



Hechos sobre la definición de la pandemia por influenza (H1N1) 2009 y seguridad de la vacuna

Temas

1. Breve panorama de la influenza pandémica (H1N1) 2009
2. Criterios para la definición de la pandemia de influenza (H1N1) 2009
3. Definición de la pandemia
4. Cronología de la declaración de la pandemia
5. Gravedad de la pandemia
6. Proceso de producción de la vacuna
7. Tipos de vacuna y eficacia
8. Seguridad de la vacuna contra la influenza pandémica (H1N1) 2009
9. Vigilancia de los Eventos Supuestamente Atribuibles a la Vacunación o Inmunización (ESAVI)
10. Adquisición de la vacuna antipandémica en las Américas
11. Comunicación en situaciones de riesgo
12. Evaluación
13. Referencias

1. Breve panorama de la influenza pandémica (H1N1) 2009

- Aunque la actual pandemia de influenza (H1N1) 2009 es considerada moderada en términos de severidad, el virus de la influenza pandémica ha causado en promedio 6-14 muertes por 1.000.000 habitantes.¹ Hasta el 23 de abril del 2010, las Américas reportó al menos 8.316 fallecidos entre los casos confirmados en 28 países de la Región.²
- Desde septiembre del 2009 y hasta el 23 de abril del 2010, **más de 400 millones de dosis de vacuna contra la influenza pandémica (H1N1) han sido administradas** en el mundo a trabajadores de salud, grupos de mayor riesgo y población general.³
- En las Américas y hasta el 23 de abril del 2010, **se han aplicado 59.3 millones de dosis en 22 países de la Región:** Anguilla, Argentina, Bahamas, Barbados, Belice, Bermuda, Brasil, Colombia, Costa Rica, Ecuador, El Salvador, Guatemala, Honduras, Islas Caimán, México, Monserrat, Nicaragua, Panamá, Perú, Suriname, Trinidad y Tabago y Uruguay.⁴

2. Criterios para la definición de la pandemia de influenza (H1N1) 2009

- La pandemia de influenza (H1N1) 2009 es un evento científicamente documentado en el que un virus nuevo de la influenza ha causado patrones inusuales de enfermedad a nivel mundial, impactando predominantemente a personas jóvenes.
- En 2005, la Organización Mundial de la Salud (OMS) publicó el Plan Mundial de la OMS (2005) definiendo seis fases pandémicas para denotar aumentos en el riesgo de una pandemia. El objetivo de este documento era proveer recomendaciones para orientar a las autoridades nacionales en la planificación ante una pandemia. Este documento fue el resultado de una reunión de consulta realizada por la OMS en diciembre del 2004, sobre las medidas nacionales e internacionales recomendadas antes y durante las pandemias. En este plan, la pandemia se define por criterios de transmisión de un nuevo subtipo de virus de influenza, indicando transmisión mayor y sostenida en la comunidad, y no en criterios de gravedad clínica.⁵
- Tras un proceso de consulta durante el 2008, en abril del 2009, la OMS publicó una actualización al plan mundial del 2005 donde se conserva la estructura de la respuesta en seis fases, pero las fases se reagruparon y se detallaron de forma que reflejaran con mayor precisión el riesgo pandémico con base en fenómenos observables.⁵

3. Definición de pandemia

La pandemia se define como la emergencia de un nuevo virus de la influenza que haya causado brotes comunitarios sostenidos en dos o más países de una región de la OMS y haya causado brotes comunitarios sostenidos por lo menos en otro país de otra región de la OMS. Los criterios para la definición de una pandemia se mantienen como dispersión geográfica y transmisión del virus. La gravedad clínica de la enfermedad es una consideración importante pero diferente a la diseminación geográfica y actualmente no es parte de la definición de una pandemia. La OMS esta trabajando en maneras significativas y medibles de incorporar definiciones de gravedad clínica en la definición general de una pandemia.⁶

4. Cronología de la declaración de la pandemia

- De acuerdo al procedimiento establecido por el Reglamento Sanitario Internacional (RSI-2005), adoptado por los Estados Miembros de la OMS en el 2005, la Directora General de la OMS, Dra. Margaret Chan, convocó al comité de emergencia el 25 de abril del 2009.⁶
 - El comité de emergencias se compuso por expertos internacionales en una variedad de disciplinas, de acuerdo con el RSI (2005) y se convino evaluar la situación y aconsejar a la Directora General sobre una respuesta adecuada.
 - En su segunda reunión del 27 de abril del 2009, el comité de emergencia consideró que los datos epidemiológicos disponibles de Canadá, los EUA y México, que demostraban transmisión de persona a persona, eran suficientes para recomendar que la Directora General aumentara la fase de 3 a 4.

- El 29 de abril, dadas las evidencias de transmisión sostenida en la comunidad en Norteamérica y la recomendación del comité de emergencia, la Directora General aumentó la fase de 4 a 5.
- El 11 de junio, cuando el virus pandémico ya había demostrado circulación sostenida en más de una región de la OMS, la Directora General declaró la fase 6 de la pandemia.

5. Gravedad de la pandemia

5.1 Estimación de la mortalidad por influenza estacional

Durante las temporadas anuales de influenza estacional, alrededor de 90% de las defunciones corresponden a personas mayores de 65 años, frecuentemente con enfermedades de base. Aunque la influenza puede exacerbar estas enfermedades pre-existentes, en la mayoría de los casos no se realizan las pruebas para diagnosticar influenza y las defunciones generalmente se atribuyen a la enfermedad subyacente. La mortalidad causada por influenza estacional es estimada utilizando modelos matemáticos para determinar el exceso de muertes causadas por influenza.⁷

5.2 Personas fallecidas por influenza pandémica

- El número de muertes por influenza pandémica (H1N1) 2009, notificadas por las autoridades nacionales y tabulados por la OMS, representan casos confirmados mediante pruebas de laboratorio, y no a estimaciones. Este número no refleja la verdadera mortalidad durante la pandemia, que indudablemente es más elevada de lo que indican los casos confirmados mediante pruebas de laboratorio. Como la gripe pandémica simula los signos y síntomas de muchas enfermedades infecciosas comunes, es frecuente que los médicos no sospechen de la infección por el virus de influenza pandémica (H1N1) 2009 y no realicen pruebas diagnósticas. Esto sucede sobre todo en los países en desarrollo, donde las defunciones por enfermedades respiratorias, en particular la neumonía, son comunes. Incluso si las pruebas confirman la infección por el virus de influenza pandémica (H1N1) 2009 en pacientes con alguna enfermedad subyacente, muchos médicos atribuyen la muerte a esta última y no a la gripe; en consecuencia, estas defunciones tampoco aparecen en las estadísticas oficiales.⁷
- El impacto de la mortalidad por la influenza pandémica (H1N1) 2009 no es análogo a la mortalidad por influenza estacional ya que la influenza pandémica (H1N1) 2009 afecta predominantemente a personas jóvenes, que con mayor frecuencia se infectan, acaban hospitalizados, requieren cuidados intensivos y mueren.
- La OMS sigue considerando que la influenza pandémica ha tenido un impacto moderado. Con toda probabilidad, la determinación exacta de la mortalidad y de las tasas de mortalidad no podrá hacerse sino uno o dos años después de que la pandemia haya alcanzado su punto culminante, y se basará en métodos semejantes a los que se aplican para calcular la mortalidad excedente durante las epidemias de gripe estacional.

6. Proceso de producción de la vacuna

- Las vacunas tienen un proceso de producción claramente establecido que pasa por tres diferentes etapas. La primera etapa es de investigación que consta de tres fases: fase 1 que se centra en la seguridad e inmunogenicidad; fase 2 que evalúa seguridad, inmunogenicidad y dosificación; y fase 3 que evalúa seguridad, eficacia e inmunogenicidad. Finalmente está la etapa post-licencia, que incluye estudios de fase 4 (voluntarios), que evalúan seguridad y eficacia/efectividad; vigilancia de eventos adversos; estudios de calidad para la liberación de los lotes de vacuna por las autoridades regulatorias nacionales; e inspecciones a los laboratorio productores.⁸
- El proceso de producción de la vacuna contra la influenza pandémica (H1N1) 2009 ha sido el mismo que el utilizado para producir las vacunas estacionales contra la influenza. Debido a la premura de obtener rápidamente la vacuna antipandémica, se aceleró algunas de las fases de producción. No obstante, los estándares de calidad en la producción de la vacuna se han mantenido, lo cual puede ser confirmado por la constante farmacovigilancia establecida por los propios laboratorios productores y por los controles de calidad establecidos por los países.^{9, 10}

7. Tipos de vacuna y eficacia

- La vacuna antipandémica que los países de la Región están utilizando es inactivada, con y sin adyuvante. Hoy en día también existe la vacuna trivalente, la cual incluye la cepa pandémica (H1N1) y las cepas estacionales (H3N2) y Brisbane. Esta formulación es similar para los hemisferios norte y sur. A través del Fondo Rotatorio de la Organización Panamericana de la Salud (OPS), la vacuna trivalente ha sido adquirida por algunos países de la Región. Esta formulación fue recomendada por la OMS para el periodo 2010-2011.
- Los datos disponibles hasta hoy demuestran que la vacuna contra la influenza pandémica (H1N1) 2009 es inmunogénica. Se ha recomendado una sola dosis para los adultos para obtener una alta inmunidad y dos dosis para los niños menores de 9 años.

8. Seguridad de la vacuna contra la influenza pandémica (H1N1) 2009

- El perfil de seguridad de la vacuna contra la influenza pandémica (H1N1) 2009 es bastante similar al de la vacuna contra la influenza estacional. Desde que empezó la vacunación, **no se ha producido ningún evento que cuestione la seguridad de la vacuna contra la influenza pandémica:**
 - No se ha observado ningún incremento en las tasas de aborto y de muerte intrauterina fetal en las mujeres embarazadas vacunadas contra la influenza pandémica (H1N1), en comparación con las embarazadas no vacunadas.³
 - La tasa de anafilaxis reportada actualmente continúa oscilando entre lo esperado (0,1-1,0 casos/100.000 dosis aplicadas).¹¹ Se ha hecho especial énfasis en el reconocimiento, adecuado diagnóstico y tratamiento de la anafilaxis para evitar desenlaces fatales. Para ello, el grupo de Colaboración Brighton (*Brighton Collaboration Group*) estableció definiciones y niveles de certeza diagnóstica, los

cuales fueron incluidos en la *Guía práctica para la vigilancia de los ESAVI de la vacuna contra la influenza pandémica (H1N1) 2009 y prevención de crisis* de la OPS.

- Sólo se han reportado dos muertes (Canadá y Holanda) cuyas causas están asociadas a errores programáticos.³ Para el caso de Canadá, **no se brindó tratamiento médico adecuado y oportuno a la persona que presentó una anafilaxia**, lo que desencadenó su fallecimiento; para el caso de Holanda, en vez de la vacuna **se aplicó insulina**.
- Las autoridades reguladoras de varios países del mundo han evaluado conjuntamente los efectos adversos de la vacuna antipandémica identificados en ensayos clínicos y han comparado estos resultados con aquellos existentes sobre la influenza estacional. En conclusión, el perfil de seguridad de ambas vacunas coincide; es decir, los efectos adversos de la vacuna antipandémica observados en ensayos clínicos son similares a los de la vacuna contra la influenza estacional.¹
- Asimismo, luego del análisis de los datos reportados por el sistema VAERS (*Vaccine Adverse Events Reporting System/Sistema de reporte de eventos adversos* supuestamente atribuibles a la vacunación de los Estados Unidos) en el periodo octubre-noviembre del 2009, se concluyó que la vacuna contra la influenza pandémica (H1N1) sigue siendo segura, puesto que no hubo incremento alguno de los ESAVI reportados al comparar la frecuencia de reporte con la vacuna contra la influenza estacional.⁹
- Están disponibles los resultados de tres ensayos clínicos realizados recientemente en China (12.691 personas entre 3 y 87 años/diferentes formulaciones de vacuna),¹² Estados Unidos (niños y adultos/vacuna sin adyuvante)¹³ y Hungría (355 personas 18-60 años y mayores de 60/vacuna sin adyuvante)¹⁴ sobre la seguridad de la vacuna antipandémica. En resumen, estos estudios concluyen:
 - a) Los eventos adversos reportados fueron moderados y limitados; los ESAVI reportados con mayor frecuencia fueron dolor en el sitio de inyección, tos, rinorrea y congestión nasal; el evento severo y más frecuente fue la fiebre.
 - b) La frecuencia de las reacciones sistémicas fue similar en todos los grupos etáreos en el estudio multicéntrico, aleatorio, doble ciego y contra-placebo realizado en China. Al incrementarse la cantidad de antígeno (7,5-30 µg), se incrementó el número de eventos adversos; por el contrario, al incrementarse la edad, decreció el número de eventos adversos.
 - c) El rango de aparición de reacciones locales fue entre 12% y 50%, en tanto que el de las reacciones sistémicas fue entre 16-49% en todos los grupos etáreos (estudio de los Estados Unidos). Las reacciones sistémicas reportadas con mayor frecuencia en los adultos fueron dolor de cabeza, mialgia y malestar; para los niños fue llanto frecuente, irritabilidad, pérdida de apetito y somnolencia.
 - d) Se incrementó el número de eventos al administrarse simultáneamente la vacuna antipandémica sin adyuvante y la vacuna contra la influenza estacional (18% vs. 10%). La diferencia se debe a un dolor moderado en el lugar de la inyección reportado por individuos que recibieron ambas vacunas (estudio de Hungría).

9. Vigilancia de los Eventos Supuestamente Atribuibles a la Vacunación o Inmunización (ESAVI)

- Una de las preocupaciones de los países, de sus autoridades y la población en general, es la seguridad de la vacuna, para lo cual se ha fortalecido la vigilancia de eventos adversos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización (ESAVI).
- La vigilancia empieza con la notificación de un ESAVI. Un ESAVI es un cuadro clínico que ocurre después de la administración de una vacuna, que causa preocupación y es supuestamente atribuible a la vacunación.¹⁵ Nótese que un ESAVI, si bien denota una asociación temporal, **no implica necesariamente una relación de causa–efecto**. La causalidad entre el evento y la vacunación se determinará mediante la investigación del caso. Al finalizar dicha investigación, se podrá clasificar el caso como un evento coincidente (sin relación causal), un error programático (relacionado a los aspectos operativos de la vacunación), o un evento asociado a la vacuna (relación causal con alguno de los componentes de la vacuna).
- Al 19 de abril del 2010, en las Américas se ha notificado 1.202 ESAVI, de los cuales 102 han sido clasificados como eventos serios.ⁱ La tabla 1 resume los eventos notificados por país.

Tabla 1. Eventos supuestamente atribuibles a la vacunación antipandémica reportados en los países de las Américas.

País	# de dosis aplicadas	# de ESAVI reportados	# de ESAVI serios	# de ESAVI en investigación ⁱⁱ
Argentina	1.148.282	44	2	2
Brasil	26.114.599	380	75	21
Caribe*	6.599	14	4	4
Colombia	84.966	2	0	0
Costa Rica	130.000	57	1	1
Ecuador	8.406	20	1	1
El Salvador	12.000	7	0	0
Honduras	8.000	2	0	0
México	19.700.000	354	14	8
Nicaragua	51.448	285	3	2
Panamá	104.149	36	1	1
Perú**	14.848	1	1	1

* Bahamas, Belize, Bermuda y Suriname; ** Perú sólo notifica eventos adversos serios, no leves ni moderados.

- La sensibilidad de los sistemas de vigilancia de países del hemisferio norte (los primeros en administrar la vacuna), como Canadá, China, Estados Unidos, y de Europa se incrementó considerablemente para poder captar cualquier ESAVI de la

ⁱ Un evento es serio si produce muerte, hospitalización, hospitalización prolongada, incapacidad persistente y/o constituye una amenaza para la vida. Serio no es sinónimo de severo (intensidad/severidad).

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

vacuna contra la influenza pandémica (H1N1), la cual se estaba utilizando a gran escala. Estos países se encuentran ahora abocados al análisis de los datos recopilados para poder generar evidencia sólida y consistente sobre la seguridad de la vacuna. Esto quiere decir que las actualizaciones de los eventos adversos ya no se producen con la misma frecuencia que a inicios de la vacunación (informes diarios o semanales vs. mensuales o trimestrales). En la tabla 2 se consolida los eventos reportados en algunos países del mundo; nótese que la fecha de actualización de algunos de estos eventos corresponde incluso a diciembre del 2009.

Tabla 2. Eventos supuestamente atribuibles a la vacunación antipandémica reportados en algunos países del mundo.

País o continente	# dosis distribuidas*/aplicadas**	# de ESAVI reportados	Tipo de ESAVI	Fecha de reporte
Australia ¹⁶	6 millones *	1.289	La mayoría fue eventos moderados.	31 de diciembre del 2009.
Canadá ¹⁷	25.143 millones *	6.029	245 (143 anafilaxis).	20 de febrero del 2010.
Estados Unidos ¹⁸	127 millones *	10.772	770 (7%) ^{***} (132 SGB) ^{***}	4 de abril del 2010.
Europa ¹⁹	42,3 millones ** incluye 418.00 gestantes	N/A	La mayoría de eventos fueron leves o moderados.	14 de marzo del 2010.
Taiwán ²⁰	5,56 millones **	N/A	La mayoría de eventos fueron leves o moderados. Solo se han confirmado 4 SGB.	16 de marzo del 2010.

*** SGB: Síndrome de Guillain-Barré. Los 132 casos de SGB están en investigación. En Estados Unidos se ha estimado que entre 80 y 160 casos de SGB podrían ocurrir cada semana, independientemente del estado de vacunación; N/A: no aplica.

- Se han publicado estudios donde se hacen estimaciones de tasas de eventos adversos que podrían ocurrir en campañas masivas de vacunación contra la influenza (H1N1) 2009. Por ejemplo, Steven Black y colegas publicaron en la revista *The Lancet* en el 2009 que en un periodo de 6 semanas, por cada 10 millones de personas vacunadas se presentarían 22 casos de Síndrome de Guillain-Barré (SGB) en el Reino Unido, 83 casos de neuritis óptica en los Estados Unidos y 397 abortos espontáneos por cada millón de mujeres embarazadas vacunadas al día siguiente de la vacunación.²¹
- Es importante resaltar que estos son el número de casos esperados de cada una estas patologías para una población de 10 millones de habitantes en un periodo de 6 semanas. No obstante, no nos indica el número de casos de SGB, neuritis óptica o abortos espontáneos que se producirán como consecuencia de la vacunación. La comparación entre lo esperado y lo observado sirve como un elemento más para la evaluación de una relación causal entre la vacunación y los ESAVI identificados.
- Sin desmerecer la utilidad de realizar estimaciones previas a las actividades de vacunación —puesto que ayudan en la evaluación la seguridad de la vacuna— es importante tener en cuenta lo siguiente:
 - Identificar tasas de base confiables de cualquier enfermedad es difícil debido a la falta de un reporte sistemático de enfermedades, subregistro, ausencia de

- estándares para las definiciones de caso utilizadas, diferentes metodologías para la búsqueda de casos, entre otros.²²
- El denominador utilizado es también una estimación y muchas veces se desconoce (por ejemplo, número de personas vacunadas) y éste es un dato crucial cuando se desea evaluar si el número de eventos observados es mayor al esperado. Además en muchas estimaciones se ha utilizado el número de dosis distribuidas, pero no el número de dosis administradas.^{22,23}
- Por lo tanto, debido a las incertidumbres en estimar tasas basales confiables de algunas enfermedades, la lectura de estos datos debe hacerse con mucho cuidado, tomando en cuenta las presunciones utilizadas en el momento de realizar las estimaciones puesto que éstas podrían generar falsas alarmas o información contraproducente sobre la seguridad de la vacuna.
 - Algunos países han estado en capacidad de monitorear cercanamente los eventos adversos de la vacuna contra la influenza (H1N1) 2009 durante una vacunación masiva. Las autoridades de salud de Taiwán, por ejemplo, estimaron que se producirían 27 casos de SGB durante las seis semanas siguientes de vacunación, tras administrar 15 millones de dosis. Sin embargo, y hasta el 16 de marzo del 2010, se han vacunado a 5,66 millones de personas y sólo se han confirmado 4 casos de SGB durante las seis semanas posteriores.²⁰
 - En general, una interpretación errónea de estimaciones de las tasas basales y/o resultados de ESAVI no sólo podría perjudicar las acciones de vacunación contra la influenza pandémica (H1N1) sino también contribuir a la pérdida de la confianza de la población en las vacunas y atentar contra la credibilidad de los servicios de salud.

10. Comunicación en situaciones de riesgo

- Debido a algunas deficiencias en las estrategias de comunicación y a la incertidumbre sobre la seguridad de la vacuna contra la influenza pandémica (H1N1), la forma como los medios de comunicación han abordado la vacunación antipandémica podrían contribuir a obtener bajas coberturas. La inmunización sigue siendo la piedra angular en la respuesta a una pandemia.
- Los oficiales de salud pública y los medios de comunicación deben saber responder conjunta y adecuadamente a cualquier malentendido o falacia que surja sobre la seguridad de la vacuna, lo cual puede desencadenar pánico en la población. El trabajo conjunto entre salud y prensa supone previamente establecer alianzas con los medios de comunicación, así como la implementación de un plan de crisis y comunicación de riesgo.

11. Adquisición de la vacuna antipandémica en las Américas

- Todas las vacunas adquiridas por los países de la Región a través del Fondo Rotatorio de la OPS provienen de laboratorios que han sido precalificados por la OMS. Como se sabe, el principal referente mundial de las vacunas para la salud pública es la OMS, la cual vigila y certifica la calidad y buenas prácticas de los laboratorios productores. La compra de la vacuna antipandémica para los países de las Américas se realizó a

través del Fondo Rotatorio; algunos pocos optaron además por realizar compras directas a los laboratorios productores; y otros recibieron donaciones de la OMS y/o países industrializados.

- Sobre la donación de países industrializado a países en desarrollo es falso que la razón de dicha donación se deba a que la vacuna no haya sido efectiva o que la población haya rechazado la vacunación. Los países desarrollados priorizaron la vacunación de hasta un 50% de su población, y por lo tanto, compraron grandes cantidades de vacuna. Conforme iba evolucionando la pandemia, estos países ajustaron sus planes de vacunación, haciendo énfasis en los tres principales grupos de riesgo, lo que corresponde aproximadamente a un 20% de la población total, resultando en un excedente de la vacuna.
- La utilización de una vacuna contra la influenza pandémica (H1N1) 2009 significa una gran oportunidad de prevención de casos y defunciones por esta enfermedad. Es importante que la población esté adecuadamente informada sobre los beneficios de la vacunación y la seguridad de la vacuna. Se debe promover su uso y brindar información técnica y científica confiable.

12. Evaluación

Una evaluación externa de la respuesta mundial a la pandemia de influenza ha empezado. El objetivo de la evaluación es identificar maneras para mejorar el funcionamiento de la comunidad internacional en respuesta a emergencias de salud pública para proteger al público. La OPS/OMS acoge con satisfacción la oportunidad de aprender de esta evaluación y espera del comité de examen retroalimentación franca, crítica, transparente, fidedigna e independiente para reforzar en las acciones exitosas y replantear acciones menos exitosas y así dar la respuesta más efectiva a la próxima emergencia de salud.

Referencias:

1. Pfeifer D, Alfonso C, Wood D. Defining the safety profile of pandemic influenza vaccines. *Lancet* 2009. Published online December 16. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)621:3-4.
2. Organización Panamericana de la Salud. Actualización Regional de la Pandemia (H1N1) 2009 [sitio de Internet]. Consultado el 16 de abril en: http://new.paho.org/hq/index.php?option=com_content&task=view&id=2597&Itemid=569
3. Comunicación personal con Dina Pfeifer, Quality, Safety and Standards Team, World Health Organization.
4. Organización Panamericana de la Salud. Informe de los avances de la vacunación contra la influenza (H1N1) 2009 en Latinoamérica y el Caribe (LAC) [sitio de Internet]. Consultado el 16 de abril en http://new.paho.org/hq/index.php?option=com_content&task=view&id=2527&Itemid=2030&lang=es
5. Organización Mundial de la Salud. Preparación para una pandemia [sitio de Internet]. Consultado el 19 de abril en: <http://www.who.int/csr/disease/influenza/pandemic/es/index.html>
6. Organización Mundial de la Salud. Fase actual de alerta de pandemia según la OMS [sitio de Internet]. Consultado el 19 de abril en: <http://www.who.int/csr/disease/influenza/pandemic/es/index.html>
7. Organización Mundial de la Salud. Comparación de las defunciones por gripe pandémica y por gripe estacional [sitio de Internet]. Consultado el 19 de abril en: http://www.who.int/csr/disease/swineflu/notes/briefing_20091222/es/index.html
8. Organización Panamericana de la Salud. Vacunación segura: módulos de capacitación. Módulo I Autoridad Regulatoria Nacional. Washington, D.C.: OPS, 2007.

9. Centers for Disease Control and Prevention. Safety of Influenza A (H1N1) 2009 Monovalent Vaccines—United States, October 1–November 24, 2009. *MMWR*; Vol. 58/No. 48.
10. World Health Organization. Strategic Advisory Group of Experts on Immunization - report of the extraordinary meeting on the influenza A (H1N1) 2009 pandemic, 7 July 2009. *Wkly Epidemiol Rec* 2009;84(30):301-4.
11. World Health Organization. Global Advisory Committee on Vaccine Safety. 3-4 December, 2009. *Wkly Epidemiol Rec* 2009;5(85):29-31.
12. X-F Liang, H-Q Wang, J-Z Wang et al.. Safety and immunogenicity of 2009 pandemic influenza A H1N1 vaccines in China: a multicentre, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009. Published online December 16. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)62003-1.
13. E Plennevaux, E Sheldon, M Blatter, M-K Reeves-Hoché, M Denis. Immune response after a single vaccination against 2009 influenza A H1N1 in USA: a preliminary report of two randomized controlled phase 2 trials. *Lancet* 2009. Published online December 16. DOI 10.1016/S0140-6736(09)62026-2.
14. Z Vajo, F Tamas, L Sinka, I Jankovics. Safety and immunogenicity of a 2009 pandemic influenza A H1N1 vaccine when administered alone or simultaneously with the seasonal influenza vaccine for the 2009–10 influenza season: a multicentre, randomized controlled trial. *Lancet* 2009. Published online December 16. DOI 10.1016/S0140-6736(09)620:39-0.
15. Organización Panamericana de la Salud. Vacunación Segura: ¿Cómo enfrentar los eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización? OPS: 2002.
16. Australian Government. Department of Health and Aging. Therapeutic Goods Administration [sitio de Internet]. Consultado el 5 de abril del 2010 en: <http://www.tga.gov.au/alerts/medicines/h1n1vaccine1.htm>.
17. Public Health Agency of Canada [sitio de Internet]. Consultado el 5 de abril del 2010 en: <http://www.phac-aspc.gc.ca/alert-alerte/h1n1/surveillance-archive/addeve20100203-eng.php>.
18. Centers for Disease Control and Prevention and the Food and Drug Administration [sitio de Internet]. Consultado el 5 de abril del 2010 en: http://vaers.hhs.gov/resources/2010H1N1Summary_Apr01.pdf.
19. Agencia Europea de Medicinas [sitio de Internet]. Consultado el 5 de abril del 2010 en: <http://www.ema.europa.eu/>.
20. Huang W, Chuang J, Hsu-Suong Kuo, S. Monitoring the safety of pandemic H1N1 vaccine. *Lancet* 2009. Published online Oct 31. DOI:10.106/S0140-6736(09)619:17-6.
21. Black S, Eskola J, Siegrist C-A, et al. Importance of background rates of disease in assessment of vaccine safety during mass immunization with pandemic H1N1 influenza vaccines. *Lancet* 2009. Published online Oct 31. DOI:10.1016/s0140-6736(09)621:33-8.
22. DeStefano F, Tokars J. H1N1 vaccine safety monitoring: beyond background rates. *Lancet* 2009. Published online Oct 31. DOI:10.106/S0140-6736(09)619:17-6.
23. Organización Panamericana de la Salud. Vigilancia de los Eventos Supuestamente Atribuibles a la Vacunación o Inmunización (ESAVI) de la vacuna contra la influenza pandémica (H1N1) 2009 y prevención de crisis. Guía práctica [sitio de Internet]. Consultado el 6 de abril del 2010 en http://new.paho.org/hq/index.php?option=com_content&task=view&id=2500&Itemid=2009&lang=en.