostrada, por una vacuna combinada.

Valor metodológico

- ✓ El procedimiento de síntesis de evidencias científicas, para la toma de decisiones del PNI puede utilizarse ante la introducción de nuevas vacunas.
- ✓ Se demuestra la aplicabilidad de los marcos metodológicos internacionales en las condiciones reales de funcionamiento del PNI.
- ✓ El marco teórico y el procedimiento práctico puede utilizarse como guía docente en las futuras investigaciones en este campo de acción.

Valor práctico

Para el binomio niños/padres:

- ✓ Beneficios para la salud de la población infantil cubana, al demostrar que Heberpenta[®]-L como dosis de refuerzo a los 18 meses de edad, no representa un riesgo de enfermar o fallecer, por las enfermedades prevenibles por esta vacuna.

- ✓ Beneficios para los padres que asisten una sola vez al vacunatorio, al estar todos los antígenos concentrados en una dosis.
- ✓ Beneficios para los infantes cubanos con alivio del dolor, al recibir una sola puntura para generar protección de largo plazo contra cinco enfermedades.

Beneficios para el Sistema de Salud:

- ✓ Mayor disponibilidad de vacunas, para mantener elevadas coberturas en los plazos previstos; factibilidad logística y reducción de los volúmenes en el manejo, el almacenamiento y la transportación de los inmunobiológicos.
- ✓ Disminución del número de jeringuillas, cajas de seguridad y otros insumos gastables con una repercusión favorable en el destino final de los desechos.
- ✓ Menor tiempo y esfuerzo del personal de enfermería dedicado antes a la aplicación de dos dosis por niño, que disminuye, además, la posibilidad de errores programáticos.
- ✓ Beneficio económico al utilizar un esquema de refuerzo menos costoso, a la vez que se disminuyen las importaciones, los trámites financieros y la utilización de las divisas convertibles.

CAPÍTULO 1. MARCO TEÓRICO

CAPÍTULO 1. MARCO TEÓRICO

1.1 Antecedentes de la vacunación

El uso de productos biológicos, con la finalidad de conferir protección contra las enfermedades infecciosas se conoce desde tiempos antiguos. Las primeras comunicaciones datan del siglo VII, cuando budistas hindúes bebían el veneno de serpiente, para ser inmunes a sus efectos tóxicos. El pueblo chino practica desde el siglo X la variolización, con el propósito de inocular el virus de la viruela de un enfermo a una persona susceptible.⁹

Edward Jenner, médico y científico inglés, demuestra en 1796 en Inglaterra, que el virus de las lesiones de la viruela bovina, al inocularse en el ser humano produce una lesión similar e induce inmunidad contra la viruela humana.⁹

En la lucha contra las enfermedades infecciosas, la vacunación permite la erradicación de la peste bubónica y la viruela en 1980, así como el control del sarampión, la tosferina y el tétanos, entre otras.¹⁰

A medida que la vacunación induce inmunidad, es posible que se presenten también algunos eventos adversos (EA). La mayoría tiene un carácter leve, en raras ocasiones son graves y no siempre se conocen los mecanismos por los que se producen. Se describe que, ningún producto biológico o farmacéutico alcanza los niveles máximos de seguridad y eficacia.¹¹

1.2 Situación mundial y regional de las Enfermedades Prevenible por Vacunas (EPV) versus las coberturas de vacunación

Las vacunas salvan en el mundo, 4,4 millones de vidas cada año, una cifra que puede aumentar a 5,8 millones en 2030, si se cumplen los objetivos de la Agenda de Inmunización 2030; pero al cierre del año 2021, se notifican 48 millones de infantes con dosis cero y la pandemia de la COVID-19 aumenta esa cifra.² Se estima que,

alrededor de 67 millones de niños, no se benefician con la vacunación sistemática total o parcial entre 2019 y 2021. La población infantil sin vacunar, vive en las comunidades más pobres, remotas y marginadas. Para llegar a ellos, resulta fundamental priorizar la inversión en la atención primaria de salud (APS) y en los trabajadores de la salud (en su mayoría mujeres), que prestan los servicios de inmunización. Es esencial fomentar también la confianza en las vacunas y aprovechar al máximo las ideas y tecnologías nuevas que potencian el poder de las vacunas y garantizan que estas lleguen a todos los infantes.¹²

En las Américas, 2,7 millones de niños menores de un año (20 %) no reciben, durante la pandemia, todas las dosis de vacunas correspondientes al esquema establecido, dejándolos susceptibles a las enfermedades. El Dr. Jarbas Barbosa, director de la OPS, insta a los países de las Américas a intensificar con urgencia, los esfuerzos de la vacunación de rutina, dado el riesgo de presentar brotes de enfermedades prevenibles por vacunas en la región.³⁻¹¹⁻¹²

Datos recientes sobre el comportamiento de las enfermedades prevenibles muestran las siguientes estadísticas:

La difteria, entre 2017 y 2018 registra el mayor número de casos notificados, 872 y 894, respectivamente; en siete países (Brasil, Canadá, Colombia, Haití, Perú, República Dominicana y Venezuela). Entre 2019 y 2020, la media anual alcanza la cifra de 7 761 casos confirmados en 23 países y territorios. En 2021, se notifican 57 casos confirmados en 10 países. En 2022, dos países reportan casos confirmados: Brasil (2) y Haití (32), que incluyen a seis defunciones confirmadas.¹¹⁻¹²

La tosferina, entre 2018 y 2020 registra la mayor proporción de casos notificados: 2018 (16 714); 2019 (21 971) y 2020 (9 996) en 18 países. (Antigua y Barbuda,

Argentina, Aruba, Bahamas, Bolivia, Brasil, Canadá, Chile, Colombia, Costa Rica, Curazao, Ecuador, Estados Unidos, Guatemala, México, Perú, Uruguay y Venezuela).

1.3 Programa Nacional de Inmunización en Cuba

Previa a la creación del PNI (62 años atrás), las tasas de incidencia y mortalidad por las diferentes EPV son elevadas, pero en ese momento, la inmunización no constituye una prioridad y no se notifican las coberturas de vacunación.⁵⁻⁷

La tasa de incidencia de la poliomielitis muestra cifras de 4,9 por 100 mil habitantes, razón por la cual se organiza la primera campaña nacional de inmunización contra esta enfermedad, para todos los niños desde el nacimiento hasta los 14 años de edad. Iniciada en febrero de 1962, es la primera experiencia con participación comunitaria desplegada en la región; que se adelanta 41 años a la convocatoria de la OMS “*The Reaching every district strategy*” (2002). La originalidad en su organización permite enfocarla entre las lecciones útiles para lograr una reducción rápida de la incidencia por EPV. A partir de ese momento, no se notifican nuevos casos, por lo que se puede afirmar que Cuba representa a la primera nación de la región, capaz de eliminar la poliomielitis en solo cuatro meses.⁵⁻⁷

La incorporación sucesiva de vacunas, ya sea mediante campañas, la vacunación tradicional o a través de ambas estrategias, se utiliza en los primeros 26 años a partir de 1962, fecha en la que se añaden paulatinamente nuevas formulaciones en presentaciones tetra o pentavalentes. Como resultado de estas intervenciones, las tasas de incidencia y de mortalidad por difteria disminuyen a 20,8 y 1,1 por 100 mil habitantes, respectivamente en 1962, y en 1970 descienden a 0,9 y 0,0. Ambas tasas llegaron a cero en 1979. La cobertura asciende a lo largo de los años y en 1982 alcanza el 99,0 %, situación que contrasta con la de otros países donde la cobertura actual no llega al 90 %.⁵⁻⁷

La vacunación contra la tosferina y el tétanos, mediante formulaciones independientes o combinadas se introducen tempranamente y reducen las tasas de incidencia de ambas enfermedades a 2,8 y 9,1 por 100 mil habitantes, respectivamente en 1962, hasta cero, en 1987, para el tétanos y en 1997, para la tosferina. Desde 1981, las coberturas alcanzan más de 95 %. ¹³ El impacto en el tétanos neonatal se refleja el mismo año que comienza la vacunación, y esta enfermedad deja de ser un problema de salud por sus bajas tasas de incidencia y mortalidad, solo 15 años después de su administración sostenida. ¹⁴

Luego, al comenzar la vacunación con la triple viral contra la parotiditis, la rubéola y el sarampión (PRS); se reduce de manera significativa las tasas de incidencia para estas enfermedades en un periodo entre 9 y 11 años; para la parotiditis, la reducción transita desde 341,5 por 100 mil habitantes en 1985 hasta cero en 1995; la rubéola disminuye desde 102,3 por 100 mil hasta cero en 1995 y para el sarampión desde 32,2 por 100 mil hasta cero en 1993, con una cobertura del 99 % desde 1987. La vacunación contra la rubéola asume como población diana a las mujeres menores de 18 años. Se amplía cuatro años después a todas las mujeres en edad fértil, y al final se añade al ENI con la vacuna PRS dos años después, con una reactivación a los seis años. ⁵⁻⁷

Desde 1979, se observan incrementos en las tasas de incidencia y mortalidad de la enfermedad meningocócica y en 1982, durante una epidemia causada por esta entidad en Cuba, las cifras se elevan a 12,8 y 2,0 por 100 mil, respectivamente. Como estrategia de control, se obtiene y licencia una vacuna de producción nacional contra los serogrupos B y C de *Neisseria meningitidis*, dentro del serogrupo B se selecciona el serotipo que predominó y causó la epidemia (B:4:P1.19,15:L3,7,9). En esta campaña masiva se vacuna a la población comprendida entre los tres meses

hasta los 24 años de edad y en 1991, se incorpora al PNI. Con esta intervención se controla la epidemia, disminuyen las tasas de incidencia por debajo de 1,0 por 100 mil en 1993, y en el año 2008 llega a 0,1 por 100 mil habitantes.⁵⁻⁷

Por su parte, para la protección contra la hepatitis B, la OMS establece las siguientes metas:

- 1-Vacunación universal (1997)
- 2-Immunización de todos los recién nacidos en las primeras 24 horas (2009)
- 3-Al menos, un 50 % de cobertura para la tercera dosis de la vacuna (2020)
- 4-Eliminación de la transmisión madre-hijo (2030), con una cobertura de vacunación al nacimiento del 80 %.

La inmunización de los menores de un año, se introduce dos años antes de lo previsto en las recomendaciones de la OMS, para los países con una baja prevalencia de infección en las Américas, mediante la aplicación de una vacuna cubana de subunidades obtenida por la tecnología del ADN recombinante (Heberbiovac HB®). La vacunación universal en las 24 horas después del nacimiento, se cumple 19 años antes de la meta fijada. En el control de la transmisión madre-hijo, se pesquisa el antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg) en las gestantes, y en los hijos de las madres positivas, reciben cuatro dosis.⁵⁻⁷

Para mejorar y ampliar el PNI, se introduce el 1 de enero de 1999, la vacuna extranjera Vaxem-Hib® contra el *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) que reduce la tasa de incidencia desde 1,5 por 100 mil habitantes en 1998 hasta 0,9 por 100 mil habitantes en 2001. Durante el año 2003 se registra y comercializa la vacuna cubana (Quimi-Hib®), obtenida por síntesis química, que constituye la primera en el mundo de este tipo. Representa un avance en la vacunología mediante el uso de tecnologías

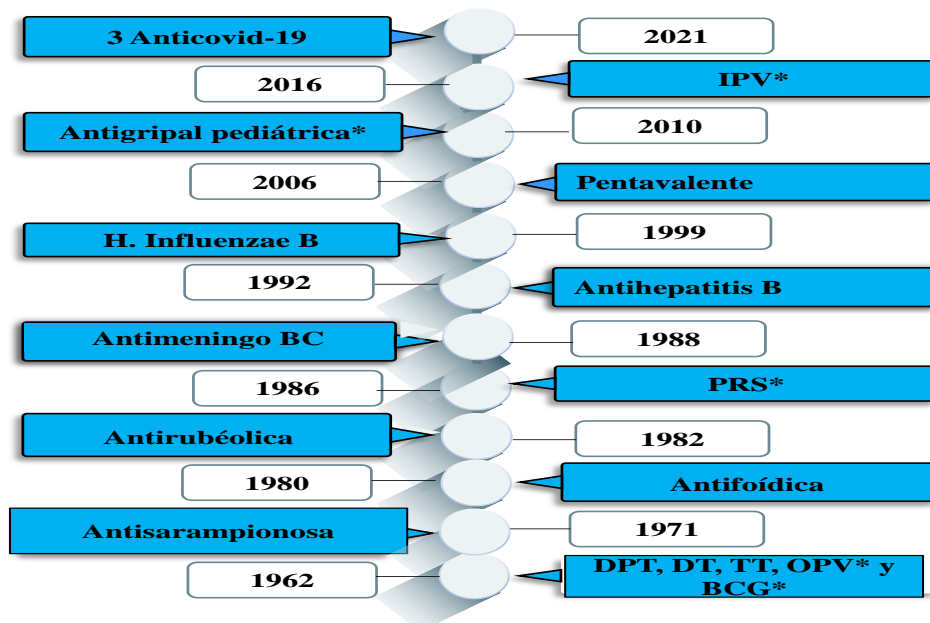
innovadoras para la obtención de formulaciones más seguras contra las enfermedades identificadas como dianas en este siglo y un logro de la ciencia cubana. ¹⁵

En el año 2002, al sustituir la vacuna de células enteras inactivadas por calor - fenol, contra la fiebre tifoidea, por una de polisacárido Vi de *Salmonella typhi* (Vax-TyVi[®]), producida en Cuba e incluida en el PNI, se reduce la reactogenicidad con un producto químico definido y purificado. ¹⁶

Entre las metas del PNI se incluyen: la reducción del número de inoculaciones y las dosis a conservar en la cadena de frío, por lo que las vacunas combinadas son la piedra angular de esta estrategia ⁵⁻⁶. La formulación cubana tetravalente DPT-Hepatitis B (Trivac-HB[®]) se incluye en el PNI y se sustituye un año después, por la vacuna pentavalente que le aporta a la anterior, el antígeno de síntesis de *Haemophilus influenzae* tipo b. ⁵⁻⁷

En la actualidad, el PNI protege contra 13 enfermedades y cuatro formas graves, con la administración de 21 vacunas simples o combinadas. Del total de inmunobiológicos, cinco están destinados a los grupos de riesgo. ⁶

Introducción de vacunas en Cuba. Línea de tiempo 1962-2023



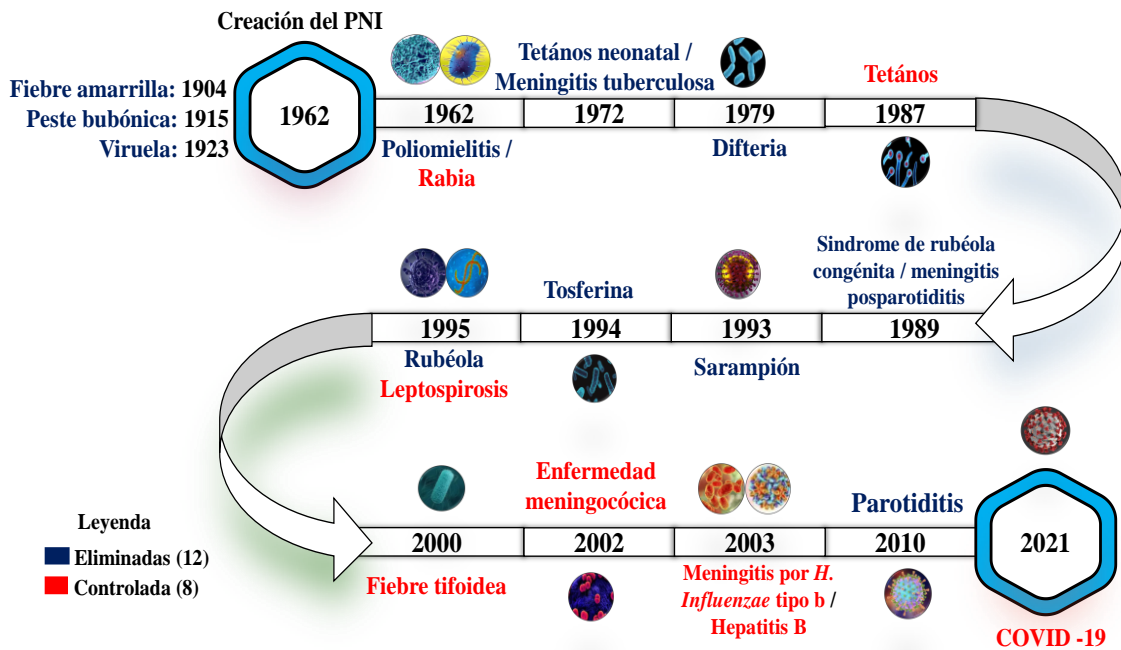
Fuente: Elaboración propia

Leyenda: *Importadas.

A grupos de riesgo: Antirrábica* (1962), Antigripal adulto* (1997), Antileptospirosis (1996), Antiamebílica* (1901) y Antihepatitis B adulto (1992)

La administración universal, gratuita y sistemática de las diferentes vacunas del ENI, mediante el control y seguimiento estricto de los vacunados y los pendientes, con estrategias diferenciadas para recuperar a estos últimos, permiten mantener las coberturas de vacunación en cifras que superan el 95 %, sostenidas a lo largo de los años, con el impacto en la eliminación de 12 enfermedades y el control de ocho, cuyas tasas de incidencia y mortalidad se sitúan por debajo de 0,1 por 100 mil habitantes. ⁶

Impacto del Programa Nacional de Inmunización de Cuba. Línea de tiempo 1962-2024



Fuente: Elaboración propia

1.4 Seguridad de las vacunas

Las vacunas, al igual que cualquier otro medicamento o intervención sanitaria, no resultan 100 % inocuas. No obstante, para que el beneficio que aporten sea mayor a

cualquier riesgo, es importante contar con un efectivo sistema para el monitoreo de la seguridad.¹⁷

La evaluación de la seguridad de las vacunas se realiza en las siguientes etapas:

a) Fase pre-aprobación registro sanitario

La seguridad se evalúa desde los primeros ensayos *in vitro*, en el laboratorio. Luego, durante las pruebas *in vitro*, realizadas en animales están las siguientes: las pruebas para detectar los niveles de toxicidad, los potenciales mecanismos inmunológicos involucrados y la inmunogenicidad, entre otras. Además, se debe caracterizar muy bien el producto investigado. Una vez que se comprueba, que la vacuna cuenta con las evidencias que respaldan su seguridad, y se elabora un diseño del estudio clínico, que cumple con las condiciones éticas necesarias, se evalúa y autoriza su aplicación en los seres humanos. Los estudios clínicos transitan desde la Fase I hasta la III, en las etapas del pre-licenciamiento, a través del uso de metodologías rigurosas, que permiten evaluar la seguridad y eficacia del producto.¹⁷⁻¹⁸

b) Fase de aprobación del registro sanitario

Luego de completar los estudios clínicos, se presenta la solicitud del Registro Sanitario a la Autoridad Reguladora Nacional (ARN) de cada país. En Cuba, esta actividad corresponde al Centro para el Control Estatal de Medicamentos y Dispositivos Médicos (CECMED), donde se evalúa, por un comité de expertos, toda la información proveniente de los estudios clínicos realizados. Basada en la documentación presentada, se decide si las evidencias de la seguridad, la eficacia y la calidad del producto, son suficientes, para que la vacuna pueda aplicarse a la población y otorgarle el registro sanitario correspondiente.¹⁷⁻¹⁸

c) Fase post comercialización de la vacuna

Además de contar con un registro sanitario, las vacunas antes de administrarse a la población deben cumplir con otro control, el llamado “Control de serie”. Este consiste en la verificación de las especificaciones y los análisis (documentales / laboratorio) de cada lote de la vacuna. Durante este proceso, se controla que el producto cumpla con los estándares de calidad y seguridad aprobados en el momento de otorgarle el registro sanitario, estos deben mantenerse antes de su aplicación a la población. Además, existen programas de inspección a los titulares del registro sanitarios (TRS), los cuales garantizan el cumplimiento de las normas y los procedimientos que resguardan la seguridad y calidad de las vacunas.¹⁷⁻¹⁸

d) Farmacovigilancia de vacunas

Esta evaluación debe realizarse, además, durante la fase de utilización de las vacunas, mediante la monitorización de los ESAVI.¹⁹

1.4.1 Progresos en la inmunización versus ESAVI

A los síntomas clínicos que aparecen después de la administración de las vacunas, se le conoce como "ESAVI", terminología utilizada en la región de las Américas.²⁰

El PAI de la OMS recomienda desde el año 1991, que en todos los programas nacionales de vacunación implementen un sistema de vigilancia de los ESAVI.²¹

El Comité Consultivo Mundial sobre Seguridad de las Vacunas (CCMSV) de la OMS, revisa, recopila y publica con regularidad las informaciones referentes a la seguridad de las vacunas, para ofrecer valoraciones científicas rápidas y fiables.²⁰

La evaluación de la seguridad de las vacunas, posterior a la aprobación o etapa de post comercialización (fase IV de los ensayos clínicos) es fundamental, porque las reacciones infrecuentes o raras no se detectan en las etapas previas a la aprobación de las vacunas.²⁰⁻²¹

Los PNI son los responsables de responder ante cualquier preocupación pública relacionada con las vacunas, brindando a los trabajadores de la salud una información actualizada sobre las prácticas seguras de la vacunación. Por tanto, la vacunación segura es un componente prioritario y debe garantizar: 1) La utilización de vacunas de calidad; 2) El transporte y almacenamiento a las temperaturas adecuadas; 3) La aplicación de las prácticas de inyección seguras; 4) Vigilar los posibles ESAVI y 5) Fortalecer los vínculos con los medios de comunicación para brindar mensajes claros a la población. ²⁰⁻²¹

1.4.2 Clasificación de los eventos adversos según la gravedad y las tasas de frecuencia

Las tasas de EA correspondientes a una determinada vacuna pueden variar según la forma de medirse. En algunas ocasiones, las tasas se basan en investigaciones específicas y otras, en estudios con diseños diferentes. Ante la incertidumbre sobre cuál es el estudio más confiable, en las tablas siguientes, se muestran las tasas actuales y más utilizadas en la literatura internacional. ²¹ Se necesita tener en cuenta que, la frecuencia de una reacción puede registrar un aumento aparente en ciertas situaciones, por ejemplo, durante las campañas masivas de vacunación.

Tasas de eventos leves atribuibles a la vacunación

Vacunas	Reacción local (dolor, tumefacción y enrojecimiento)	Fiebre	Irritabilidad y síntomas inespecíficos
Hib (<i>Haemophilus influenzae</i> tipo b)	5 % - 15 %	2 % - 10 %	-
Hepatitis B	Hasta 30 % en adultos y 5 % en niños	1 % - 6 %	-
Antisarampionosa/SRP	Hasta 10 %	Hasta 5 %	Menos de 1 %
Antipoliomielítica oral	Ninguna	Menos de 1 %	Menos de 1 %
TT/DT	Hasta 10 %	Hasta 10 %	Hasta 25 %
DPT	Hasta 50 %	Hasta 50 %	Hasta 60 %
BCG	Común		

Fuente: Organización Panamericana de la Salud. División de Vacunas e Inmunización. Vacunación segura: cómo enfrentar los ESAVI. Washington, DC: OPS; 2021:9

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

Vacunas	Eventos	Tiempo que tarda en aparecer	Tasas por 1 millón dosis
BCG	Linfadenitis supurativa	2 - 6 meses	100 – 1000
	Osteítis por BCG	1 - 12 meses	1 - 700
	“Becegeítis” diseminada	1 - 12 meses	2
Hib	Ninguna conocida		
Hepatitis B	Anafilaxia	0 - 1 hora	1-2
	Síndrome de Guillain-Barré (vacuna obtenida en plasma)	0 - 6 semanas	5
Sarampión /SRP*)	Convulsiones febriles	5 - 12 días	333
	Trombocitopenia (recuento bajo de plaquetas)	15 - 35 días	33
	Anafilaxia	0 - 1 hora	1 - 50
Poliomielitis oral (OPV)	Poliomielitis paralítica relacionada con la vacuna (PPRV)**	4 - 30 días	1,4 - 3,4
TT/DT	Neuritis del plexo braquial	2 - 28 días	5 - 10
	Anafilaxia	0-1 hora	1 - 6
	Absceso estéril	1- 6 semanas	6 - 10
DPT	Llanto persistente que dura más de 3 horas	0 - 24 horas	1000 - 60000
	Convulsiones***	1 - 2 días	570
	Episodio de hipotonía e hiporreactividad	0 - 24 horas	570
	Anafilaxia	0-1 hora	20
	Encefalopatía	0-2	0 - 1
Fiebre amarilla	Encefalitis consecutiva a la vacunación****	7 - 21 días	500 – 4000 en < de 6 m
	Reacción alérgica/anafilaxis	0 - 1 hora	5-20

*No hay reacciones (excepto la anafilaxia) cuando hay inmunidad (~90% de los que reciben una segunda dosis); las convulsiones febriles son poco probables en niños mayores de 6 años.

** El riesgo de PPRV es más alto para la primera dosis (1 por 1 400 000 – 3 400 000 de dosis) que para las dosis posteriores. En los contactos, el riesgo es de 1 por 5 900 000 y 1 por 6 700 000 para la primera dosis y dosis subsecuentes, respectivamente.

*** Las convulsiones son de origen febril, principalmente, y la tasa depende de los antecedentes personales y familiares y la edad, con un riesgo más bajo en lactantes menores de cuatro meses.

****Los casos aislados sin denominador dificultan la evaluación de la tasa en niños mayores y adultos, pero son sumamente raros (menos de 1 caso por 8 000 000 de dosis).

Fuente: Organización Panamericana de la Salud. División de Vacunas e Inmunización. Vacunación segura: cómo enfrentar los ESAVI. Washington, DC: OPS; 2021: 11.

La clasificación general de los EA por dosis aplicadas según su frecuencia ²¹ se define a continuación: muy común en más del 10 %; común ($\geq 1\%$ - $\leq 10\%$); poco común ($\geq 1\%$ - $< 10\%$) y raros entre ($\leq 0,01\%$ - $< 0,1\%$). Según su gravedad se consideran leves, las reacciones ligeras y benignas, derivadas del proceso de vacunación, que se tratan de forma ambulatoria y que no dejan secuelas; las moderadas son aquellas manifestaciones clínicas que aun cuando requirieron hospitalización, no ponen en riesgo la vida del paciente o las secuelas no afectan la capacidad funcional del individuo y las graves, son las que pusieron en riesgo la vida humana, ocasionaron discapacidad, una hospitalización prolongada o la muerte.

1.4.3 Sistema de vigilancia de los eventos adversos (EA) en Cuba

La implementación del sistema de vigilancia de EA a la vacunación, comienza su ejecución y generalización en Cuba a partir de 1999 ²², al contar con un potencial médico capacitado para su realización. Aunque las EPV no constituyen ya un problema de salud en este país, se precisa conocer la real magnitud y trascendencia de los EA, cumplir los requisitos exigidos por el CECMED y apoyar a las industrias productoras de vacunas en los estudios de post comercialización. De esta forma se contribuye con la seguridad y protección de la población cubana. El médico de familia representa sin dudas, el principal ejecutor de la vigilancia de los EA a la vacunación, y su conocimiento sobre el tema es importante, puesto que se trata de un aspecto muy sensible, por el riesgo de crear un efecto negativo y provocar un antagonismo en la comunidad. ²²⁻²³

En la evaluación internacional al PNI de Cuba, realizada por la OPS en diciembre de 2004, los evaluadores plantean que: "*Existe un sistema nacional de vigilancia de Eventos Supuestamente Atribuidos a la Vacunación e Inmunización desde 1999, es*

*independiente del programa de vacunas y de la producción de vacunas y es una de las seis funciones básicas de la Agencia Reguladora Nacional, es universal, sensible, y se realiza desde el consultorio del médico de familia".*²⁴

1.5 Vacunas DPT-VAX®, Quimi-Hib® y Heberpenta®-L

1.5.1 Vacuna contra la difteria, la tosferina y el tétanos (DPT-VAX®)

Descripción general: la vacuna DPT o triple bacteriana contiene los toxoides diftérico y tetánico elaborados en formol, purificados y adsorbidos, así como la vacuna pura de *Bordet-Gengou* contra la tosferina. Un mililitro contiene al menos 30 UI de antígeno diftérico purificado y adsorbido, 40 a 60 UI de antígeno tetánico purificado y adsorbido, y al menos 4 UI de *Bordetella pertussis*; agente conservador: tiomerosal y adyuvante: hidróxido de aluminio o fosfato de aluminio. Por más de 40 años se usa en las Américas y en el mundo la vacuna con el componente de “células completas” contra la tosferina; su calidad y eficacia están demostradas. Algunos países utilizan la vacuna “acelular” contra este agente. Las vacunas acelulares presentan menor número de EA post-vacunales pero se les asocia una menor inmunidad.²⁶

Dosis, vía de administración, edad, esquema de vacunación y conservación

Se aplica una serie primaria de tres dosis, la primera dosis se aplica a los dos meses de edad, con un intervalo de ocho semanas entre cada dosis. No se debe recomenzar un nuevo esquema después de cada interrupción; sino seguir con la dosis que le corresponde, independientemente del intervalo entre las dosis administradas. La dosis es de 0,5 ml. Se utiliza una jeringa desechable y aguja calibre 23G por una pulgada. Se aplica por vía intramuscular profunda, en la cara anterolateral del muslo, en el tercio medio.²⁵

Reacciones adversas: las más comunes ocurren en los tres primeros días posteriores a la vacunación y consisten en: dolor, eritema y calor, en el sitio de administración, fiebre moderada y decaimiento. En relación al componente tosferina, se pueden presentar reacciones graves como complicaciones neurológicas severas (convulsiones y episodios de hipotonía e hiperreactividad) con una frecuencia de 570 por cada millón de dosis aplicadas. Otras reacciones severas, como el llanto persistente, pueden presentarse con una frecuencia entre 1 y 60 cada mil dosis.²⁵

Contraindicaciones: tener antecedentes de presentar alguna de las siguientes reacciones graves a la dosis anterior: reacción anafiláctica a alguno de los componentes de la vacuna; encefalopatía que aparece dentro de los siete días siguientes a la vacunación, con o sin convulsiones; y en niños mayores de seis años de edad.²⁵

Precauciones: sujetos que presenten alguna de las siguientes reacciones graves: temperatura de más de 40 °C; colapso o choque con hipotonía o hiporrespuesta; llanto agudo persistente o inconsolable que dura más de tres horas, en las 48 horas de aplicada la vacuna; así como convulsiones con o sin fiebre en los tres días siguientes a la vacunación. Se le debe continuar el esquema con las vacunas: VA-DIFTET® + Quimi-Hib® + Heberbiovac HB® o evaluar el uso de las vacunas acelulares si están disponibles.²⁶⁻²⁷

Eficacia de la vacuna: después de la aplicación de tres dosis de DPT se alcanza una protección cercana al 85 % contra la difteria, entre el 70 % a 85 %, para la tosferina con una disminución sensible de la inmunidad, tres años después de la vacunación. La protección para el tétanos es superior al 95 % y la inmunidad que confiere es prolongada; sin embargo, es necesario recibir los refuerzos correspondientes, especialmente en las mujeres de edad fértil.

Enfermedades que protege esta vacuna

✓ Difteria

Descripción clínica: enfermedad bacteriana aguda, causada por la exotoxina producida por el bacilo grampositivo, *Corynebacterium diphtheriae*. Solo las cepas toxigénicas causan esta enfermedad.²⁸

Características clínicas: se manifiesta por la formación de pseudomembranas en las amígdalas, faringe, laringe, mucosa nasal u otras mucosas, y en la piel. Los pacientes que presenten un cuadro febril, no muy intenso, con una evolución lenta de la enfermedad, pero con el estado general comprometido, pueden presentar una o más de las manifestaciones siguientes:

- ✓ amígdalas recubiertas de forma parcial o total por placas blancas grisáceas adherentes, difíciles de remover y con halo hiperémico; la tentativa de despegarlas provoca un sangrado abundante.
- ✓ placas que se extienden a los pilares del paladar y pueden llegar hasta la úvula.
- ✓ la difteria nasal se caracteriza por una descarga nasal mucopurulenta o serosanguinolenta.
- ✓ amigdalitis con complicaciones de la laringe y la tráquea (tiraje y tos ronca)
- ✓ amigdalitis que no cede al tratamiento con los antibióticos habituales, y con un gran compromiso del estado general del paciente.
- ✓ gran aumento del volumen de los ganglios submaxilares y cervicales, puede existir también edema periganglionar (cuello de toro)
- ✓ la pseudomembrana diftérica, sirve para verificar su adherencia y sangrado abundante, es una prueba clínica que contribuye al diagnóstico
- ✓ la difteria cutánea es una infección leve de la piel, pero puede ser fuente de transmisión.

Complicaciones: la mayoría de las complicaciones son debidas a la toxina del bacilo. Sin embargo, hay complicaciones locales relacionadas con la extensión de la membrana. La miocarditis es la complicación más habitual y la principal causa de muerte. Aparece ritmo cardíaco anormal, puede ocurrir al comienzo de la enfermedad o bien semanas más tarde y conduce a una falla cardíaca. Si la miocarditis ocurre al inicio de la enfermedad la evolución es generalmente fatal.²⁸

Complicaciones neurológicas: la polineuritis diftérica afecta con frecuencia los nervios motores y en general, desaparece sin dejar secuelas. La parálisis del velo del paladar es más frecuente durante la tercera semana de la enfermedad, mientras que, la parálisis de los músculos oculares, los miembros o el diafragma pueden ocurrir después de la quinta semana. La parálisis del diafragma puede causar neumonía secundaria o falla respiratoria.²⁸

Características epidemiológicas

Agente infeccioso	<i>Corynebacterium diphtheriae</i> toxigénico, o bacilo de Klebs Loeffler, biotipos gravis, mitis o intermedius.
Reservorio	El ser humano. Es frecuente el estado de portador.
Modo de transmisión	Contacto con exudados o lesiones del enfermo o portador. Rara vez con objetos contaminados.
Periodo de incubación	Entre 2 y 5 días (uno a 10 días)
Periodo de transmisibilidad	Mientras persisten los bacilos toxigénicos en las secreciones y los exudados, en general, un máximo dos semanas sin medicación antibiótica. La terapia con antibióticos elimina rápido el bacilo.
Susceptibilidad	Universal.
Inmunidad	Por la vacuna y los anticuerpos maternos. La enfermedad y la infección asintomática confieren alguna inmunidad.
Letalidad	Varía de 5 % - 10 %, en dependencia del uso oportuno de la antitoxina diftérica.

Vigilancia epidemiológica. Definiciones de casos

Caso probable: toda persona que presente laringitis, faringitis o amigdalitis, además de una membrana adherente en las amígdalas, la faringe o la nariz.

Caso confirmado: todo caso sospechoso, confirmado por el laboratorio o con un nexo epidemiológico a un caso ya confirmado por el laboratorio.

Caso confirmado clínicamente: caso probable en el cual no está confirmado otro diagnóstico por el laboratorio.²⁸

✓ **Tosferina**

Descripción clínica: enfermedad respiratoria aguda, causada por el bacilo gramnegativo *Bordetella pertussis*.²⁸

Características clínicas: enfermedad bacteriana aguda, que afecta la tráquea y el tracto respiratorio superior. Se caracteriza por:

- Una fase catarral, de comienzo insidioso, con una tos irritante que evoluciona de manera gradual y se vuelve paroxística. Esta fase dura entre una a dos semanas y por lo general es difícil de distinguir de un resfriado común.
- Una fase paroxística, caracterizada por episodios paroxísticos de tos, de uno o dos meses de duración. Cada acceso o paroxismo consta de innumerables accesos de tos, tan mantenidas, que la persona no puede inspirar, seguidas de un silbido inspiratorio característico, de tono alto (estridor laríngeo), que con frecuencia termina con la expulsión de mucosidades claras y pegajosas, seguidas de vómitos. Los episodios de cianosis y apneas son frecuentes en los lactantes. La afección es más severa en los lactantes y niños pequeños y pueden presentar tos paroxística, seguida de estridor inspiratorio. Sin embargo, los lactantes menores de seis meses, así como los adolescentes y adultos, con frecuencia no presentan un cuadro típico de tos paroxística, lo que dificulta el diagnóstico clínico.²⁸
- Una fase de convalecencia, cuando la tos disminuye de manera gradual. Sin embargo, esta tos no paroxística puede durar semanas.

Diagnóstico diferencial: el principal diagnóstico diferencial es la enfermedad causada por *Bordetella parapertussis*, la cual es similar, pero en general, menos severa. Otros diagnósticos diferenciales son: las infecciones respiratorias agudas de etiologías variadas.²⁸

Complicaciones: los casos severos pueden complicarse con neumonías y encefalitis. En los Estados Unidos de América se estima una tasa de encefalitis de 0,8 por 1 000 casos de tosferina. De estos, cerca de un tercio fallece y otro tercio queda con secuelas. El resto se recupera sin secuelas. Las principales causas de muerte se asocian a las neumonías y bronconeumonías. La desnutrición asociada a la enfermedad es secundaria a los vómitos, a la dificultad para mamar o ingerir alimentos y al incremento en el catabolismo debido a la tos y el llanto. Los cuadros de desnutrición o deshidratación son más graves en los niños con desnutrición previa. Otras complicaciones son secundarias a la presión ejercida por la tos, tales como las hemorragias, el edema de cara y el neumotórax.²⁸

Características epidemiológicas de la tosferina (*pertussis*)

Agente infeccioso	<i>Bordetella pertussis</i> (bacilo <i>pertussis</i>)
Reservorio	El ser humano.
Modo de transmisión	Respiratoria, a través de la inhalación de las gotitas de las secreciones respiratorias expelidas por la tos del enfermo.
Periodo de incubación	Entre 7 y 10 días, con una variación entre 4 y 21 días.
Periodo de transmisibilidad	Es más contagiosa durante la fase catarral y en las dos primeras semanas después del inicio de la tos. El uso de antibióticos limita el periodo de transmisibilidad a alrededor de cinco días de inicio de la terapia.
Susceptibilidad	Universal.
Inmunidad	Se cree que la enfermedad confiere inmunidad prolongada. La protección por anticuerpos maternos no ha sido demostrada. Por vacunación adecuada entre 5 y 10 años.
Letalidad	Variable. Elevada en menores de seis meses.

Vigilancia epidemiológica

Caso probable: toda persona que presente tos persistente durante dos o más semanas, sin otra causa aparente y al menos, uno de los siguientes síntomas: tos paroxística, tos seguida de vómitos o estridor inspiratorio, o cualquier caso en que un profesional de salud sospeche la existencia de tosferina. ²⁸

Caso confirmado: toda persona que presente un cultivo positivo para *Bordetella pertussis*, o PCR positivo, o que es un vínculo epidemiológico con un caso confirmado por laboratorio.

Caso confirmado clínicamente: caso probable en el cual no se confirma otro diagnóstico por el laboratorio.

Diagnóstico de laboratorio: la prueba del laboratorio de referencia para confirmar la enfermedad es el aislamiento de *Bordetella pertussis* por cultivo. ²⁸

✓ **Tétanos**

Descripción clínica: enfermedad aguda neurológica producida por una exotoxina del bacilo tetánico que prolifera de manera anaerobia en el sitio de una lesión. ²⁸

Características clínicas: el inicio de esta enfermedad es gradual. Se caracteriza por la aparición de contracciones musculares dolorosas, primero en los maseteros y los músculos del cuello y después en los del tronco. En los niños mayores y en los adultos, un primer signo suele ser la rigidez abdominal, aunque a veces la rigidez se limita al lugar de la lesión. Son características del espasmo tetánico la posición de opistótonos (tronco arqueado hacia atrás) y la expresión facial conocida como “risa sardónica”.

Diagnóstico diferencial: sepsis; meningoencefalitis; tetania por otras causas; peritonitis; procesos inflamatorios del oído externo o de la región bucal, acompañados de trismos; edema cerebral; hiperactividad del sistema nervioso autónomo; embolia pulmonar y la rabia. ²⁸

Características epidemiológicas

Agente infeccioso	<i>Clostridium tetani</i> , bacilos Gram (+)
Reservorio	La tierra o los fómites contaminados con heces de animales o personas
Modo de transmisión	Contacto de una herida con tierra o polvo que contenga esporas de <i>Clostridium tetani</i>
Periodo de incubación	Desde un día a varios meses, dependiendo de las características, la extensión y el sitio de la lesión, generalmente entre 3 a 21 días
Periodo de transmisibilidad	No se transmite directamente de una persona a otra
Susceptibilidad	Es general, son más susceptibles las personas que no han cumplido el esquema de vacunación
Inmunidad	Mediante la vacunación, al completar el esquema de vacunación. La enfermedad no necesariamente produce inmunidad
Letalidad	Variable

Vigilancia epidemiológica

Caso sospechoso: paciente mayor de 28 días de vida que presenta espasmos musculares graves en la cara, el cuello y el tronco. Presencia de trismo y opistótonos.

Caso confirmado: caso que ha sido confirmado clínicamente y por factores epidemiológicos.

Caso descartado: pacientes en los que la investigación epidemiológica define que no es tétanos.²⁸

1.5.2 Vacuna contra *Haemophilus influenzae* tipo b. (Quimi-Hib®)

Descripción general: cada bulbo de 0,5 ml (una dosis) contiene: Poliribosil-ribitol fosfato procesado (PRP) conjugado a 26,0 µg de anatoxina tetánica purificada estéril 10,0 µg; tiomersal 0,025 mg; cloruro de sodio 4 mg; dihidrogenofosfato de sodio dihidratado (0,62 mg) o monohidratado (0,56 mg); hidrogeno fosfato disodio dihidratado o anhidro (0,56 mg) y agua para inyección.²⁹

Dosis, vía de administración, edad, esquema de vacunación y conservación: el esquema de vacunación recomendado incluye la administración de tres dosis de 0,5 ml a partir de los dos meses de edad. El intervalo entre las dosis es de dos meses

(8 semanas), y en ningún caso menor de un mes. Conservación entre 2 °C y 8 °C. Se utiliza una jeringa desechable y aguja calibre 23G por una pulgada. Se aplica por vía intramuscular profunda, en la cara anterolateral del muslo, en el tercio medio. ²⁹

Reacciones adversas: es un producto seguro, muy bien tolerado y poco reactogénico. Los eventos adversos encontrados con una frecuencia superior al 1 % son: febrícula (20,2 %), dolor a la palpación en el sitio de inyección (2,2 %) y fiebre mayor de 38 °C (1,3 %). Se detectan también reacciones con frecuencia (entre el 0,1 % y el 0,9 %): cefalea (0,8 %), eritema en el sitio de inyección (0,8 %), irritabilidad (0,5 %), vómitos (0,5 %), induración en el sitio de inyección (0,4 %), rash (0,1 %), somnolencia (0,1 %), diarreas (0,1 %), e impotencia funcional (0,1 %).
29

Contraindicaciones: evitar en casos de hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes de la vacuna. La vacunación debe posponerse en los casos de enfermedad febril aguda. ²⁹

Precauciones: los individuos que presenten reacciones de hipersensibilidad luego de la administración de una dosis de vacuna, no deben recibir las dosis restantes.

Eficacia de la vacuna: la aplicación de tres dosis proporciona una eficacia entre el 83 % y 99 %. ²⁹

Enfermedad que protege: las causadas por *Haemophilus influenzae* tipo b.

Descripción clínica: existen dos variedades de *Haemophilus*, las cepas capsuladas, y las cepas no capsuladas. Entre las primeras, el tipo b es el más patógeno, las segundas son en general no invasivas y menos patógenas, aunque causan infecciones otorrinolaringeas (otitis, epiglotitis, bronquitis, sobre-infecciones del tracto respiratorio) frecuentes. Hay seis serotipos de polisacáridos capsulares, pero el b es el responsable de más del 95 % de los procesos invasivos. ²⁸

Características clínicas: enfermedad invasiva que puede presentarse bajo varias formas clínicas, entre las más comunes se encuentran: meningitis, neumonía, epiglotitis, artritis séptica, celulitis, osteomielitis y pericarditis. La meningitis es la manifestación clínica más frecuente del serotipo b, representa entre el 60 % y el 80 % de los casos de meningitis. La mortalidad en los países desarrollados oscila entre el 2 % y 5 %. Las secuelas neurológicas severas (convulsiones, trastornos de la audición, de la visión) ocurren en alrededor del 15 % y 30 % de los que sobreviven. ²⁸

Diagnóstico diferencial: el más frecuente debe hacerse para las meningitis causadas por *Neisseria meningitidis* y *Streptococcus pneumoniae*. Aunque hay varios microorganismos que causan infección generalizada del sistema nervioso central, con manifestaciones clínicas similares a las de *Haemophilus influenzae* tipo b.

Complicaciones: dentro de las más frecuentes, se encuentran las convulsiones, el aumento de la presión intracránea, parálisis de los nervios faciales, accidentes cerebrovasculares, herniación cerebral, mielitis transversa, ataxia, trombosis de los senos venosos y abscesos subdurales. ²⁸

Características epidemiológicas

Agente infeccioso	<i>Haemophilus influenzae</i> tipo b (Hib), es un cocobacilo aeróbico gram negativo.
Reservorio	El ser humano. No sobrevive en el medio ambiente o superficies
Modo de transmisión	Respiratoria, de persona a persona a través de gotitas Flüge expulsada en los aerosoles, por la boca y la nariz al hablar, estornudar o expirar.
Periodo de incubación	Se desconoce el periodo exacto, es probable que sea entre 2 y 4 días.
Periodo de transmisibilidad	Mientras los microorganismos estén presentes en el ser humano. Deja de ser transmisible entre las 24 y las 48 horas después de iniciado en tratamiento con antibióticos. El riesgo de transmisión es mayor por la presencia de portadores asintomáticos.
Susceptibilidad	Universal, en especial en los menores de dos años.
Inmunidad	Se adquiere por la vacuna; la enfermedad o por los anticuerpos maternos, aproximadamente durante los primeros dos meses.
Letalidad	Variable según las áreas (2 % a 5 %).

Vigilancia epidemiológica

Caso sospechoso: todo niño con edades entre 1 mes y 5 años que presente un cuadro clínico de meningitis o neumonía bacteriana. ²⁸

Caso probable: caso sospechoso con un líquido cefalorraquídeo (LCR) de aspecto turbio, un resultado positivo en la tinción de Gram, o un resultado en LCR citoquímico, sugestivo de meningitis bacteriana: con pleocitosis (glóbulos blancos mayor o igual a 10 por mm³) y predominio de neutrófilos; hipoglucorraquia: glucosa menor o igual a 50 % de la glucemia; y la proteinorraquia: con valores de proteínas igual o mayor a 45 mg/dL.

Caso confirmado: todo caso probable con un aislamiento en el LCR positivo, para *Haemophilus influenzae* tipo b o demostrar su presencia por cualquiera de los siguientes métodos de laboratorio: látex, inmunolectroforesis o reacción en cadena de la polimerasa (PCR). ²⁸

Diagnóstico de laboratorio: cultivo positivo en el LCR, derrames pleurales, sangre, líquido articular, y aspirado de oído medio confirma el diagnóstico.

Eficacia de la vacuna:

Después de la tercera dosis, proporciona una eficacia entre el 83 % y 99 %. ²⁹

1.5.3 Vacuna Heberpenta®-L

Descripción general ³⁰

Componentes	Por dosis	Función
Anatoxina diftérica purificada	25 Lf	Ingrediente farmacéutico Activo
Anatoxina tetánica purificada estéril	10 Lf	Ingrediente farmacéutico Activo
Células inactivadas de <i>Bordetella</i>	16 UO	Ingrediente farmacéutico Activo
Antígeno de superficie ADN recombinante del VHB	10,0 ug	Ingrediente farmacéutico Activo
Conjugado de polirribosil- ribitol fosfato PRP-T	10,0 ug	Ingrediente farmacéutico Activo
Gel de hidróxido de aluminio	0,25 mg	Adyuvante

Gel de fosfato de aluminio	0,05 mg	Adyuvante
Hidrogeno fosfato de disodio	0,28 mg	Para mantener la fuerza iónica y el pH del medio
Dihidrógeno fosfato de sodio dihidratado	0,31 mg	Para mantener la fuerza iónica y el pH del medio
Cloruro de sodio	4,0 mg	Para mantener la fuerza iónica y el pH del medio
Tiomersal	0,025 mg	Preservante contra el crecimiento microbiano
Agua para inyección c.s.p	0,5 mL	Disolvente

Dosis, vía de administración, edad, esquema de vacunación y conservación

Se aplica una serie primaria de tres dosis, se inicia con la primera dosis a los dos meses de edad con un intervalo de ocho semanas entre cada dosis. No se debe recomenzar un nuevo esquema después de cada interrupción, sino seguir con la dosis que le corresponde. La dosis es de 0,5 ml. Se utiliza jeringa desechable y aguja calibre 23 G, por una pulgada. Se administra por vía intramuscular profunda, en la cara anterolateral del muslo y en el tercio medio. Se conserva entre 2 y 8 °C.³⁰

Reacciones adversas

Los EA son más frecuentes en las primeras 24 horas después de aplicada la primera dosis y disminuyen en las dosis sucesivas. Predominan los EA sistémicos sobre los locales. La fiebre (temperatura axilar superior a 37,5 °C) y la febrícula (temperatura axilar entre 37,1 y 37,4 °C), se presentan en el 40 % del total de vacunados. Otros eventos sistémicos son: irritabilidad, pérdida de apetito, vómitos, diarreas, somnolencia, rash, reacciones alérgicas, palidez, sudoración y frialdad. En el sitio de inyección se registran EA alrededor del 1 %, del total de dosis administradas (dolor a la palpación, eritema e induración). Las reacciones locales severas y los abscesos en el sitio de inoculación son infrecuentes o muy raros y se vinculan con una mala técnica en la aplicación de la vacuna. En general, predominan los EA leves, que ceden con rapidez, sin necesidad de tratamiento. Se describen EA muy raros (menos del 0,005 %)

como el episodio de hipotonía-hiporrespuesta (colapso o estado similar al "shock"), caracterizado por palidez, cianosis, hipotonía e hiporresponsividad. Es más frecuente en las primeras 48 horas de administrada la vacuna. El llanto persistente (de duración de más de tres horas), se registra con una frecuencia inferior al 0,05 %. Pueden ocurrir convulsiones, generalmente asociadas a la presencia de fiebre (menos del 0,005 %). Las reacciones anafilácticas se notifican pocas veces (alrededor de un caso por millón de dosis aplicadas).³⁰

Contraindicaciones

No debe administrarse en los niños mayores de siete años, ni en los adultos, porque pueden producirse reacciones a la anatoxina diftérica o al componente de *pertussis*. No debe administrarse en personas con hipersensibilidad conocida a alguno de los componentes de la vacuna, ni en los vacunados con signos de hipersensibilidad en una administración anterior. Está contraindicada en niños con antecedentes de padecer una encefalopatía de etiología desconocida, cuyo inicio fue a los siete días de haber sido vacunado con una vacuna que contenía células de *Bordetella pertussis*. En estas circunstancias, el ciclo de vacunación continua con las vacunas: VA-DIFTET[®] + Quimi-Hib[®] + Heberbiovac HB[®]³⁰

Precauciones

Se debe evaluar la posibilidad de reacciones alérgicas en individuos sensibles a los componentes de la vacuna. Es importante disponer de una solución de clorhidrato de epinefrina (1:1000), para uso inmediato, en los casos de anafilaxia o reacción aguda de hipersensibilidad posterior a la vacunación. La decisión de administrar dosis posteriores de Heberpenta[®]-L debe valorarse y analizarse con cuidado, valorando la relación riesgo/beneficio, en aquellos niños que refieran antecedentes previos frente a

algunas de las reacciones siguientes, 48 horas después de recibir una dosis de Heberpenta®-L: ³⁰

- Temperatura > 40,0 °C, sin otra causa identificable.
- Colapso o estado similar al "shock" (episodio de hipotonía-hiporrespuesta).
- Llanto persistente (de duración > tres horas).
- Convulsiones, con o sin fiebre, en los tres días posteriores a la administración de una dosis de Heberpenta®-L

Eficacia de la vacuna: en el 95 % o más, para todos los antígenos de la vacuna al concluir la serie primaria. ³⁰

Enfermedad que protege: además de difteria, tosferina, tétanos y enfermedades por *Haemophilus influenzae* tipo b, ya descritas, protege contra la hepatitis B.

✓ **Hepatitis B**

Descripción clínica: enfermedad causada por el virus de la hepatitis B (VHB), perteneciente a la familia *Hepadnaviridae*. ²⁸

Características clínicas: enfermedad viral que afecta el hígado. El VHB produce una infección que puede presentarse de diversas formas: infección asintomática (más frecuente en los niños pequeños), enfermedad subaguda con síntomas inespecíficos (anorexia, náuseas o malestar general) o extrahepáticos, en cuyo cuadro clínico se presenta ictericia, hasta una forma fulminante.

Diagnóstico diferencial: se realiza frente a otros tipos de hepatitis, aunque no se puede distinguir la clínica entre ellos, es fundamental la detección de los marcadores serológicos por el laboratorio. Otras causas de ictericia son la leptospirosis y la fiebre amarilla.

Complicaciones: cerca del 10 % de todas las infecciones agudas causadas virus de la hepatitis B, evoluciona a la cronicidad cuyo riesgo es inversamente proporcional a la edad.²⁸

Características epidemiológicas

Agente infeccioso	Virus de la hepatitis B, es un virus de ADN perteneciente a la familia <i>Hepadnaviridae</i> .
Reservorio	El ser humano.
Modo de transmisión	Los principales son: contacto sexual, contacto intradomiciliario, transmisión vertical de una madre infectada a su bebe, uso de drogas inyectables y la nosocomial.
Periodo de incubación	Por lo general es de 6 semanas a 6 meses, con un promedio de 60 - 90 días.
Periodo de transmisibilidad	Todas las personas con HBsAg positivo son infectantes. Las personas infectadas son infectantes desde uno a dos meses antes de que aparezcan los primeros síntomas. Los portadores crónicos pueden ser infectante por muchos años.
Susceptibilidad	Universal
Inmunidad	Es duradera, tanto por la enfermedad como por la vacuna.
Letalidad	Variable

1.6 Efectividad de las vacunas

1.6.1 Evidencias de efectividad basada en la adecuación y plausibilidad

La efectividad mide los beneficios obtenidos por una población, cuando sobre ella se aplica una tecnología o intervención, en condiciones reales.²⁸

A menudo, las evidencias de efectividad se basan en la contribución de los estudios observacionales, ya que proponen un razonamiento de efectividad en dos etapas, descritas como adecuación y plausibilidad, cuando no pueden utilizarse los diseños experimentales.³¹ Estos autores señalan la evaluación de la efectividad de las intervenciones, al valorar los indicadores de cambio, en función de la certeza con que pueda relacionarse con la intervención.

El primer paso (adecuación) consiste en valorar si alcanza los objetivos previstos. Si se observan los cambios esperados, se considera que se cumple el criterio de

adecuación (por ejemplo: cobertura vacunal con reducción de la morbilidad y la mortalidad). La evaluación de la adecuación no requiere, por lo tanto, de un grupo de control, ni de un diseño evaluativo concreto, sino solo de demostrar que, se producen los cambios previstos o deseables. Aunque no pueda establecerse una relación causal entre los cambios observados y el programa, en muchos casos, la evaluación de la adecuación es suficiente para la toma de decisiones. El caso más claro es cuando no se observan los cambios esperados; situación que permite concluir, que el programa o intervención no funciona. Si por el contrario, se observan cambios favorables, en determinadas condiciones, éstas pueden atribuirse al programa; y por tanto, los responsables de la provisión de servicios, pueden tomar la decisión de continuar el apoyo al programa y generalizarlo. En todo caso, se necesita la aplicación del principio de prevención, cuando no se disponga de otro tipo de evidencias y se den una serie de condiciones. Entre éstas, la magnitud del cambio observado, es tan grande que hace muy improbables las explicaciones alternativas o amenazas a la validez interna.³¹

Es más plausible también, atribuir el cambio a la intervención, si la cadena causal entre ella y sus efectos es simple (no hay muchas explicaciones alternativas posibles) y corta (los efectos son visibles, poco tiempo después de la intervención).³¹

1.6.2 Análisis de las series cronológicas o temporales, para el monitoreo de efectividad e impacto

La efectividad de la vacuna mide el grado de protección que brinda la vacunación, para prevenir infecciones, enfermedades sintomáticas, hospitalizaciones y muertes en condiciones de mundo real.³²

Las vacunas no solo confieren inmunidad individual, sino que protegen también a la comunidad, motivo por el cual, su impacto se expresa como la capacidad que ellas

poseen, para lograr la erradicación, eliminación o el control de una enfermedad determinada.³³

La serie temporal, "serie cronológica" o "serie de tiempo", se define como el conjunto de mediciones sobre el estado de una variable (el evento de salud considerado) ordenado en el tiempo.³⁴

Los eventos de salud relacionados con las poblaciones residentes en cualquier área geográfica transcurren en el tiempo, por lo que es de capital importancia estudiar su comportamiento a lo largo de este. Ello permite evaluar la efectividad y el impacto de las intervenciones sobre los problemas de salud.³⁵

Comparabilidad de los valores de la serie.

Un aspecto importante en el trabajo con las series, consiste en asegurar la comparabilidad de los valores temporales de la variable. Cuando ésta se refiere a un evento que ocurre en una población, cuya magnitud fluctúa con el tiempo, es necesario obtener una medida de relación, que permita independizar al valor de la medición de dicho cambio. Por este motivo, no se recomienda trabajar con números absolutos a menos que se esté seguro de que la población se mantiene invariable a lo largo del período analizado.³⁶

Por lo general, se utilizan las tasas o los índices. Sin embargo, al emplear estas medidas relativas debe garantizarse la calidad del cociente en ambos términos. La calidad del numerador viene dada, en lo fundamental, por la utilización de la misma definición para los casos y por el cumplimiento de los aspectos mencionados al hablar de la consistencia. La calidad del denominador depende de la coincidencia, para todos los intervalos de tiempo que se estudian, y de las características de las poblaciones empleadas (la misma zona geográfica, mismo grupo de edad, mismo sexo, entre otras).³⁶

1.7 La evaluación económica de tecnologías sanitarias

1.7.1 La farmacoeconomía. Conceptos y tipos de evaluación económica

La evaluación económica comienza su aplicación, en el campo de la salud a mediados de los años 60. Sin embargo, no fue hasta la década de los 70, cuando la crisis económica y fiscal propician una amplia difusión de esta forma de análisis como el instrumento de las políticas de contención del gasto y de mejoras de la eficiencia, sobre todo, en el área de los medicamentos. En los países de América Latina, la introducción de esa especialidad se produce a finales de la década de los años 80 y principios de los 90.³⁷

La evaluación económica de los medicamentos puede definirse como la determinación de la eficiencia de un tratamiento farmacológico y su comparación con otras opciones; con el fin de seleccionar la alternativa que presente una mejor relación entre los costos y los efectos sobre la salud.³⁸

La farmacoeconomía es de mucha ayuda para mejorar la asignación de los recursos económicos y las decisiones sobre la implementación de las intervenciones sanitarias. Los recursos disponibles para satisfacer las necesidades en salud de la población son limitados. Por lo tanto, es importante disponer de estudios que evalúen la forma de asignar recursos que permitan maximizar la salud, con el mejor uso posible de ellos, desde el punto de vista del ser humano y económico para la sociedad.³⁹

Drummond⁴⁰ define a las evaluaciones económicas en salud (EES) como “el análisis comparativo de cursos de acciones alternativos en términos de costos y consecuencias en la salud”. De ahí, se infiere que las EES tienen dos características principales: tratan sobre los costos y consecuencias en la salud de determinadas

actividades y se preocupan por la elección entre opciones, lo que implica siempre comparar cursos de acción.

Las EES se clasifican en parciales y completas, atendiendo a tres elementos que componen el denominado triángulo de la eficiencia: costos, resultados y alternativas. Si el estudio a realizar, carece de uno de estos tres elementos, se clasifica como parcial. Este tipo de EES no compara los costos y las consecuencias de dos o más alternativas, y comprenden los estudios de: ⁴¹

Descripción de los costos: se caracteriza porque no compara cursos alternativos de acción, su principal propósito es el reporte de los costos asociados a una determinada intervención. ⁴¹

Descripción de costo-consecuencia: agrega a lo anterior, la descripción de los resultados, sin embargo, tampoco considera la evaluación de las alternativas terapéuticas. ⁴¹

Análisis de costos: compara distintos cursos de acción, pero examinando solo la relación entre los costos sin analizar las consecuencias. ⁴¹

Las evaluaciones económicas completas en salud son las siguientes: ⁴³⁻⁴⁴

Análisis costo-beneficio (ACB): la característica principal de este análisis es que tanto los costos como los efectos sobre la salud de los pacientes en las opciones comparadas, se miden en unidades monetarias. ⁴¹⁻⁴³⁻⁴⁴

Análisis costo-efectividad (ACE): se aplica cuando los efectos de los tratamientos farmacológicos comparados, tienen un nivel de efectividad distinto, pero comparten los mismos objetivos terapéuticos, por lo tanto, pueden medirse en la misma unidad de efectividad. ⁴¹⁻⁴³⁻⁴⁴

Análisis costo-utilidad (ACU): pretende integrar no solo la cantidad de vida ganada (años de vida) sino también, la calidad de vida obtenida. Las unidades obtenidas son los años de vida ajustados por calidad (AVAC). ⁴¹⁻⁴³⁻⁴⁴

Análisis de minimización de costos (AMC): este método se utiliza, cuando no existen diferencias entre los efectos sobre la salud de las alternativas que se comparan. En este caso, lo que se selecciona es la opción menos costosa.⁴¹⁻⁴³⁻⁴⁴

1.7.2. Metodología para la evaluación económica

La metodología general, para la evaluación económica aplicada a los medicamentos la describen diferentes autores.³⁷⁻⁴¹ Los pasos para su realización están bien definidos y comprenden distintas fases o procesos analíticos para su desarrollo:

Planteamiento del problema a investigar: se necesita que exista una pregunta bien definida, que especifique las opciones a comparar y la perspectiva, se dirige a respaldar la toma de decisiones.³⁷⁻⁴¹

Objetivos de la evaluación farmacoeconómica: es la definición de los fines que el estudio pretende alcanzar, en el marco de la perspectiva que se analiza y la razón que justifica su realización, así como, aportar información sobre la eficiencia de las opciones que se evalúan y entre las que se desea elegir.³⁷⁻⁴¹

Selección y especificación de las opciones: la evaluación económica es una comparación entre las opciones o los cursos de acción derivados de elegir dichas opciones. La evaluación debe considerar los efectos relevantes que se producirán como una consecuencia de elegir cada una de las opciones seleccionadas, y entre las utilizadas, para su comparación, se deben seleccionar todas las opciones relevantes para el estudio.³⁷⁻⁴¹

Perspectiva del estudio: es el punto de vista seleccionado para la realización de la EES puede ser: el paciente y su familia, el financiador, el asegurador, la institución, sector salud y social (se utiliza cuando son de interés todos los ámbitos sin importar quién paga o asume las consecuencias).³⁷⁻⁴¹

Horizonte temporal: es el periodo de tiempo en el que se desarrollan las acciones evaluadas, en el cual se producen todos los costos de estas y se manifiestan todas las

consecuencias. Es el propio investigador, el que determina la amplitud del horizonte temporal y debe hacerlo en relación con la naturaleza del problema estudiado. La elección de un horizonte temporal extenso, en general superior a un año, se asocia a la determinación de una tasa de descuento.³⁷⁻⁴¹

Medición de los efectos sobre la salud: estos estudios indican también que, para poder determinar el beneficio en los términos de salud, se debe tener en cuenta los costos y beneficios sociales; es decir, todos los efectos derivados del curso de las acciones de una intervención sanitaria.³⁷⁻⁴¹

La tasa de descuento es una medida financiera, que permite trasladar el valor de los costos y beneficios en el tiempo. Explica la dimensión temporal de las preferencias y permite expresar todos los valores futuros en su valor equivalente en el momento actual.³⁷⁻⁴¹

Medición de los efectos sobre los recursos: los costos en salud, son los valores de los recursos usados para producir un servicio. Los mismos deben ser identificados, medidos y valorados. Se recomienda tener en cuenta todos los costos relevantes que varían de una opción a otra y definir si son éstos directos o indirectos.³⁷⁻⁴¹

Presentación de los resultados y la discusión: presentados en forma clara y transparente, para que el estudio pueda reproducirse. Debe explicarse la capacidad de generalización de los resultados a otras situaciones o grupos de pacientes y dejar explícita la relación costo-efecto en función del tipo de evaluación económica realizada. Además, establecer la viabilidad de adoptar la decisión seleccionada en función de las limitaciones financieras, determinar los supuestos, las fortalezas y limitaciones de la evaluación, así como, comentar los resultados y su influencia en el estudio. Las conclusiones para la toma de decisiones deben tener validez interna y externa.⁴⁵

Análisis de sensibilidad: es la técnica de evaluación de la incertidumbre, utilizada para comprobar el grado de estabilidad de los resultados de un análisis y hasta qué punto pueden verse éstos afectados, cuando se modifican, dentro de unos límites razonables, la variable principal o las estimaciones efectuadas.⁴²⁻⁴⁴

Se pueden utilizar dos técnicas para llevar a cabo el análisis de sensibilidad:

- Análisis de sensibilidad cualitativos: se centran en identificar los parámetros de entrada más importantes y evaluar cómo se afectan los resultados del análisis ante cambios en esas variables. Ayudan a reducir la incertidumbre y a optimizar el rendimiento.
- Análisis estadístico de la incertidumbre: cuantifican la incertidumbre mediante técnicas estadísticas, como intervalos de confianza, distribuciones probabilísticas y simulaciones de Monte Carlo. Permiten evaluar la robustez de los resultados y proporcionan una información valiosa para la toma de decisiones.⁴²⁻⁴⁴

1.7.3 Evaluaciones económicas en salud en Cuba

A raíz del desarrollo mundial sobre el tema de la EES, se realizan algunas evaluaciones económicas en la esfera de los medicamentos, entre los que se encuentran: los antirretrovirales de producción nacional para el VIH/Sida;⁴⁶ el anticuerpo monoclonal (nimotuzumab) para el cáncer de cabeza y cuello⁴⁷ y el Heberprot-P, indicado en la úlcera de pie diabético, entre otras investigaciones⁴⁸. En el campo específicos de las vacunas, el estudio de "Costo-efectividad de la inmunización contra *Haemophilus influenzae* tipo b en niños entre 0 y 4 años"⁴⁹; el "Evaluación económica de la inmunización infantil con vacunas en Cuba en 1962–2012"⁵⁰ y el "Costo-efectividad de la introducción de la vacuna antineumocócica conjugada".⁵¹

Por lo tanto, es un reto para la industria biotecnológica cubana desarrollar una cultura económica que permita realizar EES que contribuyan a la toma de decisiones en la práctica clínica y en la política de salud, que abarque la planificación de los gastos de los recursos sanitarios con su óptima asignación, y, además, de contribuir a la selección de aquellas opciones que tengan un mejor impacto económico para el país.⁵¹

CAPÍTULO 2. METODOLOGÍA GENERAL

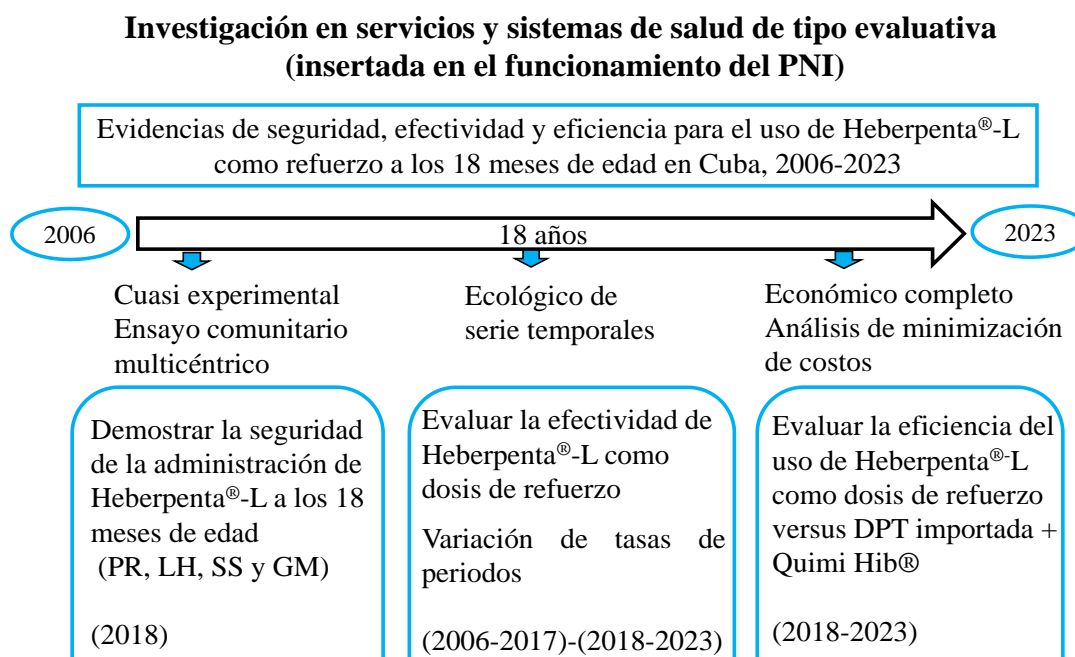
CAPÍTULO 2. METODOLOGÍA GENERAL

2.1 Diseño general de la investigación

Se diseñó una investigación en servicios y sistemas, de tipo evaluativa, insertada en el funcionamiento del PNI de Cuba. El horizonte temporal fue de 18 años (2006-2023). Se conformó el marco de evidencias para la toma de decisión de introducir en el PNI, una dosis de refuerzo de la vacuna Heberpenta[®]-L a los 18 meses de edad. Se combinó: 1) la demostración de la seguridad a través de un estudio cuasi experimental de tipo ensayo comunitario, 2) un estudio ecológico de series cronológicas (difteria, tosferina, tétanos, hepatitis B y enfermedad causadas por *Haemophilus influenzae* tipo b) para evaluar la efectividad y 3) una evaluación económica completa de tipo análisis de minimización de costo para identificar la alternativa más eficiente.

2.2 Organización de la investigación

La siguiente figura muestra el diseño de cada uno de los estudios que le dieron salida a los objetivos y al horizonte temporal.



Organización de la investigación

2.3 Operacionalización de las variables

Variable	Tipo de variable	Categoría de la variable	Definición operacional
Objetivo 1	Seguridad de Heberpenta-L® como dosis de refuerzo a los 18 meses de edad		
Sexo	Cualitativa nominal dicotómica	Masculino Femenino	Según sexo biológico
Edad	Cuantitativa Continua	Númérica	Edad en años cumplidos desde el nacimiento
Antecedentes patológicos personales	Cualitativa nominal dicotómica	Si o No	Según historia clínica y referencia de los padres o tutor
Antecedentes patológicos familiares	Cualitativa nominal dicotómica	Si o No	Según referencia de los padres o tutor
Lotes de la Vacuna Heberpenta®-L	Cuantitativa Continua	Númérica	Según fabricante
EA según gravedad	Cualitativa ordinal politómica	Leve	Reacciones ligeras y benignas consecuencia del proceso de vacunación. Tratadas ambulatoriamente y no dejan secuelas.
		Moderado	Manifestaciones clínicas que aún cuando requirieron hospitalización, no pusieron en riesgo la vida del paciente o cuyas secuelas no afectaron la capacidad funcional del individuo.
		Grave	Pusieron en riesgo la vida, ocasionaron discapacidad, una hospitalización prolongada o la muerte
EA según localización	Cualitativa nominal dicotómica	Sistémicos	Evento adverso que afecta a uno o más sistemas del organismo
		Locales	Eventos que se producen en el sitio de la inyección
EA según frecuencia	Cualitativa nominal dicotómica	Muy común	Evento adverso con una frecuencia (> 10%) por dosis aplicada
		Común	Evento adverso con una frecuencia ($\geq 1\%$ - $\leq 10\%$) por dosis aplicada
		Poco Común	Evento adverso con una frecuencia ($\geq 1\%$ - $< 10\%$) por dosis aplicada
		Raros	Evento adverso con una frecuencia ($\leq 0,01\%$ - $< 0,1\%$) por dosis aplicada
EA según causa	Cualitativa nominal politómica	Relacionado con la vacuna	Eventos relacionados con las propiedades inherentes a la vacuna como respuesta de la persona que la recibió, generalmente se reportan en individuos susceptibles que se les administró la vacuna por primera vez.
		Defecto en la calidad del producto	Durante el proceso de fabricación de las vacunas pueden ocurrir errores que lleven a introducción de riesgos para los receptores
		Errores programáticos	Evento causado por inadecuada manipulación, prescripción o administración de la vacuna y por tanto su naturaleza es prevenible
		Evento por estrés	Evento generado por la ansiedad relacionada con el proceso de vacunación
		Coincidentes	Evento que hubiera ocurrido aún si la persona no hubiese sido vacunada
		Desconocidas	Se desconoce la causa que produce el evento adverso.
EA según organo clase afectado	Cualitativa nominal politómica	Según organo afectado	Evento adverso según la definición de Brighton Collaboration
EA según tiempo de observación	Cuantitativa de intervalo	1h, 24h, 48h, 72h y 7 días	Según el tiempo de observación donde aparezca el EA
Objetivo 2	Efectividad de Heberpenta-L® como dosis de refuerzo de refuerzo a los 18 meses de edad		
Incidencia	Cuantitativa Continua	Númérica	TIA= Total de casos confirmados de una enfermedad/total de población para el periodo de estudio por 10000 habitantes
Mortalidad	Cuantitativa Continua	Númérica	TM= Total de fallecidos por una enfermedad/total de población para el periodo de estudio por 10000 habitantes
Letalidad	Cuantitativa Continua	Númérica	TL= Total de casos confirmados por una enfermedad/total de fallecidos por esa enfermedad para el periodo de estudio por 100
Cobertura de vacunación	Cuantitativa Continua	Númérica	Cobertura vacunación=Total de vacunados con un biológico determinado/universo a vacunar por 100
Objetivo 3	Eficiencia de Heberpenta-L® como dosis de refuerzo de refuerzo a los 18 meses de edad		
Costo total anual por las dosis administradas como refuerzo	Cuantitativa Continua	Númérica	Costo total por las dosis administradas como refuerzo= Costo total anual de las dosis administradas con la alternativa hipotética - Costo total anual de las dosis administradas con la alternativa actual
Costo promedio por niño vacunado con refuerzo a los 18 meses	Cuantitativa Continua	Númérica	Costo promedio anual por niño vacunado con refuerzo a los 18 meses= Costo promedio anual por niño vacunado con la alternativa hipotética - Costo promedio anual por niño vacunado con la alternativa actual
Costo evitado por la utilización de Heberpenta®-L como refuerzo a los 18 meses por seis años en Cuba.	Cuantitativa Continua	Númérica	Costo evitado por la utilización Heberpenta®-L como refuerzo por seis años = Costo total por seis años de utilización de la alternativa hipotética - Costo total por seis años de utilización de la alternativa actual

2.4 Técnicas y procedimientos para la recolección y el análisis de la información

Para dar salida al objetivo 1

Selección del universo y la muestra: se realizó un muestreo probabilístico aleatorio simple por etapas: En la primera etapa de 16 territorios se seleccionaron cuatro (Pinar del Río, Granma, Sancti Spíritus y La Habana). En la segunda etapa de 152 áreas de salud (19 Pinar del Río, 82 de La Habana, 23 de Sancti Spíritus y 28 de Granma) se eligieron nueve áreas de salud.

El número de pacientes que se necesitan necesario para la detección de tres casos de una reacción adversa, que ocurre en 1 de cada 200 personas es de 650 niños, en tanto que, para la detección de tres casos de una reacción (que ocurre 1 de cada 1 000 veces), se necesitan 6 500 niños. Dado que ya se conocía, por la experiencia clínica precedente, los cifras para los eventos muy frecuentes y frecuentes demostrados, tras la administración de Heberpenta[®]-L, se prefirió realizar el cálculo en función de los eventos infrecuentes o poco común, es decir, en aquellos que tuvieron una frecuencia entre 0,1 % y menos del 1 %.⁵²

En el cálculo del tamaño de la muestra se consideró una frecuencia de ocurrencia de eventos poco común conocida de 0.8 % ⁵³ y una frecuencia de ocurrencia de eventos poco común esperada con la dosis de reactivación de 0.5 %. Se utilizó un error tipo I de 0.05 y una potencia del 80 % por el sistema PASS 2023, v23.0.2. ⁵⁴ El tamaño muestral estimado fue de 2 400 niños. Se evaluaron 2 700 teniendo considerando una pérdida del 15 %. Fueron excluidos 234 niños y finalmente quedaron incluidos en el estudio 2 466 niños de las nueve áreas de salud seleccionadas en la tercera etapa del muestreo, a los que les corresponde la reactivación con la vacuna Heberpenta[®]-L a partir de los 18 meses de edad.

Se concibió el seguimiento a través de la enfermera del vacunatorio, la que recogió los datos del niño en el registro de vacunación (Anexo 1). Los niños permanecieron bajo vigilancia durante una hora, como establece el PNI. Los ESAVI se reflejaron en el Modelo 84-30-2 (Encuesta epidemiológica de eventos adversos a la vacunación) del MINSAP (Anexo 2). La vigilancia del niño vacunado continuó durante las primeras 24, 48, 72 horas; y a los siete días, tal como establece el PNI (por la enfermera y el médico de la familia). La información se recogió en la historia clínica. Además, el médico de la familia completó la encuesta epidemiológica de ESAVI del MINSAP y el responsable de vacunación municipal se encargó de completar el registro de seguimiento de los niños vacunados (Anexo 3).

Criterios de inclusión

- ✓ Niños a partir de los 18 meses edad, que les corresponda la reactivación con la vacuna Heberpenta[®]-L, en las áreas de salud seleccionadas.
- ✓ Consentimiento informado de los padres para participar en la investigación.

Criterios de exclusión

- ✓ Hijos de madres positiva al antígeno de superficie del virus de la hepatitis B.
- ✓ Niños que presentaron eventos adversos graves asociados a la administración de una dosis de la vacuna Heberpenta-L[®] en el esquema primario.
- ✓ Niños con una infección aguda en el momento de la vacunación.

Recolección de los datos: se realizó una revisión documental de las fuentes de datos primarios: Modelo 84-30-2 de vigilancia de ESAVI; registro de vacunados (Modelo 18-30) y los registros de seguimiento del vacunado, como fuente secundaria se contó con el estudio de seguridad de Heberpenta[®]-L, basado en la vigilancia activa del esquema primario. ⁴¹ Se utilizó la observación y el seguimiento de los vacunados para detectar la aparición de los ESAVI.

Análisis de los datos: la variable principal fue la seguridad, medida según la frecuencia, gravedad, localización, órgano clase afectado y asociación causal. Se observó la aparición de los ESAVI en la primera hora, a las 24, 48, 72 horas, y a los siete días, luego de administrada la vacuna Heberpenta®-L.

Se construyeron tablas de clasificación cruzada en cada caso, con sus respectivas frecuencias y porcentajes. Además, se realizó la prueba de independencia asociada Ji cuadrado o la prueba exacta de Fisher (dependiendo del cumplimiento del supuesto sobre las frecuencias esperadas. Se calcularon los intervalos de confianza IC (95 %), para la proporción de los individuos con EA, por métodos bayesianos. Se realizó un análisis univariado para estudiar la relación entre las variables de control y la ocurrencia de EA, con su respectiva prueba de Ji cuadrado, para la comparación de proporciones múltiples, se aplicó la prueba de Bonferroni y el procedimiento de Holm. ⁵⁵

En la evaluación del efecto de cada variable de control (variables independientes) con respecto a la ocurrencia de EA (variable dependiente), se ajustó un modelo de regresión logística.

El análisis estadístico se realizó en una PC Intel CORE i7, con el software SPSS para Windows 11 Pro, versión 23H2 y EPIDAT 3.1 ⁵⁶

Para dar salida al objetivo 2

Universo: conformado por todos los casos confirmados y fallecidos por difteria, tosferina, tétanos, hepatitis B y enfermedades causadas por *Haemophilus influenzae* tipo b diagnosticados en Cuba desde el año 1962 hasta 2023.

Recolección de los datos: para estimar las tasas de incidencia, mortalidad y letalidad, se trianguló y complementó la revisión documental de las tarjetas de

Enfermedad Declaración Obligatoria (EDO), historias clínicas, encuestas epidemiológicas, informes de cobertura de vacunación, bases de datos del sistema de vigilancia de EPV y el registro de mortalidad.

Análisis de los datos: la efectividad se midió por el análisis de la variación, en las tendencias de las tasas de incidencia, letalidad y mortalidad de las diferentes enfermedades prevenibles asociadas a la vacuna Heberpenta-L[®]. Se comparó el período previo (2006 - 2017), con el período posterior a la introducción de la dosis de refuerzo (2018 - 2023). Para ellos, se utilizó el método de análisis del cambio relativo, para el estudio de tendencia y las tablas de clasificación cruzada con las frecuencias y los porcentajes. Se realizó la prueba de independencia asociada Ji cuadrado o la prueba exacta de Fisher, en dependencia del supuesto sobre las frecuencias esperadas. Se calcularon los intervalos de confianza IC (95 %) para la proporción de individuos con frecuencias y porcentajes.

El análisis estadístico se realizó en una PC Intel CORE i7, con el software SPSS para Windows 11 Pro, versión 23H2 y EPIDAT 3.1.

Para dar salida al objetivo 3

Tipo de estudio: evaluación económica completa del tipo análisis de minimización de costos con alcance nacional.

Perspectiva del estudio: se realizó desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud, encargado de financiar la adquisición de las vacunas y el resto de los recursos humanos y materiales para el funcionamiento del PNI. ⁽⁵¹⁻⁵⁷⁾

Horizonte temporal: el estudio abarcó seis años (2018 - 2023)

Universo de estudio: incluyó todos los lactantes que arribaron a los 18 meses de edad, entre el 1 de enero del 2018 y el 31 de diciembre del 2023, a los que se les aplicó una dosis de refuerzo para la protección contra la difteria, el tétanos, la

tosferina y las enfermedades causadas por *Haemophilus influenzae* tipo b. Para el costo promedio anual se utilizó el promedio de vacunados del periodo.

Selección y especificación de las alternativas: se comparó la administración de la dosis de refuerzo a los 18 meses de edad de la alternativa hipotética versus la estrategia actual de inmunización, de la forma siguiente:

Alternativa hipotética: vacuna DPT importada + Quimi-Hib[®]

Alternativa actual: vacuna Heberpenta[®]-L

Recolección de los datos: se realizó la revisión documental de las fuentes de datos: fichas de costo de cada recurso, normas de utilización de los insumos y técnicas de administración de vacunas, las facturas y los precios de adquisición de las vacunas por el Fondo Rotatorio de OPS y de las de producción nacional. Se utilizaron los costos unitarios de cada recurso, según lo establecido por el Ministerio de Finanzas y Precios.

Análisis de los datos: La variable principal fue el costo. Se incluyeron los costos directos, sanitarios, tangibles y relevantes para el estudio, que forman parte de los recursos humanos y materiales empleados en el proceso de administración de la dosis de refuerzo a los 18 meses de edad. La técnica empleada fue el micro costeo (De abajo-arriba)⁵⁸ que consta de los siguientes pasos:

- ✓ Identificación: los recursos empleados son los utilizados en el proceso de adquisición, transportación, conservación y administración de vacunas acorde a las normas y procedimientos de técnicas de administración de las vacunas.⁵⁹
- ✓ Asignación de recursos: se tomaron en cuenta todos los recursos humanos y materiales empleados en la administración de una dosis de vacuna a los 18 meses.
- ✓ Medición del tiempo: se estimó el tiempo empleado en el proceso de vacunar a un niño.

- ✓ Cuantificación de los recursos: se contabilizaron las cantidades unitarias de los biológicos, material gastable, medios de capital y los gastos operativos, que contenía las horas del personal de salud dedicadas al proceso de vacunación de la dosis de refuerzo a los 18 meses de edad en cada año, que tiene establecido el PNI, entre los años 2018-2023.

Cada partida incluyó, los aspectos siguientes:

- ✓ Biológicos: todos los costos unitarios relacionados con la adquisición de las vacunas, más el factor de pérdida según presentación, la importación en el caso de la vacuna DPT y el margen comercial de la Empresa Comercializadora y Distribuidora de Medicamentos (EMCOMED).
- ✓ Insumos: jeringuillas (23G x 1" x 1 ml), cajas de seguridad (5 L), frascos de agua destilada (500 ml), jabón para el lavado de manos (75g), servilletas (paquete de 400 U), algodón para las torundas (Libra), papel Kraft (kg) y los modelos estadísticos.
- ✓ Cadena de frío: consta de los medios de capital dentro de ellos, refrigeradores, termos, termómetros de registro continuo para refrigeradores y termómetros para los termos.
- ✓ Gastos operativos: salario por vacunar un niño (horas), consumo anual eléctrico de un refrigerador (kWh), costo de electricidad durante el proceso de esterilización (kWh) y el consumo de agua para el lavado de las manos (L).
- ✓ Valoración de los recursos: se multiplicaron las cantidades anuales de los recursos consumidos desde el 2018 hasta el 2023, tomando como año base los precios unitarios del 2023. De esta forma, quedó inflacionada toda la serie de costos del 2018 al 2022 al año base 2023, ajustando a este año la inflación interanual registrada en el periodo de estudio, que incluyó el incremento en los costos que se

produjo por la implementación de la "Tarea ordenamiento económico del país" 60 a partir del 1 de enero del 2021.

El costo unitario de cada recurso y por cada partida, se expresó en moneda nacional (\$ CUP) según la tasa de cambio oficial que tiene el Banco Nacional de Cuba (BNC), para realizar los análisis en la esfera económica del país (1 \$ USD = \$ 24 peso cubano CUP) ⁶¹ Se aplicó una tasa de descuento del 3 %, tal como se recomienda por la literatura. ⁽⁵²⁻⁵⁸⁾

De esta manera, la valoración económica de los recursos expresados como costos de cada una de las alternativas de refuerzo, se pudieron comparar para poder encontrar las diferencias existentes, en cuanto a los costos unitarios por partidas y al importe total del costo de cada una de las opciones analizadas.

Selección de los indicadores de costo

✓ Costo total anual de las dosis administradas como refuerzo con cada alternativa

- Costo total anual de las dosis administradas como refuerzo con la vacuna DPT importada
- Costo total anual de las dosis administradas como refuerzo con la vacuna Quimi-Hib[®].
- Sumatoria de ambos costos $\Sigma =$ Costo total anual de las dosis administradas como refuerzo con las vacunas: DPT importada + Quimi-Hib[®] (alternativa hipotética)
- Costo total anual de las dosis administradas como refuerzo con la vacuna Heberpenta[®]-L (alternativa actual)

✓ Costo promedio evitado por niño vacunado con una dosis de refuerzo por cada alternativa

- Costo promedio por niño vacunado con las vacunas DPT importada + Quimi-Hib® (alternativa hipotética)
 - Costo promedio por niño vacunado con la vacuna Heberpenta®-L (alternativa actual)
- ✓ **Costo total evitado por la utilización de Heberpenta®-L como refuerzo a los 18 meses de edad del 2018 al 2023 (seis años)**

Se calculó las diferencias de los costos por partidas y los costos totales anuales de cada alternativa, para obtener el costo evitado de la alternativa actual durante el periodo de estudio.

La depreciación de los medios de capital se realizó por el método lineal, aplicando una tasa de descuento del 3% establecida en la "Guía metodológica para la evaluación económica en salud en Cuba".³⁷

Se construyeron tablas mediante Microsoft Excel LTSC Profesional Plus 2021.

Medición de los costos

- ✓ Para estimar la minimización del costo total anual de cada alternativa de refuerzo, se utilizó la siguiente expresión:

$AMC = C 1 - C 2$, donde:

C1: costo total anual de las dosis administradas con la alternativa hipotética

C2: costo total anual de las dosis administradas con la alternativa actual

- ✓ Para estimar la minimización del costo promedio evitado por niño vacunado con cada alternativa de refuerzo, se utilizó la siguiente expresión:

$AMC = Cñ 1 - Cñ 2$, donde:

Cñ1: costo promedio anual por niño vacunado con la alternativa hipotética

Cñ2: costo promedio anual por niño vacunado con la alternativa actual

- ✓ Para estimar el costo total evitado, por la utilización de Heberpenta®-L como refuerzo a los 18 meses de edad, durante seis años (2018 - 2023), se utilizó la siguiente expresión:

$AMC = Ce\ 1 - Ce\ 2$, donde:

Ce1: costo total anual del 2018 al 2023 de la administración de la alternativa hipotética

Ce2: costo total anual del 2018 al 2023 de la administración de la alternativa actual

Para comprobar la robustez de los resultados: se ejecutó un análisis de sensibilidad univariado, con el fin de estimar el efecto que tienen las variaciones en las magnitudes de la variable más relevante, en el resultado final del estudio.⁶² La variable clave incluyó por el importe del costo, en la alternativa de inmunización actual, y se comparó, con el importe del costo de la alternativa hipotética, en los seis años de su implementación.

2.5 Control de los sesgos

- ✓ Para garantizar la validez interna de la investigación, se cumplió con las Buenas Prácticas Clínicas (BPC).⁶³
- ✓ Se revisó el sistema de ingreso de los datos, se compararon las entradas en la base de datos, para minimizar y corregir los errores, y que el procesamiento fuera confiable y se garantizará su calidad.
- ✓ Para el análisis de las series cronológicas se garantizó la aplicación estandarizada de las definiciones de casos para cada enfermedad prevenible por vacuna.
- ✓ El uso de las guías internacionales para el estudio de evaluación económica garantiza la validez externa y su comparación con reportes internacionales.

2.6 Consideraciones éticas del estudio

- ✓ La investigación cumplió los principios éticos para la investigación médica en los seres humanos, establecidos en la Declaración de Helsinki en la 64^a Asamblea General, Brasil, de octubre del año 2013.⁶⁴
- ✓ Se cumplió con el deber médico de velar por el bienestar de cada sujeto y se cumplieron los principios éticos de autonomía, beneficencia, no maleficencia y justicia.
- ✓ La información individual relacionada con los sujetos quedó bajo custodia, que garantizó la absoluta confidencialidad de los datos personales.
- ✓ Los protocolos de investigación de cada uno de los estudios se evaluaron por la Comisión Científica y de Ética del IPK y de las provincias involucradas.
- ✓ Se obtuvo el consentimiento informado de las madres o tutores, para la administración de la vacuna, quienes fueron informados sobre los objetivos, propósitos de la investigación y los resultados esperados. En todos los casos tuvieron la posibilidad de retirarse, en el momento que lo consideraran necesario, sin afectación para recibir atención médica.
- ✓ Se estableció un plan de comunicación de los resultados a través de publicaciones científicas, de acuerdo con lo establecido en las normas éticas para la investigación.

2.7 Presentación de resultados

Los resultados se presentaron en forma de tablas y figuras, acorde a las sugerencias de las normas internacionales, correspondientes a las guías STROBE (2015)⁶⁵ para estudios observacionales, y CHEERS (2022)⁶⁶ de estudios de evaluación económica en salud.

CAPÍTULO 3. RESULTADOS

CAPÍTULO 3. RESULTADOS

3.1 Evaluar la seguridad de la vacuna Heberpenta[®]-L como dosis de refuerzo a los 18 meses de edad como alternativa para sustituir la administración de DTP-VAX[®] y Quimi-Hib[®]

El diagrama de flujo de inclusión de los niños en el estudio se presenta en la Figura 1

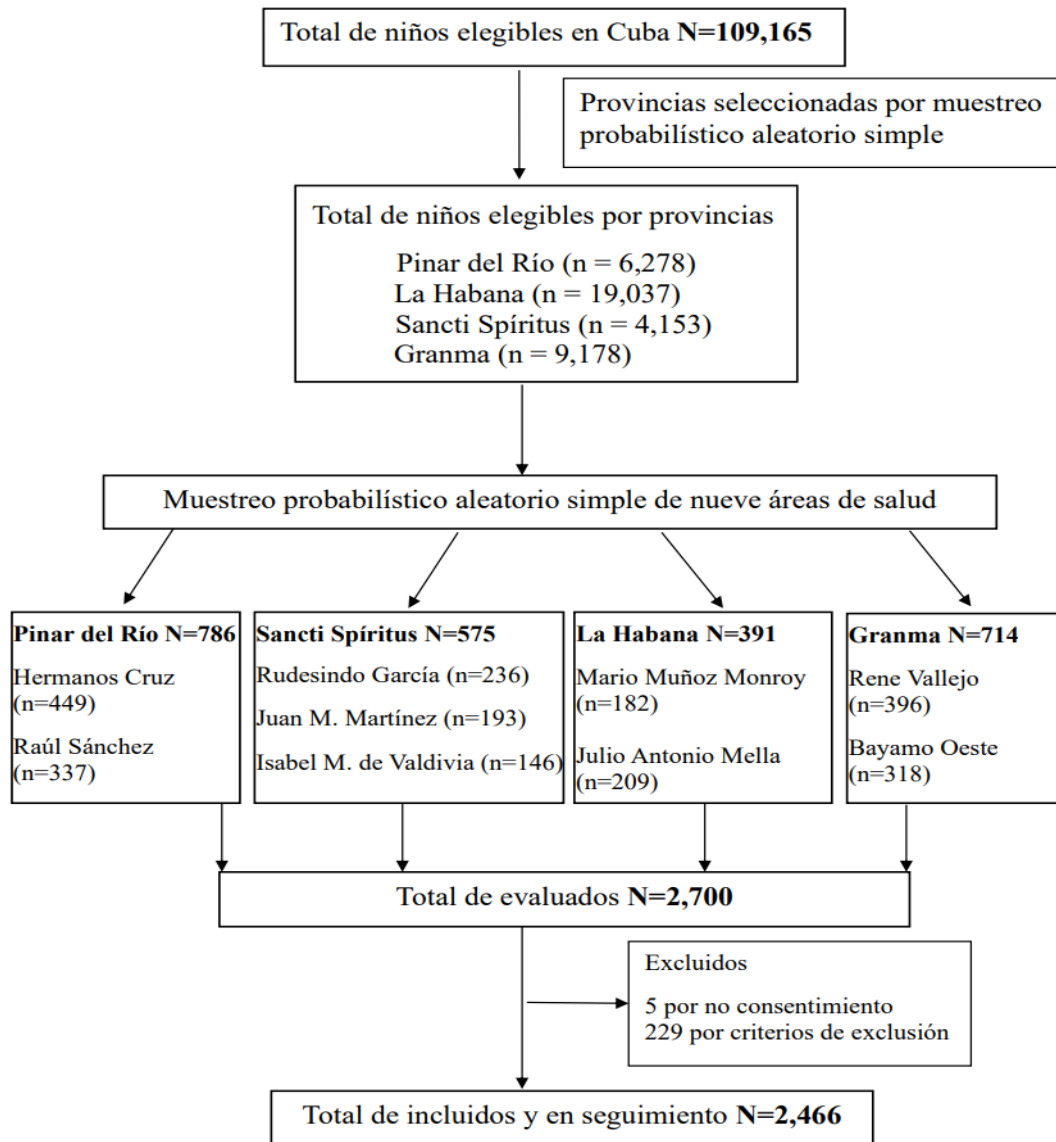


Figura 1. Diagrama de flujo de la inclusión de los niños en el estudio de seguridad de la dosis de refuerzo de Heberpenta[®]-L en las provincias seleccionadas. Cuba, 2018-2019

Las características demográficas de los niños incluidos en el estudio, muestran que el rango de edad fluctuó entre los 18 y los 23 meses con una media de 18,20 DE \pm 0,6 meses y respecto al sexo, hubo un discreto predominio del masculino (52,1 %). En 49 niños (2 %) se constataron antecedentes patológicos personales (APP), entre ellos, predominó la alergia en 44 niños (1,8 %), seguido por el asma en 5 (0,2 %) y solo en 2 (0,1 %), el APP correspondió a convulsiones.

Los antecedentes patológicos familiares (APF), se refirieron por 80 padres (3,2 %); de ellos, el 1,6 % presentaba asma e igual porcentaje de alergia y en cinco padres (0,2 %) el APF correspondió a las convulsiones (Tabla 1).

Tabla 1. Características demográficas, antecedentes patológicos personales y familiares de los niños estudiados en las provincias seleccionadas. Cuba, 2018

Características demográficas		Niños incluidos N= 2 466	
		Frecuencia (n.) No.	Porcentaje (n/N) %
Sexo	Masculino	1 285	52,1
	Femenino	1 181	49,9
Edad	Media \pm DE	18,2 \pm 0,6	
	Mediana \pm RI	18+0	
	(Min; Max)	(18; 20)	
Antecedentes patológicos			
Personales		49	2,0
	Alergia	44	1,8
	Asma	5	0,2
	Convulsiones	2	0,1
Familiares		80	3,2
	Alergia	40	1,6
	Asma	40	1,6
	Convulsiones	5	0,2

Legenda: *En dos niños sus padres refirieron más de un APP.

**Hubo cinco padres que refirieron más de un APF

La comparación de los lotes, en términos de seguridad, se muestra en la tabla 2. El lote que más utilizó fue el 7AA1101/0 (497 dosis aplicadas, 20,2 % del total). Este lote se distribuyó en tres de las cuatro provincias estudiadas (Sancti Spíritus, Granma y Pinar del Río). Por el contrario, en cinco lotes se aplicó la vacuna en un solo sitio: Sancti Spíritus (6AA0604/0, 6AA0606/0, 6AA0704/0), Pinar del Río (6AA0603/0) y en La Habana el 7AA0908/0. Todo ello obedeció al sistema de distribución de EMCOMED, completamente aleatorio. En las dosis aplicadas con lotes 7AA0908/0 y 6AA0603/0, no se detectó ningún evento adverso.

Tabla 2. Notificación de eventos adversos según los lotes de Heberpenta®-L utilizados en las provincias seleccionadas. Cuba, 2018

Lotes de la Vacuna Heberpenta®-L	Niños vacunados	Eventos adversos	
	No/ (%)	No.	Porciento (%)
	(N)	(n)	(n/N)
	2 466 (100)	161	6,5
7AA1101/0	497 (20,2)	42	8,5
8AA0302/0	458 (18,6)	17	3,7
7AA1102/0	412 (16,7)	34	8,3
8AA0303/0	308 (12,5)	10	3,2
7AA1103/0	300 (12,2)	13	4,3
8AA0304/0	178 (7,2)	2	1,1
7AA1104/0	115 (4,7)	14	12,2
7AA0808/0	59 (2,4)	6	10,2
6AA0501/0	29 (1,2)	10	34,5
6AA0704/0	28 (1,1)	3	10,7
6AA0606/0	22 (0,9)	1	4,5
7AA0807/0	19 (0,8)	2	10,5
6AA0705/0	15 (0,6)	6	40,0
7AA0908/0	13 (0,5)	0	0,0
6AA0604/0	7 (0,3)	1	14,3
6AA0603/0	6 (0,2)	0	0,0

La tabla 3 muestra la distribución de los niños con EA según sitio clínico. Hubo un total de 161 niños (6,5 %), que presentaron al menos un EA. La provincia con el mayor número de niños notificados fue Sancti Spíritus 63 (39,1 %), debido a una mayor experticia de los recursos humanos, seguida por Granma (23,6 %) y La Habana (21,1 %). En esta última, el policlínico "Julio Antonio Mella", mostró la mayor tasa (16,1 %). Al realizar la comparación global de proporciones entre las provincias, se detectaron diferencias significativas en el reporte ($p= 0,00$) según la prueba de Bonferroni, para las comparaciones múltiples.

Tabla 3. Distribución de los niños con eventos adversos por sitio clínico en las provincias seleccionadas. Cuba, 2018

Provincias (sitios clínicos) *	Niños con eventos adversos N=161	
	Frecuencia (n) No.	Porcentaje (n/N) %
Sancti Spíritus	63	39,1**
Rudesindo García del Rijo	15	9,3
Juan Manuel Martínez Puentes	24	14,9
Isabel María de Valdivia	24	14,9
Granma	38	23,6**
René Vallejo	21	13,0
Bayamo Oeste	17	10,5
La Habana	34	21,1**
Julio Antonio Mella	26	16,1
Mario Muñoz Monroy	8	5,0
Pinar del Río	26	16,1**
Hermanos Cruz Aboy	12	7,4
Raúl Sánchez García	14	8,7

Leyenda: *Cada uno de los policlínicos se concibió como un sitio clínico para la administración de la vacuna

** $p= 0,00$

Entre los 161 niños con EA el 52,2 % correspondió al sexo masculino, con una media de edad de 18 meses, aproximadamente. El 5,6 % refirió APP y el 3,1 % APF, en ambos predominó la alergia. (tabla 4)

Tabla 4. Características demográficas, antecedentes patológicos personales y familiares de los niños que presentaron eventos adversos en las provincias seleccionadas. Cuba, 2018

Características demográficas		Niños con eventos adversos N=161	
		Frecuencia (n.)	Porcentaje (n/N)
		No.	%
Sexo	Masculino	84	52,2
	Femenino	77	47,8
Edad	Media ± DE	18,2 ± 0,6	
	Mediana ± RI	18+0	
	(Min; Max)	(18; 20)	
Antecedentes patológicos			
Personales		9	5,6
	Alergia	8	4,9
	Asma	1	0,6
	Convulsiones	0	0,0
Familiares		5	3,1
	Alergia	5	3,1
	Asma	0	0,0
	Convulsiones	0	0,0

Entre las 2 466 dosis aplicadas se notificaron 286 EA, para una tasa de 11,6 por cada 100 dosis aplicadas, distribuidos en 13 tipos de eventos (tabla 5). La fiebre fue el EA más notificado, que de manera general representó el 62,2 %, por lo que fue considerado muy común. Dentro de ella, la fiebre entre 37,5 °C hasta 38,9 °C mostró la mayor frecuencia (43,4 %). Le siguieron en orden los EA locales: enrojecimiento en el sitio de la inyección (14,3 %), dolor en el sitio de la inyección (10,8 %), e inflamación (5,9 %).

Predominaron los eventos considerados comunes (frecuentes; con tasas/DA ≥ 1 % y <10 %) siguientes: fiebre entre 37,5 °C y hasta 38,9 °C (5,03 %) y fiebre entre 39 °C y hasta 39,4 °C (1,78 %). Los eventos locales correspondientes al enrojecimiento (1,66 %) y dolor en el sitio de la inyección (1,3 %), también presentaron tasas superiores a uno. Dentro de los eventos poco comunes

prevalecieron: la inflamación en el sitio de inyección (0,69 %) y la febrícula (37 °C - 37,4 °C) con un 0,36 %, seguido del malestar general (0,32 %) y el absceso, la induración y la irritabilidad mostraron un 0,12 %, respectivamente. Dentro de los EA considerados como raros se cuantificaron la fiebre (40 °C), las diarreas y los vómitos con tasas de 0,04 por 100 DA, respectivamente.

Tabla 5. Tasa de eventos adversos por DA según frecuencia en los niños vacunados en las provincias seleccionadas. Cuba, 2018

Evento adverso por tipo	Frecuencia	Distribución proporcional	Tasa de EA/ 100 DA*
	No.	%	%
Común ($\geq 1\%$ - $<10\%$)	240	83,9	9,73
Fiebre (37,5 °C - 38,9°C)	124	43,4	5,03
Fiebre (39 °C - 39,4 °C)	44	15,4	1,78
Enrojecimiento en el sitio de inyección	41	14,3	1,66
Dolor en el sitio de la inyección	31	10,8	1,26
Poco común ($\geq 0,1\%$ - $<1\%$)	43	15,0	1,74
Inflamación en el sitio de inyección	17	5,9	0,69
Febrícula (37 °C - 37,4 °C)	9	3,1	0,36
Malestar general	8	2,8	0,32
Absceso	3	1,0	0,12
Induración en el sitio de inyección	3	1,0	0,12
Irritabilidad	3	1,0	0,12
Raro ($\leq 0,01\%$ - $<0,1\%$)	3	1,0	0,12
Fiebre 40 °C	1	0,3	0,04
Diarreas	1	0,3	0,04
Vómitos	1	0,3	0,04
Total	286	100	11,60

La proporción de EA, según el sistema de órgano-clase afectado ⁶⁷ (tabla 6), mostró un predominio de los trastornos generales (7,66 %) y dentro de ellos se destaca la fiebre (6,85 %). Las reacciones locales, en el sitio de la inyección, ocuparon el segundo lugar, con una tasa de 3,85 % por 100 DA. Tasas muy bajas mostraron los trastornos gastrointestinales (vómitos y diarreas).

Tabla 6. Tasa de eventos adversos por DA según órgano-clase afectado en los niños vacunados en las provincias seleccionadas. Cuba, 2018

EA según órgano-clase afectado	Frecuencia (n)	Tasa de EA/100 DA*
	No.	
Reacciones sistémicas	189	7,66
Fiebre	169	6,85
Febrícula	9	0,36
Malestar general	8	0,32
Irritabilidad	3	0,12
Reacciones locales en el sitio de la inyección	95	3,85
Dolor, enrojecimiento e inflamación	89	3,61
Absceso	3	0,12
Induración	3	0,12
Trastornos gastrointestinales	2	0,08
Vómitos	1	0,04
Diarrea	1	0,04
Total	286	11,60

Leyenda: 2 466 dosis aplicadas (DA)

La distribución de EA según la gravedad clínica (tabla 7), muestra que prevalecieron los eventos leves 83 % (238), sobre los moderados 46 (17 %). Entre los eventos leves y sistémicos presentes en un 51 % (146), predominó la fiebre (37,5 °C - 38,9 °C), seguida de las manifestaciones leves y locales, en un 32 % (92), con predominio del enrojecimiento 14 % (41). Los EA moderados y sistémicos 45 % (16) fueron también más frecuentes que los moderados y locales con solo un 1 % (3). No se presentaron eventos graves.

Tabla 7. Distribución proporcional de los eventos adversos, según su gravedad y localización en las provincias seleccionadas. Cuba, 2018

Eventos adversos (N=286) Localización	Gravedad			
	Leve (n=238; 83 %)		Moderado (n=48; 17 %)	
	No.	%	No.	%
Sistémicos	146	51,0	45	16,0
Febrícula (37 - 37,4 °C)	9	3,0		
Fiebre (37,5 °C - 38,9 °C)	124	43,0		
Fiebre (39 °C - 39,9 °C)			44	15,0
Fiebre 40 °C			1	0,3
Diarreas	1	0,3		
Malestar general	8	3,0		
Irritabilidad	3	1,0		
Vómitos	1	0,3		
Locales	92	32,0	3	1,0
Enrojecimiento	41	14,0		
Dolor	31	11,0		
Inflamación	17	6,0		
Absceso			3	1,0
Induración	3	1,0		

De manera general, tal como se muestra en la tabla 8, según la localización, gravedad y frecuencia, predominaron los EA, sistémicos (66,8 %), leves (83,2 %) y comunes (83,9 %).

Tabla 8. Clasificación global de los eventos adversos presentados en las provincias seleccionadas. Cuba, 2018

Eventos adversos N=286	Frecuencia (n.)	Porcentaje (n/N)
	No.	%
Según su localización		
Eventos sistémicos	191	66,8
Eventos locales	95	33,2
Según su gravedad		
Leves	238	83,2
Moderados	48	16,8
Graves	0	0
Según su frecuencia		
Común	240	83,9
Poco común	43	15,0
Raro	3	1,0

En la tabla 9, se muestra que, el mayor porcentaje de EA (74,5 %; 213) se observó en las primeras 24 horas posteriores al periodo de observación en el vacunatorio (74,5 %), seguido de las 48 horas (19,2 %; 55). A las 72 horas se detectaron 12 eventos (4,2 %), y a los siete días, 1 (0,3 %).

Tabla 9. Distribución proporcional de los eventos adversos según tiempo de aparición en las provincias seleccionadas. Cuba, 2018

Tiempo de aparición	Eventos adversos (N= 286)	
	Frecuencia (n) No.	Porcentaje (n/N) %
1 ^{era} hora	5	1,7
24 horas	213	74,5
48 horas	55	19,2
72 horas	12	4,2
Siete días	1	0,3

Al analizar la causalidad de los EA (tabla 10), se constató que el 98,3 % (281) tuvieron una asociación causal con la vacuna Heberpenta[®]-L. En 3 (1,0 %) fueron errores programáticos (abscesos en el sitio de inyección) como consecuencia de una técnica inadecuada al administrar el inmunobiológico. Hubo 2 (0,7 %) que, a pesar de ser EA esperados (fiebre de 37,5 °C - 38,9 °C y fiebre \geq 40 °C) presentaron síntomas de otras enfermedades, por lo que se clasificaron como coincidentales. Ambos casos pertenecían a la provincia de Sancti Spíritus y fueron diagnosticados con faringoamigdalitis y catarro común.

Tabla 10. Relación de causalidad por tipo de evento en las provincias seleccionadas. Cuba, 2018

Evento adverso según causa N= 286	Frecuencia (n)	Porcentaje (n/N)
	No.	%
Relacionado con la vacuna	281	98,3
Relacionado con la calidad del producto	0	0,0
Errores programáticos	3	1,0
Evento por estrés	0	0,0
Coincidentes	2	0,7
Desconocido	0	0,0

La influencia de las variables de control sobre la ocurrencia de los EA, estimada a partir de un modelo de regresión logística se muestra en la tabla 11. La única variable que mostró una significación estadística, con la aparición de EA fue el APP de alergia Exp (B) 0,262 con un IC 95 % (0,113; 0,607), que no constituyó un factor de riesgo.

Tabla 11. Influencia de las variables de control sobre la ocurrencia de eventos adversos. Resultados de la regresión logística

Variables	B	S.E.	Wald	Sig.	Exp(B)	IC 95% para EXP(B)	
						LI*	LS**
Sexo	-0,028	0,169	0,028	0,867	0,972	0,698	1,353
Edad			0,004	0,998			
APP Alergia	-1,34	0,429	9,764	0,002	0,262	0,113	0,607
Convulsion	18,008	24482,20	0	0,999	66164186	0	.
Asma	-1,511	1,544	0,958	0,328	0,221	0,011	4,547
APF Alergia	-0,623	0,562	1,229	0,268	0,536	0,178	1,614
Convulsion	18,627	17542,59	0	0,999	122931338	0	.
Asma	1,615	1,15	1,973	0,16	5,03	0,528	47,933

Leyenda: *LI: límite inferior

**LS: límite superior

3.2 Efectividad medida por las variaciones en el comportamiento de las series cronológicas de incidencia, mortalidad y letalidad de las enfermedades prevenibles asociadas a una dosis de refuerzo de Heberpenta®-L a los 18 meses de edad.

3.2.1 Difteria

La figura 2, muestra que, en el momento de la introducción de las vacunas DPT y DT en Cuba en el año 1962, para proteger a la población menor de ocho años, se registra un promedio anual de 1 469 casos de difteria, con una tasa de incidencia acumulada (TIA) de 1,3 por 10^5 habitantes. A pesar de ello, se mantuvo un incremento sostenido de su notificación hasta 1970; momento en el que se logra el control de la incidencia y la mortalidad. En 1978, se declara la eliminación de la enfermedad y esta condición se mantiene hasta la actualidad.

En los primeros ocho años, las coberturas de vacunación no exceden el 80 %, pero se incrementan con el tiempo. A partir de 1995 superan el 95 %, con la excepción de los años: 1989, 1995, 2003, 2004 y 2006, asociados con dificultades en la disponibilidad de la vacuna. ⁷ Entre 1962 y 1978 se registran 205 fallecidos, para una tasa de mortalidad de 0,06 por 10^5 habitantes y es de señalar que el último fallecido es también el último caso notificado en el país en 1978. La letalidad entre 1962 y 2005 fue de 4,41 por 100 habitantes.

Posterior a la introducción de Heberpenta®-L como dosis de refuerzo a los 18 meses de edad en el 2018, no se observaron cambios en el comportamiento de las series correspondientes a la incidencia, mortalidad y letalidad.

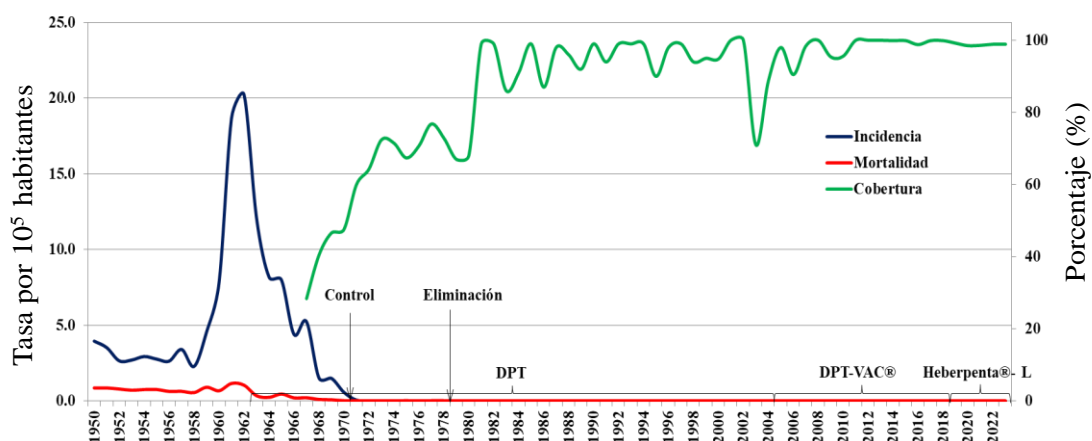


Figura 2. Difteria. Tasa de incidencia, mortalidad y cobertura de vacunación.

Cuba, 1950-2023

La tabla 12 muestra la comparación entre los periodos de las series cronológicas, marcados por el uso de diferentes vacunas en los esquemas primarios (2, 4 y 6 meses) y la reactivación a los 18 meses: 1962 - 2005 (DPT - DPT); 2006 - 2017 (Heberpenta[®]-L - DPT-VAX[®]) y 2018-2023 (Heberpenta[®]-L - Heberpenta[®]-L). La incidencia se redujo en un 100 % entre 2006 - 2017 y se mantiene sin cambios entre 2018 - 2023. De igual forma ocurrió con la mortalidad y la letalidad. Los esquemas de vacunación primaria y de refuerzo (DPT-VAX[®] y Heberpenta[®]-L) mostraron la misma efectividad, al mantener eliminada la enfermedad.

Tabla 12. Difteria. Tasa de incidencia acumulada, mortalidad, letalidad y coberturas de vacunación según los periodos analizados. Cuba 1962 - 2023

Indicadores	Periodos		
	1962 - 2005	2006 - 2017	2018 - 2023
	Esquema primario/ reactivación		
	DPT DPT	Heberpenta [®] -L DPT-VAX [®]	Heberpenta [®] - L Heberpenta [®] -L
Cobertura (%)	82,2	98,2	99,5
Casos confirmados (n)	4 650	0	0
Fallecidos (n)	205	0	0
TIA por 10 ⁵ habitantes*	1,30	0	0
TM por 10 ⁵ habitantes**	0,06	0	0
Tasa de Letalidad (%)	4,41	0	0

Leyenda: *Tasa de incidencia acumulada

**Tasa de mortalidad

3.2.2 Tosferina

La figura 3, muestra como la tosferina (que inició su intervención basada en vacunas en 1962), mantuvo su comportamiento cíclico. Se produjeron picos de incidencia aproximadamente cada cinco años hasta 1990; a pesar del incremento sostenido de las coberturas. Luego de 32 años se logró su eliminación, al reportarse en el año 1994 los dos últimos casos y desde ese momento se considera eliminada como problema de salud. Posterior a la introducción de Heberpenta[®]-L como dosis de refuerzo a los 18 meses de edad, tampoco se observaron cambios en el comportamiento de la incidencia, mortalidad y letalidad.

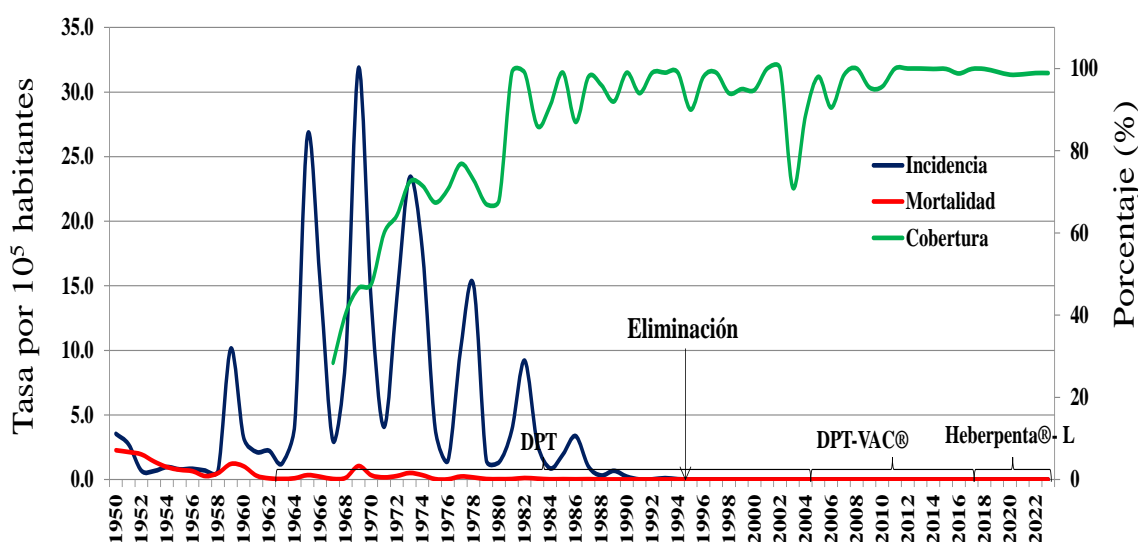


Figura 3. Tosferina. Tasa de incidencia, mortalidad y cobertura de vacunación. Cuba, 1950 - 2023

En la tabla 13 se muestra que, entre 1962 y 1994 se acumularon 19 911 casos confirmados (TIA= 4,51 por 10⁵ habitantes). De manera similar, en los primeros años, las coberturas de vacunación no excedían el 82,2 %. A partir de 1995, superaron el 95 %, excepto en los años: 1989, 1995, 2003, 2004 y 2006, por dificultades en la disponibilidad de la vacuna.⁷

Tabla 13. Tosferina. Tasa de incidencia acumulada, mortalidad, letalidad y coberturas de vacunación según los periodos analizados. Cuba 1962-2023

Indicadores	Periodos		
	1962 - 2005	2006 - 2017	2018 - 2023
	Esquema primario/ reactivación		
	DPT	Heberpenta [®] -L	Heberpenta [®] -L
	DPT	DPT-VAX [®]	Heberpenta [®] -L
Cobertura (%)	82,2	98,2	99,5
Casos confirmados (n)	19 911	0	0
Fallecidos (n)	376	0	0
TIA por 10 ⁵ habitantes*	4,51	0	0
TM por 10 ⁵ habitantes**	0,87	0	0
Tasa de Letalidad (%)	1,9	0	0

Leyenda: *Tasa de incidencia acumulada

**Tasa de mortalidad

En 1987, se notifican las dos últimas defunciones por esta enfermedad, pero se acumulan desde 1962, un total de 376 fallecidos (TM= 0,87 por 10⁵ habitantes). La tasa de letalidad era de 1,9 por 100 habitantes.

En el periodo 2006 - 2017 se constató una reducción del 100 % de la incidencia, la mortalidad y la letalidad, a pesar de los cambios en las vacunas utilizadas. Esto no varió con la introducción de Heberpenta[®]-L como dosis de refuerzo.

3.2.3 Tétanos

La intervención basada en las vacunas contra el tétanos está contenida en la administración de los biológicos DPT, DT y TT, todos iniciados en 1962. Las coberturas se incrementaron a partir de 1966. Las series cronológicas de tétanos (figura 4), muestra como en 25 años, se logra el control de esta enfermedad. En 1987 se lograron tasas inferiores a 0,1 por 100 mil habitantes. Esta condición se mantiene hasta la actualidad, sin constatare cambios en el comportamiento de las series de incidencia, mortalidad y letalidad, tras la administración de Heberpenta[®]-L como dosis de refuerzo.

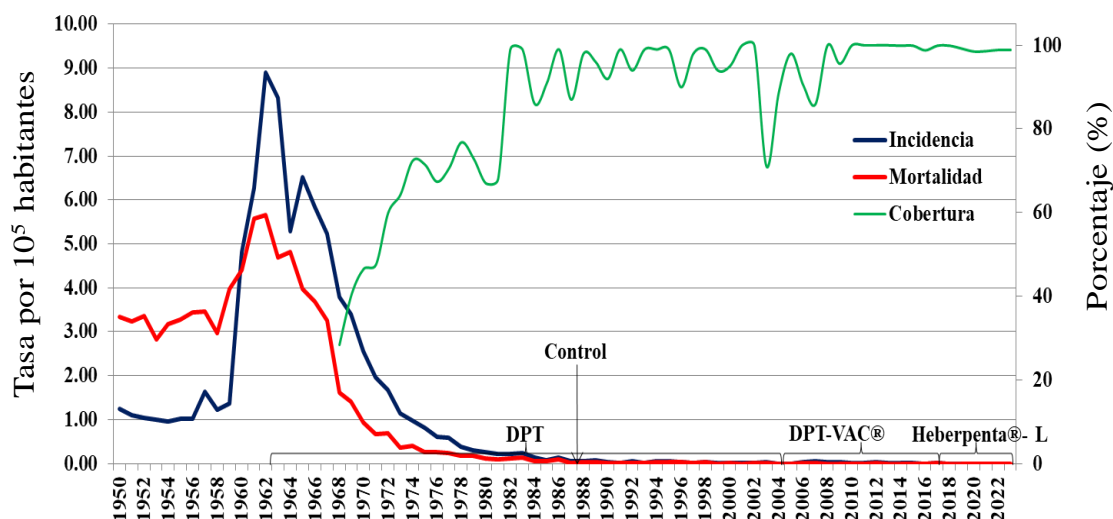


Figura 4. Tétanos. Tasa de incidencia, mortalidad y cobertura de vacunación. Cuba, 1950-2023

Entre 1962 - 2005 se registraron 4 894 casos (tabla 14), para una TIA de 1,13 por 10⁵ habitantes. En el periodo transcurrido entre 2006 - 2017, solo se reportaron 27 casos (TIA=0,02 por 10⁵ habitantes). Los dos últimos casos en el año 2017 y tras la introducción Heberpenta[®]-L a los 18 meses, no hubo más casos.

Tabla 14. Tétanos. Tasa de incidencia acumulada, mortalidad, letalidad y coberturas de vacunación según los periodos analizados. Cuba 1962 - 2023

Indicadores	Periodos		
	1962 - 2005	2006 - 2017	2018 - 2023
	Esquema primario/ reactivación		
	DPT	Heberpenta [®] -L	Heberpenta [®] -L
	DPT	DPT-VAX[®]	Heberpenta[®]-L
Cobertura (%)	82,2	98,2	99,5
Casos confirmados (n)	4 894	27	0
Fallecidos (n)	2 750	7	0
TIA por 10 ⁵ habitantes*	1,13	0,02	0
TM por 10 ⁵ habitantes**	0,63	0,01	0
Tasa de Letalidad (%)	56,2	25,9	0

Leyenda: *Tasa de incidencia acumulada

**Tasa de mortalidad

La mortalidad, entre 1962 - 2005 cuantificó 2 750 defunciones (TM= 0,63 por 10⁵ habitantes). En el periodo 2006 - 2017, hubo siete fallecimientos (TM= 0,01 por 10⁵ habitantes) y para el periodo 2018 - 2023 (posterior a la introducción de Heberpenta[®]-L a los 18 meses), no se notificaron fallecidos, con una reducción de la mortalidad del 100 %. Las defunciones disminuyeron a partir del año 2000, momento en que estuvo disponible la gammaglobulina antitetánica en el país.

La letalidad varió de 56,2 por 100 habitantes durante el periodo (1962 - 2005) a 25,9 por 100 habitantes en (2006 - 2017) y para 2018 - 2023, se redujo al 100 %.

Los esquemas de vacunación de refuerzo (DPT-VAX[®]) durante el periodo 2006 - 2017 y Heberpenta[®]-L (2018 - 2023) mantuvieron la misma efectividad respecto al control del tétanos.

El mayor porcentaje de los casos confirmados de tétanos (89) durante el periodo 2006 - 2017 correspondió al sexo masculino. (tabla 15).

Tabla 15. Tétanos. Distribución porcentual de casos confirmados y fallecidos según sexo, edad, estado de la vacunación y grupos de riesgo. Cuba, 2006-2017

Variables	Distribución de casos			
	Confirmados N= 27		Fallecidos N= 7	
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
	(n)	(n/N)	(n)	(n/N)
No.	%	No.	%	
Sexo				
Femenino	3	11	0	0
Masculino	24	89	7	100
Edad				
0 a 19	7	26	2	29
20 a 59	11	41	2	29
60 y más	9	33	3	43
Estado vacunación				
Completa	9	33	2	29
Incompleta	18	67	5	71
Grupos de riesgo				
Trabajadores agrícolas	6	22	3	43
Retraso mental	2	7	1	14

El mayor rango de edad, correspondió con el grupo entre 20 a 59 años (41 %), seguido por el de 60 y más (33 %). Dentro de los grupos de riesgo los trabajadores agrícolas (22 %), seguido por el retraso mental (7 %). Las defunciones predominaron en el sexo masculino (100 %), entre las personas de 60 años y más. El 67 % de los que enfermaron y el 71 % de los fallecidos tenían esquemas de vacunación incompletos, sobre todo, por ausencia de reactivaciones en la adultez. En el caso de los menores de edad, por no completar las cinco dosis establecidas para lograr inmunidad.

3.2.4 Hepatitis B

En 1989, las tasas incidencia superaban la cifra de 15 por 10⁵ habitantes (figura 5). El pico máximo (20,3 por 10⁵ habitantes), correspondió al año 1992; fecha en que se inició la estrategia de control para esta enfermedad, basada en la administración de la vacuna. El esquema incluyó la inmunización con Heberbiovac HB[®], en las primeras 24 horas de nacido, al mes y a los seis meses (con cobertura universal). Se vacunó también la cohorte de menores de 20 años (que se completó en el año 2000), y los grupos de riesgo.

A partir de 1994 las coberturas de vacunación superaron el 98 %; se logró un descenso sostenido, en el número de casos confirmados, que permitió el control de la enfermedad, en el 2006 (12 años más tarde). La mortalidad y la letalidad tuvieron el mismo comportamiento.

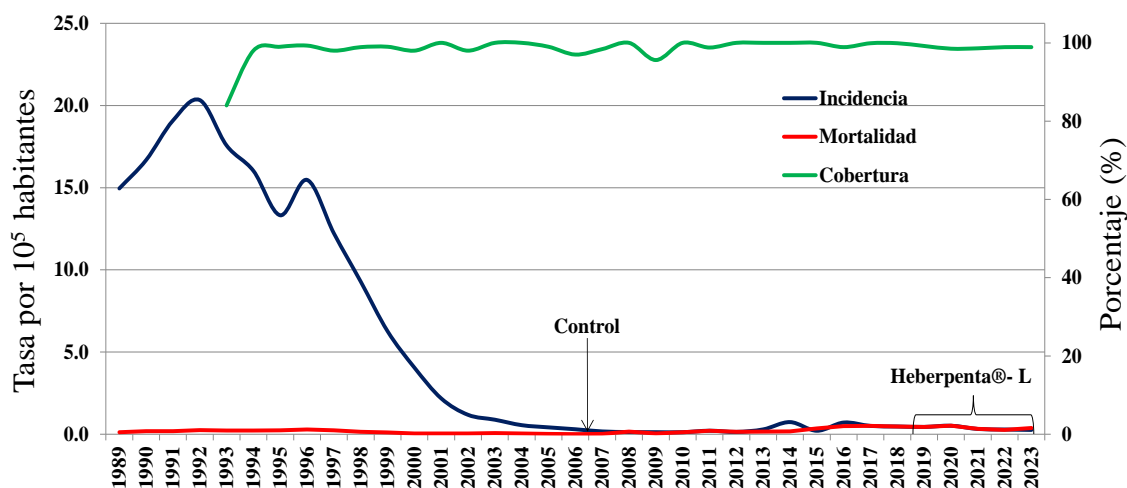


Figura 5. Hepatitis B. Tasa de incidencia, mortalidad y cobertura de vacunación. Cuba, 1989-2023

Entre 2018 y 2023 (tabla 16) se constató una reducción significativa de las tasas, comparada con los periodos anteriores (sin vacunación).

Tabla 16. Hepatitis B. Tasa de incidencia acumulada, mortalidad, letalidad y cobertura de vacunación por periodos. Cuba, 1989-2023

Indicadores	Periodos				Valor p
	1989-1992	1993 - 2005	2006 - 2017	2018 - 2023	
	Esquema primario/refuerzo				
	Sin vacuna	Heberbiovac HB®	Heberpenta®-L	Heberpenta®-L	
Cobertura (%)	0	97,8	98,2	99,5	
Casos (n)	7 575	10 931	317	267	
Fallecidos (n)	79	73	97	12	
TIA por 10 ⁵ habitantes*	72,3	0,7	2,8	2,4	0,04
TM por 10 ⁵ habitantes**	0,8	0,7	0,9	0,1	0,00
Tasa de letalidad (%)	1,0	1,0	30,5	4,5	0,00

Leyenda: * Tasa de incidencia acumulada

**Tasa de mortalidad

El esquema de vacunación contra la hepatitis B, no incluía dosis de refuerzo antes del año 2018; momento cuando se introdujo la vacuna Heberpenta®-L. La cobertura se incrementa de 98,2 % a 99,5 %. Por su parte la TIA, se redujo en un 14 % (2,8 a 2,4 por 10⁵ habitantes), disminución que resultó significativa (p = 0,04). Lo mismo ocurrió con la tasa de mortalidad (p = 0,00), que varió en un 89 % (0,9 a 0,1 por 10⁵ habitantes). La tasa de letalidad disminuyó en un 87 % (31,5 a 4,5 por 100 habitantes), un resultado también significativo (p= 0,00).

En la tabla 17 se muestra la distribución de los casos confirmados de hepatitis B según la edad y el sexo.

Tabla 17. Hepatitis B. Distribución porcentual de los casos confirmados por periodos según la edad y el sexo. Cuba, 2006-2023

Variables	Distribución de casos confirmados			
	Periodos			
	2006 - 2017 (N=317)		2018 - 2023 (N=267)	
	Frecuencia (n)	Porcentaje (n/N)	Frecuencia (n)	Porcentaje (n/N)
No.	%	No.	%	
Sexo				
Femenino	139	44	119	45
Masculino	178	56	148	55
Edad				
0 a 19	6	2	10	4
20 a 59	240	76	206	77
60 y más	71	22	51	19

En ambos periodos se constató un predominio del sexo masculino (superior al 55 %), y del grupo de edad entre los 20 y los 59 años (superior al 76 % del total de enfermos). Todo ello, se relacionó con la exposición al virus en la etapa adulta y no en las edades pediátricas.

3.2.5 Meningitis por *Haemophilus influenzae* tipo b

Las enfermedades causadas por *Haemophilus influenzae* tipo b desde 1994 presentaban una incidencia por encima de 1,0 por 10^5 habitantes en menores de cinco años (figura 6). El pico máximo se constató en 1998 (1,5 por 10^5 habitantes).

En 1999 se inició la vacunación para los niños menores de dos años con la vacuna comercial Vaxem-Hib® de la CHIRON Vaccines. Su aplicación logró un descenso rápido y sostenido de la incidencia, hasta alcanzar el control de las enfermedades provocadas por este agente biológico en el 2003. Ese mismo año, con el registro de la vacuna cubana Quimi-Hib®, se sustituyó la anterior.

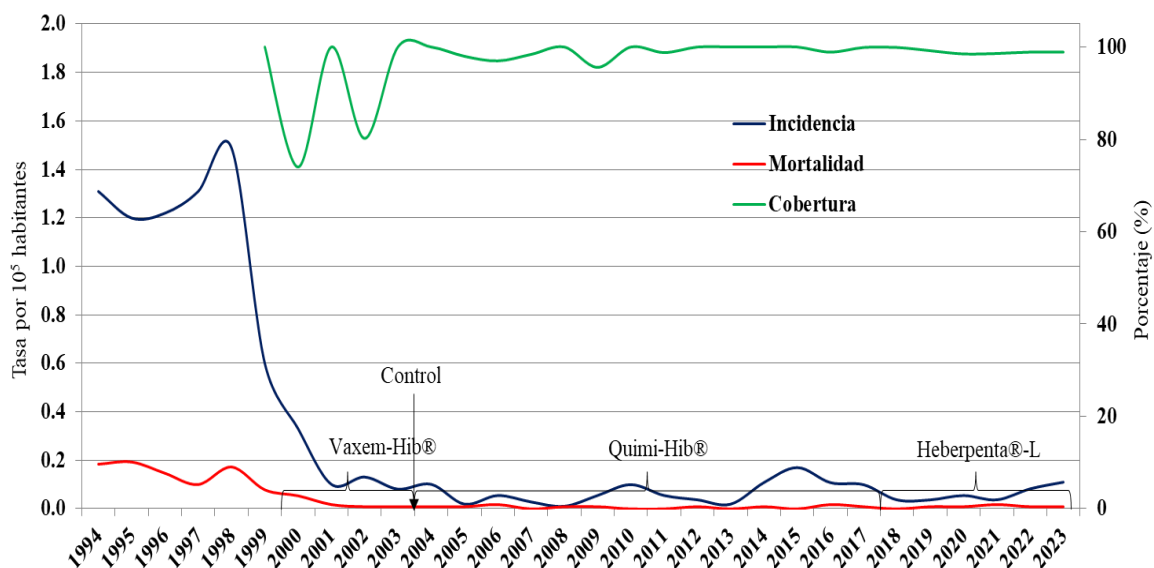


Figura 6. Enfermedades causadas por *Haemophilus influenzae* tipo b. Tasa de incidencia acumulada, mortalidad y letalidad según periodos. Cuba, 1994-2023

En la tabla 18 se muestra la comparación entre los periodos analizados. Se observó una reducción acelerada de las tasas; asociado también al rápido incremento de las coberturas (alcanzó el 99,9 %, para el periodo 2018 - 2023).

La incidencia de periodo se redujo en un 63 % (de 0,8 a 0,3 por 10⁵ habitantes), entre 2006 - 2023 (p = 0,00). Por su parte, la mortalidad disminuyó en un 50 %, (desde 0,08 hasta 0,04 por 10⁵ habitantes); y la letalidad bajó de 14 a 13 por 100 habitantes. Ambos cambios tuvieron importancia significativa para el sistema de salud y la sociedad, aunque no fue así, para la estadística (p = 0,10 y 0,91, respectivamente).

Tabla 18. Enfermedades causadas por *Haemophilus influenzae* tipo b. Tasa de incidencia acumulada, mortalidad, letalidad y cobertura de vacunación. Cuba, 1994-2023

Indicadores	Periodos				Valor p
	1994-1998	1999-2005	2006-2017	2018-2023	
	Esquema primario/ reactivación				
	Sin vacuna	Vaxem-Hib [®]	Heberpenta [®] -L	Heberpenta [®] -L	
Cobertura (%)	0	93,2	98,1	99,9	
Casos confirmados (n)	723	143	93	39	
Fallecidos (n)	87	21	13	5	
TIA por 10 ⁵ habitantes*	6,6	1,3	0,8	0,3	0,00
TM por 10 ⁵ habitantes**	0,79	0,24	0,08	0,04	0,10
Tasa de Letalidad (%)	12	15	14	13	0,91

Leyenda: * Tasa de incidencia acumulada

**Tasa de mortalidad

Al analizar las variables, se pudo observar que no existieron diferencias en cuanto al sexo, en la distribución porcentual de los casos confirmados (tabla 19). En las defunciones, predominó el sexo femenino. En las edades se observó que, en los casos confirmados predominó el grupo de 1 a 2 años, y en los fallecidos, los menores de un año; respecto a las formas clínicas, las meníngeas superaron a las neumonías y en alrededor del 75 % de los casos confirmados y de los fallecidos los esquemas de vacunación estaban incompletos.

Tabla 19. Distribución porcentual de las enfermedades causadas por *Haemophilus influenzae* tipo b. Casos confirmados y fallecidos por periodos según variables. Cuba, 1989-2023

Variables	Distribución de casos según periodos							
	2006 - 2017		2018 - 2023		2006 - 2017		2018 - 2023	
	Confirmados N=93		Confirmados N=39		Fallecidos N=13		Fallecidos N=5	
	(n)	(n/N)	(n)	(n/N)	(n)	(n/N)	(n)	(n/N)
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Femenino	42	45	21	54	7	54	3	60
Masculino	51	55	18	46	6	46	2	40
Edad								
< 12 meses	34	37	9	23	6	46	3	60
1 a 2 años	42	45	22	56	5	38	2	40
> 2 a 5 años	14	15	6	15	2	15	0	0
> 5 a 14 años	3	3	2	5	0	0	0	0
Estado vacunación								
Completa	21	23	10	26	3	23	0	0
Incompleta	72	77	29	74	10	77	5	100
Localización								
Meningitis	83	89	37	95	13	100	5	100
Neumonía	10	11	2	5	0	0	0	0

3.3 Evaluación de la eficiencia al introducir Heberpenta®-L como dosis de refuerzo a los 18 meses desde la perspectiva del Sistema de Salud

3.3.1 Efecto económico del costo total anual de las dosis administradas con cada alternativa de refuerzo

La estimación del costo total anual de la administración de la dosis de refuerzo a los 18 meses de edad con la vacuna DPT importada, se muestra en la tabla 20.

Tabla 20. Costo total anual de la administración de la vacuna DPT importada como refuerzo a los 18 meses de edad según partidas en Cuba. (Alternativa hipotética)

Partidas	Cantidad	Costo Unitario (\$ CUP)	Total (\$ CUP)
Biológicos			6 911 420.88
Vacuna*	118 481	49.20	5 829 284.88
Importación		1 082 136.00	1 082 136.00
Insumos			251 069.66
Jeringuillas (23G x 1" x 1ml)	106 740	0.16	17 078.40
Cajas de seguridad (5 L)	1 067	9.12	9 731.04
Frascos de agua destilada (500 ml)	213	36.52	7 778.76
Jabón para lavado de manos (75g)	4 010	25.00	100 250.00
Servilletas (paquete de 400 U)	801	62.40	49 982.40
Algodón para torundas (Libra)	291	0.66	192.06
Papel Kraft (kg)	2 050	30.14	61 787.00
Modelos 18-30	2 135	2.00	4 270.00
Cadena de frío			105 057.36
Refrigerador E003/082	4	3 200.40	12 801.60
Termo de vacunas E004/050	223	45.36	10 115.28
Termo de vacunas E004/035	18	180.00	3 240.00
Termómetros E006/040	4	457.92	1 831.68
Termómetros E006/046	223	345.60	77 068.80
Gastos operativos			1 031 442.70
Salario por vacunar un niño (horas)	26 685.00	36.30	967 331.25
Consumo anual refrigerador (kWh)	1 241.00	5.00	6 205.00
Consumo anual esterilización (kWh)	11 207.70	5.00	56 038.50
Consumo de agua (L)	1 067.40	1.80	1 867.95
Total			8 298 990.60

Leyenda: * Universo vacunado: 106,740

La tabla 21, muestra el costo anual de la administración de la dosis de refuerzo a los 18 meses de edad con la vacuna Quimi-Hib®. La partida de mayor costo fue la adquisición de la vacuna con un total de \$ 6 900 741.00 CUP, seguida de los gastos operativos \$ 1 093 492.70 CUP, la cadena de frío fue de \$ 931 835.52 CUP y a los

insumos \$ 251 069.66 CUP, le correspondió la menor cuantía, para un costo total anual de \$ 9 177 138.88 CUP.

Tabla 21. Costo anual de la administración de la vacuna Quimi-Hib® como refuerzo a los 18 meses de edad según partidas en Cuba

Partidas	Cantidad	Costo Unitario (\$ CUP)	Total (\$ CUP)
Biológicos			6 900 741.00
Vacuna*	106 740	64.65	6 900 741.00
Insumos			251 069.66
Jeringuillas (23G x 1" x 1ml)	106 740	0.16	17 078.40
Cajas de seguridad (5 L)	1 067	9.12	9 731.04
Frascos de agua destilada (500 ml)	213	36.52	7 778.76
Jabón para lavado de manos (75g)	4 010	25.00	100 250.00
Servilletas (paquete de 400 U)	801	62.40	49 982.40
Algodón para torundas (Libra)	291	0.66	192.06
Papel Kraft (kg)	2 050	30.14	61 787.00
Modelos 18-30	2 135	2.00	4 270.00
Cadena de frío			931 835.52
Refrigerador E003/082	33	3 200.40	105 613.20
Termo de vacunas E004/050	2 001	45.36	90 765.36
Termo de vacunas E004/035	160	180.00	28 800.00
Termómetros E006/040	33	457.90	15 111.36
Termómetros E006/046	2 001	345.60	691 545.60
Gastos operativos			1 093 492.70
Salario por vacunar un niño (horas)	26 685.00	36.25	967 331.25
Consumo anual refrigerador (kWh)	1 241.00	5.00	68 255.00
Consumo anual esterilización (kWh)	11 207.70	5.00	56 038.50
Consumo de agua (L)	1 067.40	1.75	1 867.95
Total			9 177 138.88

Leyenda: * Universo vacunado: 106,740

Al realizar la sumatoria de las dos vacunas que conformaron el esquema de refuerzo de la alternativa hipotética (tabla 22), se observó que la partida de mayor costo fue la adquisición de los biológicos, con un monto de \$ 13 812 161.88 CUP; seguida de los gastos operativos (\$ 2 124 935.40 CUP), la cadena de frío (\$ 1 036 892.88 CUP) a predominio de la vacuna Quimi-Hib® (al ser bulbos monodosis); y los insumos la de menor cuantía (\$ 502 139.32 CUP). El costo total anual de la vacunación simultánea del esquema de refuerzo a los 18 meses de edad con una vacuna DPT importada + Quimi-Hib® fue de \$ 17 476 129.48 CUP.

Tabla 22. Costo anual de la aplicación de la vacuna DPT importada y Quimi-Hib® (Alternativa hipotética) como refuerzo según partidas en Cuba

Partidas	DPT importada	Quimi-Hib®	Total
Biológicos	6 911 420.88	6 900 741.00	13 812 161.88
Insumos	251 069.66	251 069.66	502 139.32
Cadena de frío	105 057.36	931 835.52	1 036 892.88
Gastos operativos	1 031 442.70	1 093 492.70	2 124 935.40
Total	8 298 990.60	9 177 138.88	17 476 129.48

El costo total anual de la administración de la vacuna Heberpenta®-L como refuerzo a los 18 meses de edad (tabla 23), señala que, la partida de mayor costo fue el biológico, con un total de \$10 939 782.60 CUP; seguida de los gastos operativos \$ 1 093 492.70 CUP, la cadena de frío con \$ 931 835.52 CUP, y la menor cuantía correspondió a los insumos \$ 251 041.58 CUP, para un costo total anual de \$ 13 216 180.48 CUP.

Tabla 23. Costo anual de la administración de la vacuna Heberpenta®-L como refuerzo a los 18 meses según partidas (Alternativa actual) en Cuba

Partidas	Cantidad	Costo Unitario (\$CUP)	Total (\$CUP)
Biológicos			10 939 782.60
Vacuna*	106 740	102.49	10 939 782.60
Insumos			251 041.58
Jeringuillas (23G x 1" x 1ml)	106 740	0.16	17 078.40
Cajas de seguridad (5 L)	1 067	9.12	9 731.04
Frascos de agua destilada (500 ml)	213	36.52	7 778.76
Jabón para lavado de manos (75g)	4 010	25.00	100 250.00
Servilletas (paquete de 400 U)	801	62.40	49 982.40
Algodón para torundas (Libra)	291	0.66	192.06
Papel Kraft (kg)	2 050	30.14	61 787.00
Modelos 18-30	2 135	2.00	4 270.00
Cadena de frío			931 835.52
Refrigerador E003/082	33	3 200.40	105 613.20
Termo de vacunas E004/050	2 001	45.36	90 765.36
Termo de vacunas E004/035	160	180.00	28 800.00
Termómetros E006/040	33	457.90	15 111.36
Termómetros E006/046	2 001	345.60	691 545.60
Gastos operativos			1 093 492.70
Salario por vacunar un niño (horas)	26 685.00	36.25	967 331.25
Consumo anual refrigerador (kWh)	13 651.00	5.00	68 255.00
Consumo anual esterilización (kWh)	11 207.70	5.00	56 038.50
Consumo de agua (L)	1 067.40	1.75	1 867.95
Total			13 216 180.48

Leyenda: * Universo vacunado: 106,740

Al establecer las diferencias entre los costos totales anuales y por partidas de ambas alternativas, correspondientes a la dosis de refuerzo en Cuba (tabla 24), se aprecia que la administración del esquema de la alternativa hipotética tiene un costo total anual de \$ 17 476 129.48 CUP. Esto representó un incremento de \$ 4 259 949.00 CUP en comparación con el esquema de Heberpenta®-L. De igual forma todas las

partidas del esquema hipotético, tienen un costo mayor que el actual, con un aumento de \$ 2 872 379.28 CUP, para la adquisición de biológicos, de \$ 1 031 442.70 CUP, para los gastos operativos; de \$ 251 069.66 CUP, para los insumos y de \$ 105 057.36 CUP, para la cadena de frío. En general, la administración de Heberpenta®-L fue la alternativa menos costosa, por costo total y por partidas.

Tabla 24. Costo total anual desglosado por partidas, según las alternativas (Hipotética y actual) de los esquemas de refuerzo a los 18 meses en Cuba

Partidas de costos por alternativa	Costo de cada alternativa (\$ CUP)	Diferencia (\$ CUP)
Biológicos		
DPT importada + Quimi-Hib®*	13 812 161.88	2 872 379.28
Heberpenta®-L**	10 939 782.60	
Insumos		
DPT importada + Quimi-Hib®	502 139.32	251 069.66
Heberpenta®-L	251 069.66	
Cadena de frío		
DPT importada + Quimi-Hib®	1 036 892.88	105 057.36
Heberpenta®-L	931 835.52	
Gastos operativos		
DPT importada + Quimi-Hib®	2 124 935.40	1 031 442.70
Heberpenta®-L	1 093 492.70	
Costo total por alternativa		
DPT importada + Quimi-Hib®	17 476 129.48	4 259 949.00
Heberpenta®-L	13 216 180.48	

Leyenda: *Alternativa hipotética

**Alternativa actual

3.3.2 Efecto económico del costo promedio evitado por niño vacunado con cada alternativa de refuerzo a los 18 meses de edad en Cuba

La tabla 25 ilustra la comparación de las dos alternativas de esquema de refuerzo a los 18 meses de edad (hipotética y actual), con un análisis por dosis administrada por cada niño vacunado. Se observa que, el esquema de la vacuna DPT importada + Quimi-Hib® tuvo un costo promedio anual de \$ 163.73 CUP, lo que representa un

incremento de \$ 39.91 CUP, por niño vacunado por encima de Heberpenta[®]-L, con un costo de \$ 123.82 CUP y de manera fue la alternativa menos costosa.

Tabla 25. Costo promedio anual evitado por niño vacunado, desglosados por partidas según alternativas (Hipotética vs actual)

Partidas de costo por alternativas	Costo de cada alternativa (\$CUP)	Diferencia (\$CUP)
Biológicos		
DPT importada + Quimi-Hib [®] *	129.40	26.91
Heberpenta [®] -L**	102.49	
Insumos		
DPT importada + Quimi-Hib [®]	4.70	2.35
Heberpenta [®] -L	2.35	
Cadena de frío		
DPT importada + Quimi-Hib [®]	9.71	0.98
Heberpenta [®] -L	8.73	
Gastos operativos		
DPT importada + Quimi-Hib [®]	19.91	9.66
Heberpenta [®] -L	10.24	
Costo total por alternativa		
DPT importada + Quimi-Hib [®]	163.73	39.91
Heberpenta [®] -L	123.82	

Leyenda: *Alternativa hipotética

**Alternativa actual

3.3.3 Efecto económico del costo evitado por la utilización de Heberpenta[®]-L como dosis de refuerzo a los 18 meses de edad durante seis años en Cuba (2018-2023)

Como se aprecia en la tabla 26, de haber utilizado una vacuna DPT de importación + Quimi-Hib[®], el costo de administración de este esquema pudo ascender a \$ 104 984 915.77 CUP; a diferencia de los \$ 79 336 926.50 CUP utilizados con la administración de la vacuna cubana Heberpenta[®]-L en el mismo periodo y para igual universo vacunado, por lo que esta alternativa le evitó al sistema de salud un

desembolso de \$ 25 647 989.27 CUP, por lo que, sin lugar a dudas, la utilización de Heberpenta®-L es la alternativa menos costosa y por tanto la más eficiente.

Tabla 26. Costo total evitado por la utilización de Heberpenta®-L como dosis de refuerzo a los 18 meses por seis años. Cuba 2018-2023.

Años	Universo vacunado	DPT importada + Quimi-Hib®	Heberpenta®-L	Diferencia de los costos
2018	116 333	19 047 005.31	14 410 941.28	4 636 064.03
2019	114 836	18 875 222.63	14 270 250.98	4 604 971.65
2020	109 717	17 931 249.23	13 604 855.39	4 326 393.84
2021	105 055	17 145 913.01	12 979 502.11	4 166 410.91
2022	99 096	16 231 212.06	12 241 492.56	3 989 719.50
2023	95 402	15 754 313.54	11 829 884.18	3 924 429.36
Total	640 439	104 984 915.77	79 336 926.50	25 647 989.27

El análisis de sensibilidad (tabla 27) demostró que el resultado es robusto, al realizar variaciones a los costos de la alternativa actual en un intervalo de hasta un 10 % por encima del valor alcanzado en el estudio, las magnitudes de esta variable se mantienen siempre más favorables que los posibles importes del costo a obtener con el empleo de la alternativa hipotética. En todos los casos, la alternativa actual es la menos costosa, y por lo tanto la más eficiente.

Tabla 27. Análisis de sensibilidad para la variable clave (costo) alternativas de refuerzo a los 18 meses. Cuba 2018-2023.

Parámetros	Rango de variación de los valores para la variable costos alternativa actual					
	Valor del estudio	2%	4%	6%	8%	10%
Costo total por seis años alternativa actual	79 336 926.50	80 923 665.03	82 510 403.56	85 683 880.62	87 270 619.15	88 857 357.68
Costo total por seis años alternativa hipotética	104 984 915.77	108 224 133.49	108 224 133.49	108 224 133.49	108 224 133.49	108 224 133.49
Diferencia favorable actual vs. hipotética	25 647 989.27	27 300 468.46	25 713 7299.93	22 540 252.87	20 953 514.34	19 366 775.81

CAPÍTULO 4. DISCUSIÓN GENERAL

CAPÍTULO 4. DISCUSIÓN GENERAL

La introducción de la vacuna Heberpenta[®]-L a los 18 meses de edad resultó una alternativa segura, al no constatarse un incremento en la notificación de los EA cuando se comparó con los descritos para el esquema primario.³⁰ La efectividad se demostró a partir de no detección de cambios en las tasas correspondientes a la incidencia, mortalidad y letalidad, en las series cronológicas de las enfermedades prevenibles por esta vacuna. La decisión resultó una alternativa eficiente desde la perspectiva del sector salud, comparada con la administración simultánea de la DPT importada + Quimi-Hib[®]; lo que representó un costo evitado considerable al país por dosis administradas.

La principal limitación de la investigación radicó en el tipo de información utilizada, proveniente de la vigilancia tradicional. Sin embargo, el PNI de Cuba se organiza con rigurosidad desde el Nivel Central de Dirección del MINSAP, con estructuras intermedias que gerencian y organizan el sistema en los niveles provinciales, municipales y las áreas de salud. Se entrecruzan los datos provenientes de la vigilancia activa y pasiva, para la seguridad y se mantiene el monitoreo por semanas estadísticas, del comportamiento de la incidencia, mortalidad y letalidad de las enfermedades prevenibles por vacunas. A ello se le adicionan las notificaciones del sistema de vigilancia de ESAVI con sede en el IPK,²² el EDO⁶⁸ y los sistemas de información directa (SID)⁶⁹ para eventos de especial interés, que garantizan la oportunidad y la inmediatez en la respuesta. La triangulación de las fuentes y técnicas para la recogida de la información constituyó sin dudas, una fortaleza de este estudio. La evaluación de la seguridad se diseñó en las condiciones de práctica habitual del PNI.

El análisis de la eficiencia se realizó en el marco riguroso y estandarizado de los análisis de minimización de costos que garantizan las comparaciones internacionales.⁷⁰⁻⁷¹⁻⁷² A pesar, que un estudio de costo efectividad hubiera resultado deseado, para la decisión de introducción de nuevas vacunas, bajo la premisa de contar con la disposición de los datos de equivalencia en la efectividad de los esquemas de refuerzo, este estudio demostró la eficiencia en la alternativa seleccionada, además de la contribución para la organización de los presupuestos y recursos del sistema de salud.

La introducción de nuevas vacunas, o la modificación de los esquemas de inmunización existentes representan un reto para los tomadores de decisiones. Por un lado, los avances tecnológicos ponen en el mercado nuevos biológicos soportados en ensayos clínicos de seguridad, inmunogenicidad y eficacia, desarrollados en condiciones controladas; y por el otro, los sistemas de salud deben corroborar su funcionamiento en condiciones de la práctica habitual de los programas. Así concebido, queda entonces un desafío mayor, la demostración de ser una alternativa prioritaria, efectiva y eficiente, en términos de sostenibilidad.⁴

Aunque las vacunas combinadas se utilizan en todo el mundo, aún no está bien establecido, si alguna es superior a la administración de cada vacuna por separado.⁷³⁻⁷⁴⁻⁷⁵⁻⁷⁶ Una revisión sistemática realizada en el año 2022, mediante un metaanálisis⁷⁷ (que incluye 25 artículos desarrollados en diferentes países) con el objetivo de resumir la evidencia disponible sobre la efectividad y la seguridad de las vacunas combinadas en los niños, demuestra que las vacunas DPaT-IPV-Hib y DPaT-Hib-HBV son seguras, bien toleradas y brindan alternativas inmunogénicas a las vacunas que administran separadas en niños.

La reactogenicidad asociada a la administración de vacunas combinadas que contienen el antígeno de *Bordetella pertussis* celular está muy bien documentada en la bibliografía internacional;⁷⁸⁻⁷⁹⁻⁸⁰ pero en la relación riesgo/beneficio de padecer la enfermedad, la balanza se inclina a favor de la vacunación. Muestra un comportamiento diferente, el cuadro sobre los eventos adversos de las vacunas monovalentes contra la hepatitis B y *Haemophilus influenzae* tipo b, que son poco reactogénicas, al compararlas con las vacunas combinadas contra la difteria, el tétanos y la tosferina.⁸¹

Este aspecto, se corroboró en el estudio de seguridad con vigilancia activa que se incluyó en este documento de tesis, correspondiente al año 2018, en cuatro provincias seleccionadas de Cuba. Después de seis años de aplicación continua como dosis de refuerzo en el Programa de Inmunización con alcance nacional, su seguridad puede asegurarse, solo al observar los siguientes porcentajes²²: fiebre (9 %), dolor en el sitio de la inyección (5 %), irritabilidad (0,2 %), diarreas (0,05 %) y vómitos (0,04 %) todos consistentes con lo encontrado. No se presentaron eventos graves, a pesar del incremento en el número de dosis aplicadas en condiciones de "mundo real".

Estudios nacionales⁸²⁻⁸³⁻⁸⁴⁻⁸⁵ e internacionales⁸⁶⁻⁸⁷⁻⁸⁸⁻⁸⁹⁻⁹¹⁻⁹² avalan la seguridad de diferentes vacunas pentavalentes, todos coinciden en que la fiebre supera el 10 % de los EA presentados, por lo que se considera un evento muy común según la frecuencia de aparición, en este estudio fue del 62,2 %. Esta aparece, como parte de la respuesta inmunitaria normal cuando se realiza la vacunación, en general, se presenta como un evento leve, no produce ninguna consecuencia a largo plazo y la recuperación no exige tratamiento en la mayoría de los vacunados.

Las reacciones locales siguen a la fiebre en orden de frecuencia: dolor (4,4 %), inflamación (6,4 %) y enrojecimiento (3,1 %), que desaparecen alrededor de las 48 horas. Se notifican hasta en un 50 % de los casos que reciben vacunas a base de antígenos D, T y P; hasta en un 15 % de los que reciben el antígeno Hib y en el 5 % de los niños vacunados con el antígeno HBsAg.⁸¹

Es de señalar, que la vacuna Heberpenta[®]-L contiene dos adyuvantes: (gel de hidróxido de aluminio (0,25 mg) y gel de fosfato de aluminio (0,05 mg) ambos con la finalidad de contribuir a generar una fuerte respuesta inmunológica.⁹³ Los productos biológicos que contienen hidróxido de aluminio en su formulación, se asocian más a la aparición del eritema y la induración que las vacunas sin adyuvante. Se considera que la inflamación se debe al escape del adyuvante a través de la ruta de inyección hacia el espacio subcutáneo,⁹⁴ pero esto constituye, en todo caso, un error programático.²² En esta investigación, se encontraron tres abscesos asociados a una inadecuada técnica de administración del biológico (0,12 %).

Por otra parte, los eventos sistémicos como el malestar general (0,3 %), la irritabilidad (0,1 %), el vómito y las diarreas (0,4 %), respectivamente, se registraron en una proporción menor del 1 %, por lo que se clasifican como infrecuentes o raros.

De manera general, los hallazgos de la investigación presentada con la casuística cubana, no difieren de los compilados con los de la medicina basada en la evidencia de nivel cero.⁷⁷

El mayor porcentaje de los EA presentados tras la administración de Heberpenta[®]-L como dosis de refuerzo (83 %) fueron leves y ocurrieron en las primeras 24 horas. No hubo eventos graves. Esto no resulta diferente a lo ya señalado, para el esquema de primo-vacunación en el lactante, donde el (80 %) de los eventos ocurren en las primeras 24 horas y se clasifican como leves.³⁰

Demostrar la seguridad es solo el primer paso, no sólo en los ensayos controlados sino como parte también de las estrategias de farmacovigilancia, pero para soportar la toma de decisiones, la demostración de la efectividad resulta el más importante y difícil camino.

¿Cómo explorar la efectividad? o mejor dicho, la no reducción del beneficio sobre la salud y el impacto en un programa como el cubano, con un alcance universal y altas tasas de cobertura de los esquemas de vacunación. ¿Como documentar que los cambios atribuibles a la restricción económica y financiera, o la no disponibilidad de vacunas de producción nacional, fue una decisión acertada? y que, además, no representó un retroceso en las ya alcanzadas metas de reducción, eliminación, o sostenibilidad en las tendencias decrecientes de las enfermedades prevenibles por vacunas.

Contar con los datos históricos, gestionados y avalados por la vigilancia epidemiológica y clínica de estas enfermedades, si bien ya se comentó que pudiera ser una debilidad del estudio, constituyó a juicio de esta autora, la mayor fortaleza de esta investigación. El periodo post-introducción se comparó con etapas previas: sin vacunar o con la administración simultánea (contenida en el esquema de refuerzo anterior), analizando además las coberturas de vacunación anuales en el país.

La pandemia de la COVID-19 provoca un retroceso de más de 20 años en las coberturas de vacunación en el mundo ⁹; por lo que se señala, en el año 2022, para la vacuna trazadora (DPT3), que la cobertura de vacunación se encontraba al 84 % (110 millones de niños vacunados en el mundo) y 130 952 380 con esquemas incompletos. En la región de las Américas el 85 % (12,4 millones de niños), entre ellos 13 países y territorios alcanzan el 95 % y 14 países y territorios no logran el 80 % en todos sus municipios. Se calcula que cerca de 1,2 millones de niños menores

de un año no reciben su primera dosis de DPT (niños cero dosis), y casi 2 millones de niños no reciben la tercera dosis de DPT, cifra que ronda los 4 millones, cuando se trata de la dosis de refuerzo.⁹

El descenso drástico en las coberturas de vacunación a escala mundial y regional provoca la reemergencia de enfermedades eliminadas o controladas y dentro de ellas están: el sarampión, la difteria, la tosferina, el tétanos, por solo mencionar algunas.³

En el año 2022, la región de las Américas, notifica casos de difteria, en Brasil (2) y Haití (32), con la inclusión de seis defunciones confirmadas. La tosferina acumula 20 496 confirmados en 19 países y territorios:³ Las enfermedades causadas por el *Haemophilus influenzae* tipo b, se estiman en 934 mil casos de neumonía en los niños de 1-59 meses de edad y 40 mil casos de meningitis, con 22,6 mil y 7,3 mil muertes y una letalidad del 2 % y 30 %, respectivamente. El tétanos cuantifica 4 861 confirmados sobre todo en África; la enfermedad persiste en las áreas con sistemas de atención médica deficientes y un acceso limitado a los servicios de salud. No obstante, el tétanos constituye una amenaza para las personas que no tienen un esquema primario completo con reactivación cada 10 años. La prevención y la responsabilidad individual son fundamentales para combatir esta enfermedad potencialmente mortal. En el caso de la hepatitis B, se registran 10 mil nuevas infecciones y 3 mil personas fallecen debido a esta enfermedad.³

A diferencia, y aún bajo el influjo de la mayor crisis sanitaria mundial de los últimos 100 años, Cuba es uno de los pocos países del mundo y de la región que mantiene las coberturas de vacunación para todos los biológicos, superiores al 95 %, durante los años pandémicos y post-pandémicos. Para ello, el PNI traza estrategias diferenciadas que le permiten cumplir este objetivo.⁶ por lo que, no se modificó el impacto

alcanzado para las EPV. Es por esto, que con independencia de los esquemas de vacunación utilizados como dosis de refuerzo DTP-VAX[®] y Quimi-Hib[®] o Heberpenta-L[®] no se observan cambios en las tasas de incidencia, mortalidad y letalidad; se mantiene la condición de eliminada para la difteria (1978) y la tosferina (1994) y la condición de controladas, con tasas de incidencia de 0,1 por 10⁵ habitantes o inferiores para el tétanos (1987), las enfermedades causadas por *Haemophilus influenzae* tipo b y la hepatitis B, en el 2003. Vale la pena señalar que, del total de casos confirmados para estas enfermedades, entre el 67 y el 77 %, guardan relación con los esquemas primarios de vacunación incompletos o la ausencia de reactivación, sobre todo, en la vida adulta, lo que no difiere de lo notificado en la literatura internacional.⁹⁵⁻⁹⁶⁻⁹⁷

No cabe dudas, y así lo señalan durante años y hasta por siglos, que las vacunas no solo son la alternativa más efectiva, sino también la más eficiente para controlar a las enfermedades infectocontagiosas inmunoprevenibles.⁹⁸ En esta dirección, la "Guía de evaluación económica en salud"³⁷ constituye un instrumento de trabajo útil, para lograr un aprovechamiento óptimo de los recursos destinados a los servicios de salud.

En el contexto mundial de las industrias farmacéuticas y de los sistemas de salud, aún existen limitaciones, en el orden práctico-metodológico, para la introducción y generalización del uso de la evaluación económica en la toma de decisiones y de manera especial, respecto a las vacunas.⁹⁹ Más del 90 % de estos estudios, se realizan en países de ingresos altos y medios, mientras que solo el 9 % en países de ingresos bajos. En los países desarrollados, se establecen grupos u organizaciones que puedan preparar estudios destinados a evaluar sus productos desde el punto de vista económico-social. Los estudios farmacoeconómicos incorporan los mecanismos de evaluación de los medicamentos, mediante los cuales se comparan productos

farmacéuticos diferentes y se valora la sustitución terapéutica entre los similares. Muy diferente es el panorama para los países subdesarrollados, que se utilizan como sitios de estudio por las grandes transnacionales y poco queda en términos de formación de capacidades.¹⁰⁰

Una de las razones por las que la mayoría de las investigaciones se realizan en los países de ingresos altos y medios, puede ser que es menos probable que la introducción de nuevas vacunas en estas naciones esté subsidiada. Sus gobiernos están más interesados en la asequibilidad y rentabilidad de las mismas, que aquellos de bajos ingresos, que pueden recibir financiación de organizaciones como Alianza Global para las Vacunas y la Inmunización (GAVI). Otra razón, puede ser que en esas naciones, existen menos economistas de la salud o un personal menos capacitado en este tema. Sin embargo, hay que fomentar más estudios en los países de bajos ingresos, para ayudar a los responsables de la formulación de políticas, a evaluar los beneficios y la asequibilidad de la introducción de nuevas vacunas y a planificar actividades antes de su introducción.¹⁰¹

Un aspecto de vital importancia es que las EES a realizar sigan los marcos metodológicos establecidos, para que sus resultados sean confiables y puedan utilizarse en la toma de decisiones.

En sentido general, en una revisión de 21 artículos de evaluaciones económicas completas en salud en Cuba,¹⁰² se concluye que, estas presentan limitaciones metodológicas que dificultan su uso pleno en la toma de decisiones, así como en la credibilidad, reproducibilidad y transferibilidad.

Dentro de las evaluaciones económicas completas, los análisis de minimización de costos, son una alternativa de evaluación económica, cuando se pretende comparar

dos o más alternativas equivalentes en términos de efectividad e impacto sobre la salud.⁷⁰⁻⁷¹

El mantenimiento y la sostenibilidad de los resultados obtenidos al introducir la vacuna Heberpenta[®]-L se demostró en esta tesis, a partir del análisis de las series temporales de las diferentes EPV que previene esta vacuna. Otro aspecto a considerar, es que la vacuna Heberpenta-L[®] está concebida sobre la base de las formulaciones de DTP-VAX[®] y Heberbiovac HB[®], a la que solo se le adiciona la también vacuna cubana Quimi-Hib[®], razón por la cual, en el año 2006, se sustituyó la serie primaria y en el 2018, la dosis de refuerzo, luego de demostrar su seguridad.

La investigación presentada en esta tesis, mostró que, el uso de Heberpenta-L[®] como dosis de refuerzo a los 18 meses de edad, le evitaría al país gastar un promedio anual de \$ 4,2 millones de CUP, por lo que es una alternativa eficiente desde la perspectiva del sector salud. Sin embargo, la selección de la perspectiva es lo más importante en la evaluación económica que tiene como finalidad la toma de decisiones. La información de costos es importante para la planificación estratégica, para la elaboración de presupuestos, así como para evaluar la relación coste-efectividad de una nueva vacuna para las cuestiones relacionadas con el establecimiento de prioridades.

Otro aspecto a señalar, es que la tasa de cambio vigente de la moneda nacional en Cuba, a razón de \$ 1 USD = \$ 24 CUP⁶¹ se debe actualizar de inmediato para poder desarrollar una valoración más objetiva y realista de las transacciones comerciales y los análisis económico-financieros en el país.

A pesar de que se incorporó un estudio de análisis de minimización de costos como un objetivo explícito en esta investigación, para nada en la lógica de la

concepción/decisión, estuvo fuera la ecuación de costo-efectividad e incluso, la necesidad de la sostenibilidad de los beneficios en la salud y los logros alcanzados por un programa con más de 60 años involucrado en el difícil arte de decidir "lo mejor para nuestros niños y niñas". Es por ello que, las series de casos, para cada enfermedad se incorporaron y analizaron también como un objetivo explícito. Se conoce que los costos de hospitalización, incidencia de la enfermedad e incluso los costos indirectos debidos a la pérdida de productividad o disminución de horas de trabajo ocasionadas, por los cuidados de un niño enfermo, son variables principales en el análisis de los resultados y el impacto de los programas.

En una revisión sistemática del año 2024 ¹⁰³ sobre la proyección de los costos de introducción de nuevas vacunas, en el ámbito mundial, en los 1 078 artículos revisados sobre la temática (5 %) corresponden a evaluaciones de costo y de ellos, solo en el 15 %, incluyen análisis detallados de los diferentes componentes (personal, tiempo, costos de la vacuna, cadena de frío, insumos y gastos operativos). Por lo tanto, los costos totales de la introducción de las vacunas, se subestimaban con frecuencia, en las evaluaciones económicas. Documenté entonces, que esta investigación se podría incluir en el apenas 15 % del 5 % que a nivel mundial realizan estos estudios.

Los costos de adquisición e importación de vacunas versus los gastos que puede evitarse y compensarse, con la producción nacional de las misma, son una prioridad para el binomio Biotecnología cubana - MINSAP, que, por demás, forman parte de las discusiones-decisiones al más alto nivel del estado y el gobierno cubano. Este estudio, demostró que la utilización de la vacuna de producción nacional, tiene un beneficio económico muy importante, por el costo potencialmente evitado para el sector de la salud del país.

Se necesitan nuevas investigaciones desde el contexto cubano, para corroborar en la historia del Programa Nacional de Inmunización, que cada una de las decisiones, novedosas o incluso presionadas por restricciones económicas- financieras, se basan en las mejores evidencias científicas. También, no cabe dudas que se propiciara volver a colocar a Cuba en ese escaso 9 % de países, que con bajos ingresos económicos que se ocupa de evaluar las mejores alternativas desde el punto de vista económico y social en términos de salud para el país.

CONCLUSIONES

1. Los eventos adversos presentados a los 18 meses asociados a la vacuna Heberpenta[®]-L son comunes, sistémicos y leves, sin diferencia en lo notificado para la serie primaria; por lo que es segura su administración como dosis de refuerzo.
2. El comportamiento de las tasas de incidencia, mortalidad y letalidad de las enfermedades causadas por *Haemophilus influenzae* tipo b, hepatitis B, difteria, tosferina y tétanos, asociados a Heberpenta[®]-L a los 18 meses de edad, avala su efectividad como dosis de refuerzo.
3. El uso de Heberpenta[®]-L como refuerzo a los 18 meses de edad resulta una alternativa menos costosa y por lo tanto más eficiente, comparada con la administración de una vacuna DTP (importada) + Quimi-Hib[®].

RECOMENDACIONES

- ✓ Poner a disposición de los tomadores de decisión, las evidencias de seguridad, efectividad y eficiencia de la vacuna Heberpenta[®]-L como dosis de refuerzo para su uso continuado.
- ✓ Mantener la vigilancia de la seguridad y la efectividad de Heberpenta[®]-L a los 18 meses de edad, como evidencia robusta de las decisiones tomadas en el programa.
- ✓ Reevaluar los resultados de este estudio, una vez que se establezcan las variables microeconómicas producto de los ajustes macroeconómicos actuales en la economía nacional.
- ✓ Utilizar las publicaciones de los resultados en los diferentes niveles de formación de recursos humanos en salud, como una metodología, para la introducción de nuevas vacunas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICA

1. Organización Mundial de la Salud [Internet]. Ginebra: OMS; c2024 [citado 21 mayo 2023]. Los esfuerzos mundiales en inmunización han salvado al menos 154 millones de vidas en los últimos 50 años; [aproximado. 14 pantallas]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news/item/24-04-2024-global-immunization-efforts-have-saved-at-least-154-million-lives-over-the-past-50-years>
2. Organización Mundial de la Salud [Internet]. Ginebra: OMS; 2020, c2024 [Citado 21 may 2023]. Agenda de Inmunización 2030. Una estrategia mundial para no dejar a nadie atrás; [aproximado. 4 pantallas]. Disponible en: <https://www.who.int/es/publications/m/item/immunization-agenda-2030-a-global-strategy-to-leave-no-one-behind>
3. Organización Panamericana Salud. Estimaciones OMS/UNICEF de la cobertura nacional de inmunización en 2022 [Internet]. 2023 [Citado 22 jul 2023];[aprox. 14 pantallas]. Disponible en: <https://www.paho.org/sites/default/files/2023-08/wuenic-ficha-tecnica-2023v4.pdf>
4. Organización Panamericana de la Salud. Introduction and implementation of new vaccines: Field Guide [Internet]. Washington, D.C:PAHO; 2019 [citado 5 ago 2023]. Disponible en: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/49176/9789275116326_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y
5. López L, Egües L, Pérez A, Galindo B, Galindo M, Resik S, et al. Experiencia cubana en inmunización, 1962–2016. Rev Panam Salud Pública [Internet]. 2018 May [citado 5 ago 2023];42:e34. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6385620/>

6. López AL. Logros y desafíos del Programa Nacional de Inmunización de Cuba, 17^a Conferencia mundial de TechNet [Internet]. Panamá. 16-19 oct 2023 [citado 31 oct 2023]:[aprox. 3 pantallas.]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/eventos/17a-conferencia-technet>
7. Rojas Ohoa F, editor. Vacunas. Cuba 1959-2018.La Habana: Editorial de Ciencias Médicas;2011.
8. Expósito NS, Cardoso D, Martínez E, Herrera Y, Cosme K, Díaz A, et al. Vacuna combinada cubana Trivac HB. Biotecnología Aplicada [Internet]. 2006 [citado 31 oct 2023];23(2):[aprox. 13p.]. Disponible: <https://elfosscientiae.cigb.edu.cu/PDFs/Biotecnol%20Apl/2006/23/2/BA002302RP158-164.pdf>
9. Organización Mundial de la Salud [Internet]. Ginebra: OMS; 2019 [Citado 31 oct 2023]. Vaccines and diseases. [aproximado. 6 pantallas.]. Disponible en: <https://www.who.int/teams/immunization-vaccines-and-biologicals/diseases>
10. Tejpratap SP, Tiwar MD, Moro PL, Acosta AM. Tetanus [Internet]. s.f [citado 31 oct 2023]: [aprox. 33p.]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/VACCINES/pubs/pinkbook/downloads/tetanus.pdf>
11. Asociación Española de Vacunología [Internet]. España: AEV; 2021 [Actualizado 20 marzo 2024; citado 25 may 2024]. Coberturas mundiales de vacunación rutinaria; [aproximado. 8pantallas.]. Disponible en: <https://vacunas.org/coberturas-mundiales-de-vacunacion-rutinaria-2021/>
12. Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF) [Internet]. UNICEF; 2023 [Actualizado 2023; Citado 31 oct 2023]. Estado mundial de la infancia; [aproximado 20 pantallas]. Disponible en: <https://www.unicef.org/es/informes/estado-mundial-de-la-infancia-2023>

13. Kang JH, Lee H.J, Kim KH, Oh SH, Cha SH, Lee J, et al. The Immunogenicity and Safety of a Combined DTaP-IPV//Hib Vaccine Compared with Individual DTaP-IPV and Hib (PRP~T) Vaccines: A Randomized Clinical Trial in South Korean Infants. *J Korean Med Sci.* 2016;31: 1383–1391.
14. Cuba. Ministerio de Salud Pública. Dirección Nacional de Estadísticas. Anuario estadístico de Salud [Internet]. La Habana: MINSAP; 2019 [citado 30 may 2024]. Disponible en: <https://files.sld.cu/bvscuba/files/2019/04/Anuario-Electronico-Español-2018-ed-2019-compressed.pdf>
15. Verez-BV, Fernández-Santana V, Hardy E, Toledo ME, Rodríguez MC, Heynngnezz L, et al. A synthetic conjugate polysaccharide vaccine against *Haemophilus influenzae* type b. *Science.* 2004 Jul 23;305(5683):522-5. doi: 10.1126/science.1095209
16. Malo A. La vacunación como herramienta para el control de la contaminación por *Salmonella* del producto final “huevo”. *Rev Cubana Aliment Nutr (RCAN)* [Internet]. 2009 [citado 31 May 2024];19(1):[aprox. -6 p.]. Disponible en: <https://revalnutricion.sld.cu/index.php/rcan/article/view/843>
17. Gobierno de Chile. Instituto de Salud Publica Ministerio de Salud Boletín de farmacovigilancia vacunas [Internet]. 2021 Ago [Citado 31 May 2023];(n° 1):[aprox. 13 p.]. Disponible en: Disponible en: <https://www.ispch.gob.cl/anamed/farmacovigilancia/boletines/>
18. Centers for disease control and Prevention, CDC [Internet]. EE.UU: CDC;2012 [Citado 31 Oct 2023]; 24/7:Saving lives, Protecting people;[aproximado 12pantallas]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/digital-social-media-tools/cdctv/cdc-24-7/cdc-24-7.html>

19. European Medicines Agency: Science Medicines Health [Internet]. Union European: European Medicines Agency (EMA) c1995-2024 [Citado 31 Oct 2023]. Disponible en:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2012/03/WC500123819.pdf 03.07.2020
20. Organización Panamericana de la Salud. Manual de vigilancia de eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización en la Región de las Américas. Washington, D.C.: OPS; 2021. <https://doi.org/10.37774/978927532386>
21. Organización Panamericana de la Salud. Vacunación segura: módulos de capacitación. Modulo VI. Sistema de monitoreo de los eventos supuestamente atribuidos a la vacunación o inmunización (ESAVI). Washington DC: OPS;2021.
22. Galindo Sardiña MÁ, Pérez Rodríguez A. Sistema de vigilancia de eventos adversos consecutivos a la vacunación en la República de Cuba. Rev Cubana Med Trop [Internet]. 1999 Dic [citado 5 ene 2024]; 51(3):194-200. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0375-07601999000300011&lng=es
23. Ministerio de Salud Pública República de Cuba. Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED) [Internet]. Regulación no. 17 – 2008 [citado 5 ago 2024]. Disponible en: https://www.cecmecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/Reglamentacion/Reg_17-08.pdf#overlay-context=reglamentacion/aprobadas%3Fpage%3D9
24. Organización Panamericana de la Salud. Ministerio de Salud Pública. Evaluación internacional del programa de inmunizaciones de Cuba. La Habana, 29 noviembre-11 diciembre.

25. Instituto Finlay de Vacunas [Internet]. Cuba: IFV; c2024 [Citado 22 jul 2023]. [Prospecto de la vacuna DPT-VAX® [aproximado 10 pantallas]. Disponible en: <https://www.finlay.edu.cu/vacunas/;2004>
26. Cofre J. Vacunas anti-pertussis: acelular versus celular. Rev Chilena Infectol 2015; 32 (5): 559-563
27. Poolman J T. Pertussis vaccines. Expert Rev Vaccines 2023; 13 (9): 1067-9.
28. Ministerio de Salud. Dirección General de Servicios de Salud. Manual de Vigilancia de Enfermedades Inmunoprevenibles: Programa Ampliado de Inmunización Familiar y Comunitaria./Ministerio de Salud [Internet]. 2ed. Bolivia: Alpha Graphics;2015 [citado 30 may 2024]. Disponible en: <https://pai.minsalud.gob.bo/img/ManualVigilancia.pdf>
29. Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología [Internet]. La Habana: CIGB; c2023 [citado 30 may 2024]. Quimi-Hib®; [aprox. 4 pantallas]. Disponible en: <https://www.cigb.edu.cu/product/quimi-hib/>
30. Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología [Internet]. La Habana: CIGB; c2023 [citado 30 may 2024]. Heberpenta®- L; [aprox. 4 pantallas]. Disponible en: <https://www.cigb.edu.cu/product/heberpenta-l/>
31. Habitch JP, Victora CG, Vaughan JP. Evaluation designs for adequacy, plausibility and probability of public health programme performance and impact. Int J Epidemiol. 1999; 28:10-8.
32. Marseille E, Larson B, Kazi D, Kahn JG, Rosen S. Thresholds for the costeffectiveness of interventions: alternative approaches. Bull World Health Organ. 2015;93(2):118-24. DOI: 10.2471/BLT.14.138206

33. Organización Mundial de la Salud. Global Vaccine Safety Initiative (GVSI) [Internet]. 2019 [citado 30 may 2024]. Disponible en <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-MVP-EMP-SAV-2019.01>
34. Academia Balderix [Internet]. Probabilidad y Estadística; c2024 [citado 30 may 2024]. Serie de tiempo [aprox. 6pantallas]. Disponible en: <https://www.probabilidadyestadistica.net/series-de-tiempo/>
35. Organización Panamericana de la Salud. Estrategia y plan de acción sobre la promoción de la salud en el contexto de los Objetivos de Desarrollo Sostenible 2019-2030 [Internet]. 2 Feb 2024 [citado 30 may 2024]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/documentos/estrategia-plan-accion-sobre-promocion-salud-contexto-objetivos-desarrollo-sostenible>
36. Gonzalo C. ¿Qué es una serie temporal? Análisis y aplicaciones [Internet]. s.f [citado 30 may 2024]. Disponible en: <https://www.carlosgonzalo.es/analisis-de-series-temporales/que-es-una-serie-temporal-analisis-y-aplicaciones/>
37. Gálvez González AM. Guía metodológica para la evaluación económica en salud. Cuba, 2003. Rev Cubana Salud Pública [Internet]. 2004 [citado 30 may 2024];30(1):37-54. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=21430105>
38. Organización Mundial Salud. [Internet]. Ginebra: OMS; 2020, c2024 [citado 30 may 2024]. La OMS establece el Consejo sobre la Economía de la Salud para Todos;[aprox. 6pantallas]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news/item/13-11-2020-who-establishes-council-on-the-economics-of-health-for-all>
39. Angelis A, Lange A, Kanavos P. Using health technology assessment to assess the value of new medicines: results of a systematic review and expert consultation across

- eight European countries. *Eur J Health Econ.* 2018 Ene;19(1):123-152. doi: 10.1007/s10198-017-0871-0. Epub 2017 Mar 16.
40. Drummond MF, Sculpher MJ, Claxton K, Stoddart GL, Torrance GW. *Methods for the economic evaluation of health care programs.* 4th ed. Oxford: Oxford University press; 2015.
 41. Cosme J, Escobar N, Fonseca G, Luque D, Luque E, Mock P, et al. *Economía de la salud. Texto básico.* 2 ed. Santiago de Cuba: Editorial Oriente; 2007.
 42. Rovira J. Evaluación económica en salud: de la investigación a la toma de decisiones. *Rev Esp Econ Salud.* 2004; 78:293-295.
 43. García B, Vallejo L, Trujillo M, Perestelo L, Valcárcel C, Serrano P. Evaluación económica busca umbral para apoyar la toma de decisiones. *Rev Esp Salud Pública.* 2015; 89: 537-544.
 44. Badia X, Rovira J. *Evaluación económica de medicamentos: un instrumento para la toma de decisión en la práctica clínica y la política sanitaria.* Barcelona: Luzán 5; 1994.
 45. Collazo M. La aplicación práctica de la farmacoeconomía en la utilización de los medicamentos en Cuba. *Rev Bras Cienc Farm.* 2004; 40(4):539-48.
 46. Collazo MM. La farmacoeconomía aplicada al tratamiento antirretroviral del VIH/SIDA con medicamentos de producción nacional 2001-2006. *Revista CENIC Ciencias Biológicas.* Ene-Abr 2012; 43(1): 54-56.
 47. Pérez L, Rodríguez MM, Soto H, Galán Y, Viada CE, Collazo MM. Nimotuzumab en pacientes cubanos con cáncer de cabeza y cuello estadios III/IV: Análisis de impacto presupuestario. *VacciMonitor.* 2020; 28(1): 14-21
 48. Collazo M, Sosa I, Fernández L, García D, Corona B. Evaluación económica del tratamiento con el Heberprot P para la úlcera del pie diabético en el Centro de

- Atención al Diabético La Habana 2012-2014. *Pharmaco Econ Span Res Artic.* 2017; 14(2): 59- 66.
49. García A, Fariñas AT, Gálvez AM, Coutin G, Sierra GV, et al. Costo efectividad de la inmunización contra *Haemophilus influenzae* tipo b en niños entre 0-4 años. *Rev Cubana Salud Pública.* 2005; 31(4):296-300
50. Collazo M, Galindo MA, Jova R, Romero K. Impacto económico y en salud obtenido con la inmunización infantil con vacunas en Cuba en 1962-2012. *Pharmaco Econ Span Res Artic.* 2015; 12(3): 73–82.
51. Chappi, Y. Costos incrementales por la introducción del candidato vacunal cubano contra neumococo para policlínicos seleccionados: recomendaciones para la inclusión de la información de costos en los CRD de ensayos clínicos de vacunas preventivas. [Tesis presentada en opción al Título Académico de Máster en Ensayo Clínicos]. La Habana: ENSAP; 2021.
52. Aljunid SM, Al Bashir L, Ismail AB, Aizuddin AN, Rashid SAZA, Nur AM. Economic impact of switching from partially combined vaccine "Pentaxim® and hepatitis B" to fully combined vaccine "Hexaxim®" in the Malaysian National Immunization Program. *BMC Health Serv Res* [Internet]. 2022 Ene [citado 30 may 2024];22(1):34. Disponible en: <https://bmchealthservres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12913-021-07428-7>
53. Machin D, Campbell M, Tan SB, Tan SH. *Sample Sizes for Clinical, Laboratory and Epidemiology Studies*, 4th Ed. Wiley-Blackwell. Chichester, UK;2018.
54. *Power Analysis & Sample Size* [Internet]. USA NCSS: PASS; c2024 [citado 30 may 2024]. Disponible en: <https://www.ncss.com/download/pass/>
55. traders.studi [Internet]. 2021 [citado 4 octubre 2023]. Prueba de Bonferroni ;[aprox. 6pantallas]. Disponible en: <https://traders.studio/prueba-de-bonferroni/>

56. Fondo europeo de desarrollo regional. [Internet]. España: FEDER [citado 30 may 2024]. Disponible en: [https://www.sergas.gal/Saude-publica/Epidat-3-1-descargar-Epidat-3-1-\(espanol\)?idioma=es](https://www.sergas.gal/Saude-publica/Epidat-3-1-descargar-Epidat-3-1-(espanol)?idioma=es)
57. Consejo de Salubridad General. Guía para la Conducción de Estudios de Evaluación Económica para la Actualización del Cuadro Básico y Catálogo de Insumos del Sector Salud en México [Internet]. México DF: Dirección General Adjunta de Priorización; 2017 [citado el 30 may 2024]. Disponible en: http://www.csg.gob.mx/descargas/pdf/priorizacion/cuadrobasico/guias/conduccion_estudios/GCEEE_2017_Diciembre_x1x.pdf
58. Turner K. El uso del microcosteo en análisis económicos. Revisión sistemática [Internet]. Biomedical; 2023 [citado el 30 may 2024]. Disponible en: <https://es.biomedicalhouse.com/3391959-the-use-of-micro-costing-in-economic-analyses-of-surgical-interventions-a-systematic-review#:~:text=El%20microcosteo%20es>
59. Manual de procedimientos. Enfermería familiar y comunitaria. Colectivo de autores. La Habana: Editorial de Ciencias Médicas;2017.
60. Marín Álvarez O. Todo lo que necesitas saber de la Tarea Ordenamiento. [Internet]. Cuba;2021 [Actualizado 31 de mayo del 2024;citado 31 May 2024]. Disponible en: <https://periodismodebarrio.org/2021/01/todo-lo-que-necesitas-saber-de-la-tarea-ordenamiento/>
61. Banco Central de Cuba [Internet]. Cuba: Banco Central de Cuba;c2023 [Actualizado 31 de mayo del 2024;citado 31 May 2024]. Tasa de cambio de moneda; [aproximado. 18pantallas.]. Disponible en: <https://www.bc.gob.cu/>

62. Rus Arias E. Análisis de sensibilidad [Internet] Economipedia; 2020 [citado el 30 may 2024]. Disponible en: <https://economipedia.com/definiciones/analisis-de-sensibilidad.html>
63. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Buena Práctica Clínica [Internet]. 2023 [citado el 30 may 2024]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/industria-farmaceutica/buena-practica-clinica/?lang=en#>
64. Asociación Médica Mundial. Declaración de Helsinki de la AMM -Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. 64^a Asamblea General, Fortaleza, Brasil, octubre 2013 [Internet]. Fortaleza (Brasil): Asociación Médica Mundial; 2014 [citado 30 may 2024]. Disponible en: <https://www.wma.net/es/policies-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/>
65. Cuschieri S. The STROBE guidelines. Saudi J Anaesth. 2019;13(Suppl 1):S31-S34. doi:10.4103/sja.SJA_543_18
66. Husereau D, Drummond M, Augustovski F, BekkerGrob E, Briggs A, Carswell C, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards 2022 (CHEERS 2022) statement: updated reporting guidance for health economic evaluations BMJ. 2022; 376:e067975 doi:10.1136/bmj-2021-067975
67. Bonhoeffer J, Kohl K, Chen R, Duclos P, Heijbel H, Heininger U, Jefferson T, Loupi E. The Brighton Collaboration: addressing the need for standardized case definitions of adverse events following immunization (AEFI). Vaccine [Internet]. 2002 Dic [citado 30 may 2024];21(3-4):298-302. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X02004498?via%3Dihub#aep-bibliography-id17>

68. Constantén S, Pérez Leyva ME, Ruiz Beruvides MR, Carrillo Castro Z, Bravo Cruz AM, Díaz Machado A, et al. Sistema de información estadística complementario de salud (SIE-C) [Internet]. La Habana: MINSAP; 2017 [citado 30 may 2024].
Disponible en: <https://platform.who.int/docs/default-source/mca-documents/policy-documents/guideline/CUB-CC-62-05-GUIDELINE-2017-esp-SIEC-MINSAP.pdf>
69. Vidal Ledo MJ, Obregón Martín M, Gálvez González AM, Morales Valera A, Gómez de Haz H, Quesada Espinosa F. Sistema de Información en Salud: Herramienta para la toma de decisiones. INFODIR [Internet]. 2011 [citado 30 may 2024];(13):[aprox. 23p]. Disponible en: <https://revinfodir.sld.cu/index.php/infodir/article/view/309>
70. Barra Alzapalo, K. Teoría de la empresa Maximización de Beneficios y Minimización de Costes [Internet]. 2021 [30 may 2024];0(13):[aprox. 23p]. Disponible en: https://www.academia.edu/29336503/Teor%C3%ADa_de_la_empresa_Maximizaci%C3%B3n_de_Beneficios_y_Minimizaci%C3%B3n_de_Costes
71. Faster capital. Análisis de minimización de costos cuando y como utilizarlo. [Internet]. 2024 [citado 30 may 2024]; Disponible en: <https://fastercapital.com/es/contenido/Analisis-de-minimizacion-de-costes--cuando-y-como-utilizarlo.html>
72. Oliva Moreno J. Principios básicos de Evaluación Económica de Intervenciones Sanitarias. Revista de Gobierno, Administración y Políticas de Salud.GAPS.2022; 1:4[Internet]. 2024 [citado 1 Jun 2024]. Disponible en: https://repisalud.isciii.es/bitstream/handle/20.500.12105/15961/PrincipiosBasicosEvaluacionEconomica_2022.pdf?sequence=1
73. Tafreshi SH. Efficacy, safety, and formulation issues of the combined vaccines. Expert Rev Vaccines. 2020 Oct;19(10):949-958.
<https://doi.org/10.1080/14760584.2020.1843434> Epub 2020 Nov 16.

74. Centers for disease control and prevention [Internet]. USA: CDC. 2024 [citado 1 Jun 2024]. Combination Vaccine; [aproximados. 23pantallas]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines-children/about/combination-vaccines.html>
75. Nakayama T, Vidor E, Tsuzuki D, Nishina S, Sasaki T, Ishii Y, et al. Immunogenicity and safety of a DTaP-IPV/Hib pentavalent vaccine given as primary and booster vaccinations in healthy infants and toddlers in Japan. *J Infect Chemother* [Internet]. 2020 Jul 4 [citado 1 jun 2024];26(7):651-659. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1341321X19303721?via%3Dihub#sec1>
76. Smith LE, Amlôt R, Weinman J, Yiend J, Rubin GJ. A systematic review of factors affecting vaccine uptake in young children. *Vaccine*. 2017 Oct 27;35(45):6059-6069. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.09.046. Epub 2017 Sep 30.
77. Liu B, Cao B, Wang C, Han B, Sun T, Miao Y, et al. Immunogenicity and Safety of Childhood Combination Vaccines: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Vaccines (Basel)* [Internet]. 2022 Mar 18 [citado 1 jun 2024];10(3):472. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8954135>
78. Cofre, J. Vacunas anti-pertussis: acelular versus celular. ¿Acaso un regreso al pasado? *Rev Chilena Infectol* 2015; 32 (5): 559-563
79. European Medicines Agency. Vacuna Infanrix Hexa [Internet]. 2017 Mar 18 [citado 1 jun 2024];10(3):472. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/00296/human_med_000833.jsp&mid=WC0b01ac0580
80. Organización Mundial de la Salud. Vacunas antitosferinosas. Documento de posición de la OMS. [Internet]. 2017 Mar 18 [citado 1 jun 2024];10(3):472. Disponible en: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/242416/WER9035-spa.pdf>

81. Asociación Española de Pediatría. ¿Qué es el haemophilus influenza tipo B que enfermedades causa? [Internet]. 2024 [citado 1 de jun 2024];10(3):472. Disponible en: <https://vacunasaep.org/familias/vacunas-una-a-una/vacuna-h-influenzae-tipo-b>
82. Galindo Santana B, Berdasquera Corcho D. Vigilancia de eventos adversos a la vacunación: experiencia cubana en la atención primaria de salud. Rev Cubana Med Gen Integr [Internet]. 2007 Mar [citado 1 de jun 2024];23(1): [aprox. 10p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252007000100019&lng=es .
83. Díaz Piñera AM, Cuevas Valdespino IE. Eventos adversos en la vacunación de menores de 2 años, Hospital Pediátrico de Centro Habana (2002-2007). Rev Cubana Hig Epidemiol [Internet]. 2014 Abr [citado 1 de jun 2024];52(1):81-97. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-30032014000100008&lng=en.
84. González. F, Bell. M, García. S, Moreno. G. Eventos adversos supuestamente atribuidos a la vacunación o inmunización. Isla de la Juventud, Cuba, enero/2013-octubre/2016. VacciMonitor [Internet]. 2017 [citado 1 de jun 2024];26(3):102-109. Disponible en: <http://mediccreview.org/vaccine-related-adverse-events-in-cuban-children-1999-2008/>
85. Galindo BM, Concepción D, Galindo MA, Pérez A, Saiz J. Vaccine-related adverse events in Cuban children, 1999-2008. MEDICC Rev. 2012 Ene;14(1):38-43. doi: 10.37757/MR2012V14.N1.8.
86. Scheifele D.W, Ferguson M, Predy G, Dawar M, Assudani D, Kuriyakose S, et al. Immunogenicity and safety of 3-dose primary vaccination with combined DTPa-HBV-IPV/Hib vaccine in Canadian Aboriginal and non-Aboriginal infants. Vaccine 2015;33: 1897–1900. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.02.015. Epub 2015 Feb 18.

87. Patel V, Saxena S, Lund C, Thornicroft G, Baingana F, Bolton P; et al. The Lancet Commission on global mental health and sustainable development. *Lancet*. 2018 Oct 27;392(10157):1553-1598. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31612-X. Epub 2018 Oct 9. Erratum in: *Lancet*. 2018 Oct 27;392(10157):1518. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32624-2.
88. Smith LE, Amlôt R, Weinman J, Yiend J, Rubin GJ. A systematic review of factors affecting vaccine uptake in young children. *Vaccine*. 2017 Oct 27;35(45):6059-6069. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.09.046. Epub 2017 Sep 30
89. Klein NP, Abu-Elyazeed R, Cheuvart B, Janssens W, Mesaros N. Immunogenicity and safety following primary and booster vaccination with a hexavalent diphtheria, tetanus, acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliovirus and Haemophilus influenzae type b vaccine: a randomized trial in the United States. *Hum Vaccin Immunother* [Internet]. 2019 [citado 1 de jun 2024];15(4):809-821. Disponible en; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6605854/> Epub 2019
90. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA Statement. *Open Med*[Internet]. 2009 [citado 1 de jun 2024];3(3):e123-30. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3090117/> Epub 2009 Jul 21.
91. Kang JH, Lee HJ, Kim KH, Oh SH, Cha SH, Lee J, et al. The Immunogenicity and Safety of a Combined DTaP-IPV//Hib Vaccine Compared with Individual DTaP-IPV and Hib (PRP~T) Vaccines: a Randomized Clinical Trial in South Korean Infants. *J Korean Med Sci* [Internet]. 2016 Sep [citado 1 de jun 2022];31(9):1383-91. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4974178/>
92. Chitkara AJ, Parikh R, Mihalyi A, Kolhapure S. Hexavalent Vaccines in India: Current Status. *Indian Pediatr* [Internet]. 2019 Nov 15 [citado 1 de jun

- 2024];56(11):939-950. Disponible en:
<https://www.indianpediatrics.net/nov2019/939.pdf>
93. Del Giudice G, Rappuoli R, Didierlaurent AM. Correlates of adjuvanticity: A review on adjuvants in licensed vaccines. *Semin Immunol*. 2018 Oct;39:14-21. doi: 10.1016/j.smim.2018.05.001. Epub 2018 May 23
94. Sohn E. Qué son los adyuvantes de una vacuna y cómo mejoran el sistema inmunitario [Internet]. 2024 [citado 1 de jun 2024]. Disponible en:
<https://www.nationalgeographic.es/ciencia/2024/02/adyuvantes-vacunas-que-son-mejorar-sistema-inmunitario>
95. Mayo clinic [Internet]. Fundación Mayo para la Educación y la Investigación Médicas;c1998-2024 [citado 1 de jun 2024]. Hepatitis B; [aproximado. 10pantallas.]. Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/es/diseases-conditions/hepatitis-b/symptoms-causes/syc-20366802>
96. Organización Mundial de la salud. Hepatitis B [Internet]. 9 Abr 2024 [citado 25 mayo 2024]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>
97. Zhang H, Garcia C, Yu W, Knoll MD, Lai X, Xu T, Jing R, Qin Y, Yin Z, Wahl B, Fang H. National and provincial impact and cost-effectiveness of Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine in China: a modeling analysis. *BMC Med*. 2021 Aug 11;19(1):181. doi: 10.1186/s12916-021-02049-7.
98. Organización Mundial de la Salud. Eficacia teórica, eficacia real y protección de las vacunas [Internet]. 2021 [citado 1 de jun 2024]. Disponible en:
<https://www.who.int/es/news-room/feature-stories/detail/vaccine-efficacy-effectiveness-and-protection>

99. Levin A, Boonstoppel L, Brenzel L, Griffiths U, Hutubessy R, Jit M, et al. WHO-led consensus statement on vaccine delivery costing: process, methods, and findings. *BMC Medicine* (2022)20:88 <https://doi.org/10.1186/s12916-022-02278-4>
100. Escuela de Salud Pública TH Chan de Harvard. Cómo calcular el coste de los programas de vacunación: una guía práctica sobre la recopilación y el análisis de datos primarios. Cambridge, MA: Harvard Escuela de Salud Pública TH Chan; 2020. Disponible en: [Immunizationeconomics.org](http://immunizationeconomics.org).
101. World Health Organization. Standard terminology and principles for vaccine delivery costs [Internet]. Geneva: WHO;2022 [citado 1 de jun 2024]. Disponible en: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/360602/9789240052475-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
102. García FA, García RJ, Gálvez GA, Jiménez LG. Calidad metodológica de las evaluaciones económicas completas, publicadas en revistas médicas cubanas (1999-2014). *Rev Cubana Salud Pública* [Internet]. 2016 Jun [citado 1 de jun 2024]; 42(2):183-192. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-34662016000200002&Ing=es
103. Levin A, Yeung KHT, Hutubessy R. Systematic review of cost projections of new vaccine introduction. *Vaccine* [Internet]. 2024 Feb 15 [citado 1 de jun 2024];42(5):1042-1050. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10911080/> Epub 2024 Jan 25

ANEXOS

ANEXO # 1: Registro de niños vacunados (reactivación de la vacuna Heberpenta®-L, a los 18 meses de edad).

Policlínico: _____ **Provincia:** _____

Código	Nombres y apellidos	Dirección	Fecha de Nacimiento	Fecha de inclusión	Lote de la Vacuna	ESAVI 1era hora		Tipo EA
_____ _____				____/____/20____ ____		<input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/> No	
_____ _____				____/____/20____ ____		<input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/> No	
_____ _____				____/____/20____ ____		<input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/> No	
_____ _____				____/____/20____ ____		<input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/> No	
_____ _____				____/____/20____ ____		<input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/> No	
_____ _____				____/____/20____ ____		<input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/> No	
_____ _____				____/____/20____ ____		<input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/> No	
_____ _____				____/____/20____ ____		<input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/> No	
_____ _____				____/____/20____ ____		<input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/> No	
_____ _____				____/____/20____ ____		<input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/> No	
_____ _____				____/____/20____ ____		<input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/> No	
_____ _____				____/____/20____ ____		<input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/> No	
_____ _____				____/____/20____ ____		<input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/> No	
_____ _____				____/____/20____ ____		<input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/> No	

Nombres y Apellidos de la enfermera del vacunatorio: _____

Fecha: _____

Firma: _____

Anexo 2. Encuesta epidemiológica de eventos adversos a la vacunación

Modelo 84-30-2
Epidemiología

ENCUESTA EPIDEMIOLOGICA DE EVENTOS ADVERSOS A LA VACUNACION

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

INSTRUCCIONES PARA EL LLENADO DE LA ENCUESTA EPIDEMIOLOGICA DE EVENTOS ADVERSOS CONSECUTIVOS A LA VACUNA.

Se confecciona por cada evento adverso reportado

DATOS GENERALES DEL PACIENTE:

Nombre y apellidos: Consignar en los espacios correspondientes el nombre y los dos apellidos del paciente que sufrió el evento adverso que se reporta.

Sexo: Marcar con una X en la casilla correspondiente al sexo del paciente

Fecha de nacimiento: Consignar el día, mes y año de nacimiento del paciente

Edad: Marcar en la casilla correspondiente en días, meses o años.

Dirección: debe llenar la dirección completa del paciente, señale la calle, el número de la casa, entrecalles, ciudad o pueblo, consultorio, área de salud municipio y provincia.

Embarazada: No procede

DATOS DE LA VACUNACION:

Fecha de la vacunación: Anotar el día, mes y año en que se realizó la vacunación del paciente con la que está relacionada el evento.

Tipo de vacuna: marque la vacuna que fue la que produjo el evento adverso

Fabricante: Consignar el nombre del fabricante de la vacuna que se aplicó el paciente.

Lote: Consignar el número de lote a que pertenece la vacuna aplicada.

Dosis: marcar con una x la casilla correspondiente a la dosis aplicada que esté relacionada con el evento adverso.

Vía de administración: Consigne con una x la casilla correspondiente a la vía de administración de la vacuna aplicada, esta puede ser, IM- intramuscular.

Lugar de aplicación: Marcar con una x en la casilla correspondiente si el lugar de aplicación fue el vacunatorio.

Fecha de notificación: Anotar el día, mes y año en que se realiza la notificación del evento adverso.

ANTECEDENTES PATOLOGICOS:

Marcar con una x si tanto entre los antecedentes patológicos personales o familiares se encuentran o no la alergia, las convulsiones, el asma u otro.

SINTOMAS Y SIGNOS:

Marcar con una X para cada uno de los síntomas y signos que aparecen en el modelo, si está presente o no en el paciente, es decir cada uno de ellos debe tener una respuesta afirmativa o negativa.

INGRESO HOSPITALARIO:

Consignar en los espacios correspondientes el día, mes y año de ingreso y de alta del paciente y marcar con una x el espacio que corresponda con el estado del paciente al alta.

MEDICO Y ENFERMERA INVESTIGADOR:

Consignar en los espacios correspondientes el nombre y apellidos y la firma del médico de la familia y subdirector de higiene y epidemiología del área de salud que reporta el evento adverso.

Revisión lógica y aritmética:

- Todos los acápites del modelo son de obligatorio llenado
- La fecha de notificación no puede ser anterior a la fecha de vacunación ni a la de primeros síntomas.
- La fecha de primeros síntomas no puede ser anterior a la fecha de vacunación.

ANEXO 3. Registro de seguimiento de los niños vacunados (un modelo por niño vacunado)

Policlínico: _____ **Provincia:** _____

Iniciales del paciente |_|_|_|_| **Código** |_|_|_|_|_|_|

Fecha de Inclusión |_|_|/|_|_|/20|_|_|

Visita 24 horas Fecha: _ _ / _ _ / 20 _ _ ESAVI <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No	Visita 48 horas Fecha: _ _ / _ _ / 20 _ _ ESAVI <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No	Visita 72 horas Fecha: _ _ / _ _ / 20 _ _ ESAVI <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No	Visita 7 días Fecha: _ _ / _ _ / /20 _ _ ESAVI <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No

Nombre del Investigador: _____ **Firma:** _____

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA DEL AUTOR SOBRE EL TEMA DE LA TESIS

- ✓ **López Ambrón L**, Fariñas Reinoso AT, Rodríguez Milord D, Valcárcel Sánchez M. Evaluación de la vigilancia de las Enfermedades Prevenibles por Vacunas. Municipio Guanabacoa. 2006. INFODIR [Internet]. Disponible en: <https://revinfodir.sld.cu/index.php/infodir/article/view/1>
- ✓ **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. Panamericana Salud Pública. 2018;42: e 34. <https://doi.org/10.26633/RPSP.2018.34>
- ✓ **López Ambrón L**, Costafreda Blanco M, Tuero Iglesias A, Muzio González V, González Díaz O, Galindo Santana B. Seguridad de la vacuna Heberpenta®-L en niños de 18 meses de edad, en áreas de salud seleccionadas. Cuba 2018-2019. Aprobada en proceso de publicación en la Revista Cubana de Higiene y Epidemiología. 2024.
- ✓ **López Ambrón L**, Collazo M. Eficiencia del uso de Heberpenta®-L como refuerzo a los 18 meses de edad comparado con DPT-VAX y QUIMi-HIB. Cuba 2018-2023. En proceso de entrega. Pendiente de publicación en Revista Vacunas

Otros artículos relacionados.

- ✓ García Fariñas A, **López Ambrón L**, Linares-Pérez N, Clark A, Toledo Romanic M, Omeirid M, et al, Cost-effectiveness of introducing a domestic pneumococcal conjugate vaccine (PCV7-TT) into the Cuban national immunization programme. International Journal of Infectious Diseases. 2020.
- ✓ Chappi-Estevez Y, **López-Ambrón L**, Galeano-Zaldívar L, García-Fariñas A, Suárez-Cárdenas C, Egües-Torres L, Martínez-Telles R. Incremento de los costos del Programa Nacional de Inmunización por la introducción del candidato vacunal contra neumococo. Revista Cubana de Salud Pública [Internet]. 2022 [citado 24 Abr 2024]; 48 (2) Disponible en: <https://revsaludpublica.sld.cu/index.php/spu/article/view/3203>
- ✓ **López Ambrón L**. Coautora del libro: Ciencia, tecnología e innovación para la salud en Cuba. La Habana: Editorial de Ciencias Médicas; 2022. ISBN 978-959-316-019-3.
- ✓ **López Ambrón L**. Coautora del libro: Organización Panamericana de la Salud: 120 años en Cuba. La Habana: Editorial de Ciencias Médicas; 2022. ISBN 978-959-010-0.
- ✓ Galindo Santana B, **López Ambrón L**. Estrategia de la vigilancia de eventos adversos en el contexto de la pandemia de Covid 19. Aprobada. Pendiente de publicación en la Revista Cubana de Medicina Tropical, 2023.

Premios

Gran premio anual de la salud 2022. "Vacunación contra la Covid 19 en Cuba: una experiencia exitosa de estrategia innovadora en salud".

PRESENTACIÓN EN EVENTOS CIENTÍFICOS

Eventos nacionales

- ✓ Enfermedades prevenibles y modificación de esquemas de vacunación. UCCM de La Habana. Cuba, 2018
- ✓ Seguridad de la vacuna Heberpenta-L® como dosis de refuerzo. III Convención internacional "Cuba Salud 2018"
- ✓ Seguridad de la vacuna Heberpenta-L® como dosis de refuerzo. Balance Anual de Expertos en Farmacovigilancia del Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología. Cuba, 2019
- ✓ Evidencias de seguridad y efectividad de una dosis de refuerzo Heberpenta-L®. Balance Anual de Expertos en Farmacovigilancia del CIGB. Cuba, 2020.
- ✓ Evidencias de seguridad de una dosis de refuerzo Heberpenta-L®. Convención de Salud. Cuba, 2022.
- ✓ Evidencias de seguridad, efectividad y eficiencia de una dosis de refuerzo Heberpenta-L®. Taller Regional sobre la Gestión Efectiva de Vacunas GEV-2.0. Cuba, 2024.

Eventos internacionales

- ✓ Seguridad de la vacuna Heberpenta-L® como dosis de refuerzo. Reunión Regional de Vacunación Segura, México, 2019.
- ✓ Evidencias de seguridad de una dosis de refuerzo de Heberpenta-L®. Reunión Regional de datos de Inmunización. República Dominicana, 2020.
- ✓ Evidencias de seguridad de una dosis de refuerzo Heberpenta-L®. Reunión Regional de Grupo Técnico Asesor sobre Enfermedades Prevenibles por Vacunación. Costa Rica, 2021.

- ✓ Evidencias de seguridad y efectividad de una dosis de refuerzo Heberpenta-L®. Primera Reunión de la Red Regional de los Grupos de Asesoramiento Técnico de Inmunización de las Américas (NITAGs), Guatemala, 2022.
- ✓ Evidencias de seguridad y efectividad de una dosis de refuerzo Heberpenta-L®. Taller Regional sobre la Gestión Efectiva de Vacunas. Nicaragua, 2022.
- ✓ Evidencias de seguridad, efectividad y eficiencia de una dosis de refuerzo Heberpenta-L®. Taller Regional de introducción de nuevas vacunas o modificación de esquemas. Brasil, 2023.
- ✓ Evidencias de seguridad, efectividad y eficiencia de una dosis de refuerzo Heberpenta-L®. Reunión Regional de Vacunación Segura, Colombia, 2023.
- ✓ Evidencias de seguridad, efectividad y eficiencia de una dosis de refuerzo Heberpenta-L®. Reunión Regional SARInet/REVELAC, Guatemala, 2023.
- ✓ Evidencias de seguridad, efectividad y eficiencia de una dosis de refuerzo Heberpenta-L®. 17a Conferencia Mundial TechNet. Panamá, 2023.
- ✓ Evidencias de seguridad, efectividad y eficiencia de una dosis de refuerzo Heberpenta-L®. Segunda Reunión de la Red Regional de NITAG de las Américas. Brasil, 2023.
- ✓ Evidencias de seguridad, efectividad y eficiencia de una dosis de refuerzo Heberpenta-L®. Taller de aprendizaje de introducción de vacunas. Suiza, 2024.
- ✓ Evidencias de seguridad, efectividad y eficiencia de una dosis de refuerzo Heberpenta-L®. Reunión Regional SARInet plus y REVELAC-i. México, 2024.