



## Título del Curso:

### “Prevención de la enfermedad meningocócica”

---

#### INTRODUCCIÓN:

La enfermedad meningocócica constituye aún un problema sanitario para muchos países y provoca gran interés entre los profesionales de la salud y en la población general, por afectar fundamentalmente a los niños, por la gravedad de su cuadro clínico, evolución severa, elevado número de muertes y secuelas invalidantes.

Su agente etiológico, *Neisseria meningitidis*, habita de forma natural en las membranas mucosas de la nasofaringe humana, sin provocar, en la mayoría de los casos, signos clínicos evidentes de infección.

El hombre es el único hospedero natural de *Neisseria meningitidis*. La transmisión y fuente de nuevas infecciones pueden ocurrir por el contacto de persona a persona a través de las secreciones nasofaríngeas de un caso cercano y de los portadores, más que de los casos clínicos. Si alcanza el torrente sanguíneo se produce un cuadro de meningococemia.

La elevada morbimortalidad y temibles secuelas que produce la enfermedad meningocócica obligan a tomar medidas coordinadas para evitar y controlar la diseminación de brotes y epidemias. Para cumplimentar este objetivo es importante disponer de una rápida y certera capacidad de diagnóstico sobre la base de una identificación primaria del agente causal y la caracterización de las cepas mediante sus marcadores epidemiológicos, que resulta imprescindible para trazar una política adecuada de prevención, donde la vacunación ocupa un lugar inaplazable.

*Neisseria meningitidis* tiene una constitución antigénica compleja, se clasifica en al menos 13 serogrupos diferentes, de acuerdo con las diferencias estructurales, por lo tanto antigénicas, de sus polisacáridos capsulares, pero se consideran patógenos sólo 6 de ellos: A, B, C, Y, W135 y X. Los serogrupos A, B y C ocasionan la mayoría de los casos invasivos, aunque entre ellos existen diferencias con relación a su potencial epidémico.

*Neisseria meningitidis* de los serogrupos A, C, Y, W135 cuentan con vacunas seguras y eficaces basadas en sus polisacáridos capsulares. Sin embargo, las no conjugadas a una proteína portadora, no son adecuadamente inmunogénicas en niños pequeños.

Al ser el polisacárido B poco inmunogénico, se han seguido diversas estrategias basadas en la respuesta inmune contra diversas proteínas del microorganismo. En el Instituto Finlay de Cuba se desarrolló VA-MENGOC-BC®, primera vacuna contra el meningococo B, basada en vesículas de membrana externa de *Neisseria meningitidis* serogrupo B y que incluye, además, el polisacárido capsular de meningococo C. Fue licenciada en 1989 y ha sido usada exitosamente en el control de epidemias en Cuba, Brasil, Colombia y Uruguay.

Cuba tiene experiencia demostrada en la prevención de la enfermedad meningocócica. La inclusión de VA-MENGOC-BC® en su programa ampliado de inmunización ha posibilitado disminuir drásticamente la incidencia de la enfermedad, que ha dejado de constituir un problema de salud.

### **EQUIPO DOCENTE:**

#### **Coordinador curso**

**Dr. Gustavo Sierra González.** *Doctor en Ciencias Médicas [PhD]. Profesor Titular de la Academia de Ciencias de Cuba. Afiliación: Instituto Finlay. Centro de Investigación-Producción de Vacunas y Sueros. La Habana, Cuba.*

#### **Profesores principales:**

**Dra. Isabel Martínez Mota.** *Doctor en Ciencias Médicas (PhD). Profesor Titular del Instituto Superior de Ciencias Médicas de La Habana. Afiliación: Instituto Finlay. Centro de Investigación-Producción de Vacunas y Sueros. La Habana, Cuba.*

**Dr. Rolando Felipe Ochoa.** *Doctor en Ciencias Médicas (PhD). Profesor Titular del Instituto Superior de Ciencias Médicas de La Habana. Afiliación: Instituto Finlay. Centro de Investigación-Producción de Vacunas y Sueros. La Habana, Cuba.*

**Dr. Iván E. Cuevas Valdespino.** *Máster en Salud Pública (MsC). Profesor Auxiliar Adjunto de la Escuela Nacional de Salud Pública (ENSAP). Afiliación: Instituto Finlay. Centro de Investigación-Producción de Vacunas y Sueros. La Habana, Cuba.*

#### **Profesores Auxiliares:**

**Dra. María J. Valdés Hernández.** *Máster en Bacteriología Micología (MsC.). Profesor Auxiliar del Instituto Superior de Ciencias Médicas de La Habana. Afiliación: Escuela Latinoamericana de Ciencias Médicas (ELAM), Cuba.*

**Dr. Antonio Melchor Rodríguez.** *Doctor en Ciencias Técnicas (PhD). Profesor Titular del Departamento Central de Inmunología del Instituto Superior de Ciencias Médicas de La Habana. Afiliación: Instituto Superior de Ciencias Médicas de La Habana.*

#### **Asistencia técnica:**

**Ing. Ivet Álvarez Díaz.** *Ingeniera Informática. Tecnólogo de 1er nivel. Afiliación: Gestión de Información. Instituto Finlay. Centro de Investigación-Producción de Vacunas y Sueros. Ave. 27 No. 19805, La Lisa, A.P. 16017 Cod. 11600. Telf: 53 (7) 2080982. Email: [jalvarez@finlay.edu.cu](mailto:jalvarez@finlay.edu.cu).*

## **GUÍA GENERAL**

La Red Latinoamericana de Información Científico-Técnica en Vacunas (PNUD, ONU) con la coordinación académica del Instituto Finlay (Cuba), la Universidad Virtual de Salud de INFOMED (Cuba) y la Escuela Nacional de Salud Pública (MINSAP, Cuba) convocan al curso “Prevención de la enfermedad meningocócica”

La enfermedad meningocócica (EM), entidad clínica ocasionada por *Neisseria meningitidis*, constituye un importante problema de salud para varias regiones del mundo. El curso que le ofrecemos introduce a los participantes en los principios y métodos de la investigación microbiológica, inmunológica y epidemiológica para la lucha contra esta enfermedad.

El programa académico está formado por 4 temas, uno de ellos introductorio. Este tema está dirigido a los estudiantes que por primera vez tiene la experiencia de cursos bajo esta modalidad o bajo la plataforma Moodle. Las clases se extenderán por 16 semanas (145 horas).

El participante realizará actividades individuales y grupales con orientación y acompañamiento tutorial. Cada tema tendrá su evaluación independiente mientras que el examen final será coordinado por el profesor principal a partir de las propuestas de cada uno de los profesores por temas.

Al finalizar el curso, los participantes podrán caracterizar las cepas de *N. meningitidis* circulantes en cada uno de sus países así como colaborar en proyectos de prevención en contra de esta enfermedad. Establecer los métodos de control de la infección por la vacunación antimeningocócica y hacer un seguimiento postvacunación. Todo ello contribuirá directamente con un mejor funcionamiento de los programas nacionales de lucha contra la EM y el comportamiento adecuado ante las situaciones epidémicas.

### **PROGRAMA:**

#### **Propósito**

El propósito del curso “Prevención y control de la enfermedad meningocócica”, será ofrecer a todos los participantes, un mayor conocimiento y comprensión sobre los aspectos epidemiológicos, microbiológicos e inmunológicos de esta enfermedad, y posibilitar el seguimiento de los posibles efectos adversos de las vacunas existentes para su control.

#### **Fundamentación**

La enfermedad meningocócica (EM), entidad clínica ocasionada por *Neisseria meningitidis*, constituye un importante problema de salud para varias regiones del mundo. Esta enfermedad, que afecta principalmente a los niños y adolescentes, muestra en algunos casos una evolución fulminante, así como una elevada morbimortalidad y la capacidad de producir brotes o epidemias, propiedades que la mantienen como un tema de constante actualidad. Con estos elementos, Cuba ha incluido en su programa de

inmunización una vacuna contra la enfermedad meningocócica producida por los serogrupos B y C.

Este curso introduce a los participantes en los principios y métodos de la investigación microbiológica, inmunológica y epidemiológica para la lucha contra esta enfermedad. Presenta, además, los principales procedimientos técnicos empleados para la caracterización de las cepas de *N. meningitidis* aisladas de enfermos y portadores; así como otros aspectos asociados al diagnóstico microbiológico de la misma. Se introducen y desarrollan los conocimientos asociados con la inmunología de *N. meningitidis*, incluyendo el uso y desarrollo de nuevas vacunas. Finalmente, se ofrecen conocimientos sobre la farmacovigilancia, en especial, a la post-vacunal. Esto último, se hace a partir de un caso práctico y asociado con una experiencia real.

### **Certificación**

El curso está certificado por la Escuela Nacional de Salud Pública, del Ministerio de Salud Pública de Cuba (Dictamen 31/Marzo del 2009). El documento acreditativo será emitido por la Organización Panamericana de la Salud (OPS).

### **Objetivos docentes.**

El participante debe ser capaz de:

- Identificar el funcionamiento de los programas nacionales de lucha contra la EM y pueda responder de forma adecuada ante situaciones de brotes epidémicos.
- Describir los principales procedimientos técnicos empleados para la caracterización de las cepas de *N. meningitidis* aisladas de enfermos y portadores.
- Identificar los principales mecanismos de defensa frente a las infecciones para poder caracterizar la respuesta inmune contra *N. meningitidis*.
- Reconocer los principales métodos serológicos para evaluar la inmunogenicidad de las vacunas *contra N. meningitidis*.
- Seleccionar dentro de las vacunas existentes contra la EM las más adecuadas en función de las cepas circulantes en su región o país.
- Identificar los principales métodos de obtención de información para la farmacovigilancia.
- Proponer a partir de un enfoque general, la solución a los problemas de la farmacovigilancia.
- Contribuir con el programa de lucha contra esta enfermedad.

### **Estructura del curso.**

Impartido bajo la modalidad online. El curso se organizó por temas de aprendizaje. En cada tema, se dispondrá de un texto introductorio, conferencias individuales, un ejercicio de autoevaluación, lecturas complementarias y sugerencias de ampliación, además de un examen del tópico.

Las conferencias contienen la parte fundamental del curso, cada una de ellas se dividirá en varias secciones para su mejor acceso y lectura. Los *ejercicios prácticos* son

experiencias que le ayudarán a entender los conceptos, principios y métodos presentados en las secciones de conferencia y en la bibliografía recomendada.

Se dispondrá también de textos o materiales que matizarán, ampliarán e ilustrarán los diferentes aspectos del curso. Cada tema contará, en algunos casos, con un apartado de glosario y siempre existirá otro de referencias bibliográficas. Se ofrecerán enlaces a Internet para un mejor seguimiento de los contenidos tratados.

Además de los temas esenciales, se incluirá un tema con las orientaciones generales, las novedades y una Biblioteca complementaria para todo el curso. En esa sección se incluirá una carpeta con una Bibliografía de interés para todos los temas.

Se incluirá un video, a modo de ejemplo, sobre el impacto de la enfermedad en la población, específicamente en el “cinturón” de la meningitis en África, donde se muestran las experiencias de médicos cubanos y africanos.

El apoyo didáctico fundamental del curso es el libro digital “Prevención de la Enfermedad Meningocócica”. Sus autores son los profesores principales del curso y está editado por FINLAY EDICIONES (versión digital). La edición impresa podremos hacérsela llegar, una vez terminado el curso, a la dirección postal que el participante indique.

### **Dirigido a:**

El curso está dirigido a todos aquellos médicos, microbiólogos, inmunólogos y epidemiólogos interesados en la comprensión de las enfermedades infecciosas, específicamente en el diagnóstico, prevención, control y farmacovigilancia de la enfermedad meningocócica. Así como a los licenciados en enfermería vinculados con el control de las enfermedades infecciosas o la vacunología, docentes de pregrado y posgrado de ciencias de la salud y asignaturas biomédicas, bio-analistas, tecnólogos de la salud, químicos farmacéuticos, personal de los centro de vacunación, médicos de la familia y otros de la atención primaria de salud.

### **Duración y modalidad**

**Modalidad:** Virtual

**Cobertura:** Regional

**Inscripciones:** Selección

**Duración:** 16 semanas (145 horas virtuales)

**Plazas limitadas:** 50 plazas

**Fecha de apertura de la matrícula:** 9 de enero del 2012.

**Fecha límite para solicitar la matrícula:** 30 de enero del 2012.

**Inicio del curso:** 30 de enero del 2012.

### **Criterios de selección.**

- Por orden de inscripción.
- El solicitante debe cumplir con el perfil de los estudiantes (ver acápite Dirigido a:)

El contenido está estructurado de la siguiente forma:

## **Tema 0 – Tema Introdutorio.**

### **Objetivos:**

Utilizar la plataforma de enseñanza online y explicar la estructura en detalle del curso.

### **Contenido:**

- Uso de la plataforma Moodle.

### **Orientaciones metodológicas**

La primera semana se impartirá una introducción muy general sobre la situación actual de la EM. Esto servirá para ayudar al participante a ubicarse en el contexto del tema y sobre todo a interactuar con la plataforma Moodle. Durante una semana completa, los estudiantes harán algunos ejercicios que les permitirán aprender todas las posibilidades de la plataforma y conocer sobre todos los aspectos del curso. El participante contará con una guía y cronograma de actividades que le orientará sobre todos los aspectos básicos de este tipo de plataforma y la asistencia técnica de una de las profesoras.

- Examen Final.
- Foro.

### **Bibliografía:**

- Alvarez, I. Guía instructiva para participantes. (documento digital). Instituto Finlay; 2009.
- Castro, E. Manual del Profesor de Moodle Acceso: 17/9/2010, <http://download.moodle.org/docs/teachermanual-es.pdf>.

## **Tema 1: Enfermedad meningocócica. Diagnóstico microbiológico.**

### **Objetivos:**

- Explicar los conceptos fundamentales de las enfermedades infecciosas y específicamente los de la enfermedad meningocócica.
- Evaluar a un mayor nivel de profundidad el diagnóstico microbiológico de esta entidad clínica.
- Identificar una situación de epidemia por enfermedad meningocócica.
- Confrontar los principales procedimientos técnicos básicos empleados para la caracterización de las cepas de *N. meningitidis* aisladas de enfermos y portadores.

### **Contenido:**

- Enfermedad meningocócica. Diagnóstico microbiológico.

### **Orientaciones metodológicas:**

La organización en la plataforma tecnológica de este tema será:

- Orientaciones metodológicas y evaluación
- Clase. Enfermedad meningocócica. Diagnóstico microbiológico.
- Autoevaluación.
- Trabajo de Control
- Bibliografía Básica

En la clase se tratan de manera general los principales aspectos relacionados con la enfermedad meningocócica (EM). Encontrarán una descripción exhaustiva de su agente etiológico: *Neisseria meningitidis* y una reseña sobre los aspectos más sobresalientes de su estructura antigénica. Además, se hace referencia a la patogenia y a las diferentes formas de presentación de esta entidad clínica. Posteriormente se abordan las pruebas diagnósticas de laboratorio, haciéndose especial énfasis en las

características de la muestra microbiológica, la preparación del frotis para el examen microscópico directo, los medios de cultivo comúnmente utilizados para la recuperación de este microorganismo, así como otras pruebas bioquímicas y enzimáticas que permiten la identificación de las especies pertenecientes al género *Neisseria*. Se exponen brevemente las pruebas serológicas para la caracterización fenotípica de las cepas de *N. meningitidis* y por último se realiza un acercamiento a los elementos de la epidemiología, la prevención y el control de la EM.

### **Guía de estudio:**

Aunque el tema expone de manera sintetizada los elementos más importantes de la EM y su diagnóstico, los participantes encontrarán un soporte de literatura básica y complementaria de la que podrán auxiliarse, así como los gráficos y figuras que acompañan al texto. El **tema** se encuentra dividido en los siguientes acápites:

- Introducción
- Agente etiológico
- Estructura antigénica
- Patogenia
- Datos clínicos
- Diagnóstico microbiológico
- Epidemiología

### **Evaluación**

Al final de cada clase se incluye una sección de autoevaluación que solo podrá contestar una sola vez y en un tiempo de 10 minutos, al finalizar el tema estudiado se indica un Trabajo de Control Parcial y al finalizar el curso completo se deberá contestar el examen final donde hay preguntas referentes a este tema. En el Foro, se incluirán temas a modo de debate e intercambio, la participación del estudiante dentro del grupo virtual y su desempeño será también parte de la evaluación.

### **Bibliografía:**

1. Andrew, JF.; Muhamed-Kheir, T.; Vogel, U. Standardized nonculture techniques recommended for European reference laboratories. *FEMS Microbiol Rev.* 2007, 31(1):84–88.
2. Brehony, C.; Jolley, KA.; Maiden, MCJ. Multilocus sequence typing for global surveillance of meningococcal disease. *FEMS Microbiol Rev.* 2007, 31(1):15–26.
3. Caugant, DA.; Tzanakaki, G.; Kriz, P. Lessons from meningococcal carriage studies. *FEMS Microbiol Rev.* 2007, 31(1):52–63.
4. Climent, Y.; Urwin, R.; Yero, D.; Martínez, I.; Martín, A.; Sotolongo, F.; Maiden, MCJ.; Pajón, R. The genetic structure of *Neisseria meningitidis* populations in Cuba before and after the introduction of a serogroup BC vaccine. *Infection, Genetics and Evolution.* 2010, 10(4):546–554.
5. Climent, Y.; Yero, D.; Martínez, I.; Martín, A.; Jolley, KA.; Sotolongo, F.; Maiden, MCJ.; Urwin, R.; Pajón, R. Clonal Distribution of Disease-Associated and Healthy Carrier Isolates of *Neisseria meningitidis* between 1983 and 2005 in Cuba. *Journal of Clinical Microbiology.* 2010, 48(3):802–810.
6. Vázquez, LA.; Enríquez, R.; Abad, A.; Alcalá, B.; Salcedo, C.; Arreaza, L. Antibiotic resistant meningococci in Europe: Any need to act? *FEMS Microbiol Rev.* 2007, 31(1):64–70.

## **Tema 2: Inmunidad contra *Neisseria meningitidis*.**



**Objetivos:**

- Identificar los principales mecanismos inespecíficos y específicos de defensa frente a las infecciones.
- Caracterizar la respuesta inmune contra *N. meningitidis*.
- Identificar los principales métodos serológicos para evaluar la inmunogenicidad de las vacunas contra *N. meningitidis*.
- Relacionar la estructura de *N. meningitidis* con el desarrollo de las vacunas.
- Identificar las vacunas existentes, o en fase de desarrollo, contra la enfermedad meningocócica.

**Contenido:**

- Mecanismos de defensa frente a infecciones (I). Fases de reconocimiento y activación de la respuesta inmune.
- Mecanismos de defensa frente a infecciones (II). Fase efectora de la respuesta inmune.
- Mecanismos de defensa frente a infecciones (III). Respuesta Inmune contra *Neisseria meningitidis*.
- Vacunas contra la enfermedad meningocócica.

La estructura organizativa en la plataforma tecnológica para impartir en 4 clases este tema será:

- Orientaciones metodológicas y Evaluación.
- Clase I. Mecanismos de defensa frente a infecciones (I). Fases de reconocimiento y activación de la respuesta inmune.
- Autoevaluación Tema I.
- Clase II. Mecanismos de defensa frente a infecciones (II). Fase efectora de la respuesta inmune.
- Autoevaluación Tema II.
- Clase III. Mecanismos de defensa frente a infecciones (III). Respuesta Inmune contra *Neisseria meningitidis*.
- Autoevaluación Tema III.
- Clase IV. Vacunas contra la enfermedad meningocócica.
- Autoevaluación Tema IV.
- Trabajo de Control.
- Bibliografía Básica.

**Clase 1****Orientaciones metodológicas:**

La presente clase es la primera de dos que abarcarán de forma básica los aspectos generales relacionados con los mecanismos de defensa del hospedero ante diferentes agentes biológicos. Se comenzará por la definición de los distintos mecanismos de defensa; inespecíficos y específicos, sus características, etc. se explicarán además los órganos y células de la respuesta inmune y sus fases, haciendo hincapié en los mecanismos relacionados con el reconocimiento del agente extraño y la activación de las células del sistema inmune. Sugerimos que los estudiantes valoren en su práctica diaria los distintos temas que se expondrán, analizando en particular las infecciones más comunes en los distintos niveles de atención de salud, así como los elementos diagnósticos a su alcance y relacionarlos con los distintos contenidos que se expondrán a continuación.

**Guía de estudio:**



Aunque esta clase se presenta de forma resumida y abarca los conocimientos que de forma esencial debe conocer el estudiante, éste puede ampliar sus conocimientos consultando la bibliografía complementaria. Son de utilidad los diferentes gráficos, tablas, figuras, imágenes o textos a los que pueden acceder y que están claramente señalizados. La clase se divide en los siguientes **temas**:

- Mecanismos inespecíficos de defensa. Primeras líneas de defensa.
- Mecanismos específicos de defensa. La respuesta inmune.
- Propiedades de la respuesta inmune.
- Clasificación de la inmunidad.
- Órganos linfoides.
- Fases de la respuesta inmune.

## **Clase 2**

### **Orientaciones metodológicas:**

Esta clase complementa la anterior, cerrando el ciclo de la respuesta inmune, del reconocimiento y activación, hacia el desarrollo de los diferentes mecanismos efectoros. Conoceremos la especialización que ha desarrollado el sistema inmune en esta fase, para poder responder de forma particular a cada microorganismo acorde a sus características. El estudio de la respuesta inmune primaria y secundaria es de gran valor, de tal forma que los estudiantes podrán comprender las distintas respuestas según el inmunógeno empleado, así como los esquemas de las diferentes vacunas. También en esta clase los estudiantes deberán valorar de forma práctica los distintos temas, asociándolos a su práctica profesional diaria. Sugerimos el análisis de los elementos diagnósticos disponibles. Es primordial que se actualicen sobre el programa cubano de vacunación, el cual se tomará como ejemplo para el análisis.

### **Guía de estudio:**

Esta clase se presenta de forma muy resumida, contemplando sólo los conocimientos básicos que debe conocer el estudiante, sin embargo puede ampliarlos consultando la bibliografía complementaria. Se incluye una serie de gráficos, tablas, figuras, imágenes o textos a los que pueden acceder y que están claramente señalizados. También estará a disposición del participante el profesor para la aclaración de duda y se intercambiará entre estudiantes y profesores sobre opiniones y puntos de vistas. La clase se divide en los siguientes **temas**:

- Mecanismos mediados por anticuerpos en la fase efectora de la respuesta inmune.
- Mecanismos efectoros de las reacciones inmunitarias mediadas por células T.
- Respuesta inmune primaria y secundaria. Definición. Categorías.
- Mecanismos de defensa frente a bacterias, virus, hongos y parásitos.

## **Clase 3.**

### **Orientaciones metodológicas:**

En esta clase se integraran los conocimientos adquiridos en las clases anteriores sobre los mecanismos de defensa, así como los referentes a la estructura antigénica, la patogenia, datos clínicos, elementos diagnósticos y otros de *Neisseria meningitidis*. Se sugiere revisar exhaustivamente estos temas como paso previo al estudio de esta clase, esto le facilitará una mejor comprensión de los distintos aspectos relacionados con la respuesta inmune contra este microorganismo. Igualmente, los participantes deberán, analizar los resultados de la estrategia de vacunación empleada en nuestro país para el control de la enfermedad meningocócica.

### **Guía de estudio:**

Al igual que señalamos en clases anteriores, la clase presenta los conocimientos básicos sobre el tema y debe conocer el participante del curso, sin embargo puede ampliarlos consultando la bibliografía complementaria. Podrá acceder además a gráficos, tablas, figuras, imágenes o textos. La clase se divide en los siguientes **temas**:

- Mecanismos inespecíficos de defensa contra *Neisseria meningitidis*. Respuestas inmunitarias frente a *Neisseria meningitidis*.
- Resistencia de *Neisseria meningitidis* a los mecanismos de defensa del hospedero.
- Vacunas contra *Neisseria meningitidis*.
- Métodos serológicos para la evaluación de la inmunidad humoral.

#### **Clase 4**

##### **Orientaciones Metodológicas:**

Con esta clase se culmina el nivel básico de conocimientos sobre las vacunas profilácticas contra *Neisseria meningitidis* que ya habían sido introducidas como un acápite de la tercera clase del Profesor Ochoa (Ver Clase 3) sobre los “Mecanismos de Defensa Frente a las Infecciones” en la cual se hace especial énfasis en los aspectos relacionados con la respuesta inmune frente a *N. meningitidis*. Existe un gran volumen de información sobre las vacunas antimeningocócicas disponibles, del enfoque histórico de su desarrollo, las diferentes generaciones de vacunas desde las más simples, las conjugadas, las múltiples, sus mecanismos de protección, indicaciones y las vacunas en desarrollo. En esta clase solo se brindará una guía básica para que adquieran los conocimientos fundamentales y puedan profundizar mediante auto-estudio en este importante tema. Les indicaremos las fortalezas de la Industria Biotecnológica-Farmacéutica cubana en este tema, pero también los productos y desarrollos de otras industrias. En la Clase 3 del Dr. Ochoa se presenta un resumen sobre el acápite “Vacunas contra *Neisseria meningitidis*” como subtema de esta clase 3, el mismo constituye una excelente introducción a la presente clase y a la vez resume la misma. A continuación les presentare una Guía de Estudio, la misma estará enlazada con una presentación PowerPoint que permitirá ir disponiendo de resúmenes, ilustraciones, comparaciones, etc., en forma didáctica y para una mejor comprensión, las láminas de esa presentación se indican como L-1,2,3, etc., hasta la 42. También estará enlazada con tablas y con las referencias bibliográficas que fueron seleccionadas como importantes dentro del tema. De esta forma el resumen que representa la Guía de Estudio podrá ser profundizado.

##### **Guía de estudio:**

En esta clase se ha mantenido la misma estructura que las anteriores, presentando la misma de forma resumida. Se reflejan los conocimientos básicos que son ineludibles y las orientaciones e indicaciones para poder ampliar esos conocimientos, dependiendo de necesidades, según el grado de especialización y el nivel de los estudiantes. Se señalarán las referencias bibliográficas fundamentales. Se les brindarán, así mismo, algunos accesos a resúmenes, tablas, gráficos, clases magistrales, que consideramos puedan ser de gran utilidad. Estos recursos, están señalados de igual manera que en clases anteriores. Con fines didácticos hemos dividido la clase en los siguientes **temas**:

- Primeras medidas profilácticas y primera generación de vacunas antimeningocócicas.
- Segunda generación de vacunas antimeningocócicas basadas en polisacáridos capsulares.
- Vacunas antimeningocócicas conjugadas de polisacáridos capsulares.

- Vacunas antimeningocócicas contra el serogrupo B.
- Tendencias futuras en las vacunas antimeningocócicas.

### **Evaluación**

Al final de cada clase se incluye una sección de autoevaluación que solo podrá contestar una sola vez y en un tiempo de 10 minutos, al finalizar el tema estudiado se indicará un Trabajo de Control Parcial.

### **Bibliografía:**

1. Domínguez F, Menéndez J, Ochoa R. An effective serogroup B meningococcal vaccine. *Vaccine*. 2006; 24:7025–26
2. Frasch, CE.; Borrow, R.; Donnelly, J. Bactericidal antibody is the immunologic surrogate of protection against meningococcal disease. *Vaccine*. 2009; 27S:B112–16
3. Girard, MP.; Preziosi, MP.; Teresa, M.; Kieny, MP. A review of vaccine research and development: Meningococcal disease. *Vaccine*. 2006;24: 4692–700
4. Harrison, LH. Prospects for Vaccine Prevention of Meningococcal Infection. *Clinical Microbiology Reviews*. 2006; 19(1):142–64.
5. Lionel, KT.; Carlone, G.; Borrow, R. Advances in the Development of Vaccines against *Neisseria meningitidis*. *N Engl J Med*. 2010; 362:1511-20.
6. Ochoa, R. *Bases Metodológicas para la Evaluación de Anticuerpos en Ensayos Clínicos de Vacunas*. 2da Edición. Ciudad de La Habana: Finlay Ediciones; 2008.
7. Ochoa, R. *Inmunoepidemiología y Estrategias de Vacunación*. 2da Edición. Ciudad de La Habana: Finlay Ediciones; 2008.
8. Ochoa, R. *Sistemas ELISA en ensayos clínicos de vacunas y estudios seroepidemiológicos*. Tesis para optar por el Grado de Doctor en Ciencias Médicas. Instituto Superior de Ciencias Médicas de La Habana; 2002.
9. Sadarangani, M.; Pollard, AJ. Serogroup B meningococcal vaccines -an unfinished store. *Lancet Infect Dis*. 2010;10:112–24
10. Sotolongo, F.; Campa, C.; Casanueva, V.; Fajardo, E.; Cuevas, I.; González, N. Cuban Meningococcal BC Vaccine: Experiences & Contributions from 20 Years of Application. *MEDICC Review*. 2007; 9(1):16-22
11. Stephens, DS. Conquering the Meningococcus. *FEMS Microbiol Rev*. 2007;31(1):3–14
12. WHO. *Standardization and validation of serological assays for the evaluation of immune responses to Neisseria meningitidis serogroup A/C vaccines*. Geneva: WHO/V&B/99.19; 1999.

### **Módulo 3: Farmacovigilancia de vacunas.**

#### **Objetivos:**

- Caracterizar la importancia de la farmacovigilancia en la sostenibilidad de los programas de inmunización y en el programa de desarrollo de nuevas vacunas.
- Identificar los principales métodos de obtención de información para la farmacovigilancia.
- Informar los resultados de la vigilancia de los eventos adversos de una vacuna antimeningocócica contra los serogrupos de N. meningitidis B y C.
- Identificar, a partir de un enfoque general, la solución a los problemas de la farmacovigilancia.

#### **Contenido:**

- Importancia de la farmacovigilancia de vacunas.

- Principales métodos para la obtención de la información en la farmacovigilancia en vacunas.
- Resultados de la vigilancia de eventos adversos en la vacuna antimeningocócica serogrupos B y C.

La organización en la plataforma tecnológica de este tema será:

- Orientaciones metodológicas y Evaluación
- Clase I. Importancia de la farmacovigilancia de vacunas.
- Autoevaluación Tema I.
- Clase II. Principales métodos para la obtención de la información en la farmacovigilancia en vacunas.
- Autoevaluación Tema II.
- Clase III. Resultados de la vigilancia de eventos adversos en la vacuna antimeningocócica serogrupos B y C.
- Autoevaluación Tema III.
- Trabajo de Control.
- Bibliografía Básica.

### **Orientaciones metodológicas:**

#### **Clase 1**

Esta clase es la primera de tres, la cual abarcará aspectos generales relacionados con la farmacovigilancia de vacunas. El objetivo central de esta sección es explicar la importancia de la farmacovigilancia en la sostenibilidad de los programas de inmunización y en el programa de desarrollo de nuevas vacunas. Se aportarán elementos para que los participantes puedan completar los perfiles de seguridad de las vacunas producidas por la industria cubana, algunas de las cuales son producto de una patente auténtica del país. Se explicará: la clasificación de frecuencia de eventos adversos esperados según dosis administradas; la definición de eventos adversos y de eventos adversos serios; balance riesgo beneficio de las vacunas; los enfoques que permiten garantizar la seguridad y la ética de la inmunización; los antecedentes históricos de la farmacovigilancia de vacunas y los tipos de eventos adversos detectados durante su monitoreo y vigilancia.

#### **Guía de estudio:**

Esta clase muestra de forma resumida los aspectos esenciales a conocer por el estudiante, aspectos que puede ampliar en cada caso consultando la bibliografía complementaria. Son de utilidad los diferentes gráficos, tablas, figuras, imágenes o textos a los que pueden acceder y que están claramente señalizados. Ante las dudas que el participante del curso presente, se puede consultar directamente al profesor usando el correo interno. La clase se divide en los siguientes **temas**:

- Fundamentación de la vigilancia postlicenciamiento de vacunas.
- Clasificación de reacciones adversas esperadas según la naturaleza del producto.
- Clasificación de reacciones adversas según frecuencia de aparición.
- Balance riesgo-beneficio de vacunas.
- Propósitos de los estudios de farmacovigilancia.

#### **Clase 2**

### **Orientaciones metodológicas:**

En esta clase se mostrarán los resultados obtenidos en estudios de farmacovigilancia de vacunas antimeningocócicas para que pueda comprenderse como se concreta el

resultado de esa vigilancia. El objetivo es que al finalizar esta clase, el estudiante sea capaz de describir el perfil de seguridad de las vacunas meningocócicas. Con ello, integraremos los conocimientos adquiridos en las clases anteriores sobre la farmacovigilancia.

### **Guía de estudio:**

Al igual fue señalado en clases anteriores, esta clase se presenta de forma resumida todo el contenido existente sobre el tema. Se ofrece la información fundamental, es decir aquella que permita apreciar la coherencia existente en los resultados de la vigilancia de eventos antes del registro y luego de finalizada la fase III del desarrollo del medicamento. Por ello es recomendable que el participante consulte la bibliografía de apoyo. El profesor estará disponible a través del Foro o Chat. Ante dudas o preguntas, el participante podrá contactar al profesor directamente a su email. La clase se divide en los siguientes **temas**:

- Lógica de la vigilancia de seguridad: desde desarrollo farmacéutico hasta la farmacovigilancia.
- Estudios controlados de seguridad Fase I, II y III: resultados obtenidos.
- Fuentes de información para la farmacovigilancia: el caso de Cuba.
- Resultados más sobresalientes de los estudios especiales de farmacovigilancia.

### **Evaluación:**

Al final de cada clase se incluye una sección de autoevaluación que solo podrá contestar una sola vez y en un tiempo de 10 minutos, al finalizar el tema estudiado se indica un Trabajo de Control Parcial y al finalizar el curso deberá contestar el examen final donde hay preguntas referentes a este tema. También se considerará, como parte de la evaluación, la participación del estudiante en el Foro.

### **Bibliografía:**

1. Budhiraja S, Akinapelli R. Pharmacovigilance in vaccines. *Indian J Pharmacol.* 2010; 42(2):117
2. Cuevas, I.; Casanueva, V.; Galindo, MA.; Armesto, M. Domínguez, F.; Mesa, I.; Quintero, D. Exploración de eventos adversos a VA-MENGOCC-BC en tres municipios de Ciudad de La Habana, 1998. *VacciMonitor.* 1999; 8(7):5-11.
3. Cuevas, IE. La farmacovigilancia en la industria farmacéutica. *VacciMonitor.* 2007; Enero-Abril; 16 (1): 23-28
4. Galindo, B.; Galindo, MA.; Pérez, A. Sistema de vigilancia de eventos adversos consecutivos a la vacunación en la República de Cuba. *Revista Cubana Medicina Tropical.* 1999; 51(3):194-200.
5. Goyetche, R.; Pérez, A.; Morena, G.; Pérez, G.; Giachetto, G.; Pérez, MC.; Rubio, I.; Montano, A.; Ferrari, A. Efectos adversos asociados a la vacuna antimeningocócica VA-MENGOCC-BC. *Rev Med Uruguay.* 2004; 20:102-105.
6. ISDB EU: Berlin Declaration on Pharmacovigilance – January 2005. Disponible en [http://www.isdbweb.org/documents/uploads/Declaration/Berlin\\_Declaration\\_Berlin%20Engl.pdf](http://www.isdbweb.org/documents/uploads/Declaration/Berlin_Declaration_Berlin%20Engl.pdf), accedido 12 de julio 2010.
7. Madurga, M.; Sanz, FJ. de Abajo Iglesias, O. Farmacovigilancia de las vacunas: cómo identificar nuevos riesgos. *Rev Pediatr Aten Primaria.* 2005; 7 (Supl 4):S75-91.
8. van Puijenbroek, EP.; Bate, A.; Leufkens, HGM.; Lindquist, M.; Orre, R.; Egberts, AC. A comparison of measures of disproportionality for signal detection in spontaneous reporting systems for adverse drug reactions. *Pharmacoepidemiology and drug safety.* 2002; 11: 3–10.

9. WHO. Regulation of vaccines: building on existing drug regulatory authorities. WorldHealthOrganization, Geneva, 1999. Disponible en: [http://whqlibdoc.who.int/hq/1999/WHO\\_V&B\\_99.10.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/1999/WHO_V&B_99.10.pdf), accedido 7 de mayo 2010.

### **Evaluación e interacción con los profesores.**

La evaluación del trabajo de los participantes en el curso se derivará del desarrollo adecuado de las tareas propuestas en el plazo establecido. Cada tema tendrá su evaluación independiente.

Los profesores del curso harán un informe evaluador de las tareas realizadas por cada participante en cada uno de temas propuestos. La política de calificación será de aprobado o desaprobado. Para lo cual, se consideraran los siguientes indicadores que suman 100 puntos.

Participación en el Grupo.	15 puntos
Auto-evaluaciones.	35 puntos (7 por temas)
Examen parcial por temas.	30 puntos (10 por temas)
Examen final.	20 puntos

Es importante que el estudiante logre la participación en clase o grupo de trabajo, los miembros del grupo deben participar en los temas de discusión que serán propuestos por los profesores o tutores. La comunicación del grupo se puede establecer a través de diversos medios (Email, Chat, listas de discusión, incluso directamente al email del profesor). La participación en el Forum se evaluará de 5 puntos para cada tema.

Los profesores estarán pendientes de las intervenciones de los estudiantes durante el tiempo que transcurre cada tema. El coordinador general, monitoreará todo el tiempo las intervenciones de los estudiantes. La asistencia técnica (asesor técnico) estará disponible las 18 semanas que dure el curso para reportar problemas de acceso o conexión o pedir orientación sobre alguna otra situación que se le presente al estudiante.

El examen final será un cuestionario a responder online, coordinado por el profesor principal a partir de las propuestas de cada uno de los profesores por temas. El mismo cubrirá todas las clases y materiales del curso. Todos los que superen el 60% de los puntos para las diferentes fases del curso, recibirán la categoría de aprobados y su certificación correspondiente.

### **REQUISITOS TECNOLÓGICOS:**

Para un adecuado seguimiento del curso, los participantes deben disponer de las herramientas computacionales y de las comunicaciones que les permitan el acceso a Internet al menos 2 veces a la semana, usando cualquier navegador. Se necesita contar también con una cuenta de correo electrónico.

## **CONDUCTA ÉTICA:**

Se espera de los participantes al curso una conducta consistente con la ética profesional en cuanto al respecto de los derechos de autor y el manejo confidencial de los materiales correspondientes. Todo el material aquí incluido está protegido por Copyright



## CALENDARIO

Calendario	Semanas																
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	
<b>Modulo 0 – Modulo introductorio.</b>	■	■															
Clase I	■																
Trabajo de Control		■															
<b>Modulo 1: Enfermedad meningocócica. Diagnóstico microbiológico.</b>			■	■	■												
Clase I.			■														
Autoevaluación.				■													
Trabajo de Control					■												
<b>Modulo 2: Inmunidad contra <i>Neisseria meningitidis</i>.</b>						■	■	■	■	■	■						
Clase I						■											
Autoevaluación Clase I.							■										
Clase II.								■									
Autoevaluación Clase II.									■								
Clase III.										■							
Autoevaluación											■						
Clase IV.												■					
Autoevaluación													■				
Trabajo de Control.														■			
<b>Modulo 3: Farmacovigilancia de vacunas.</b>												■	■	■			
Clase I.																	
Autoevaluación																	
Clase II.																	
Autoevaluación																	
Clase III.																	
Autoevaluación																	
Trabajo de Control																	
<b>Examen final y clausura del curso.</b>																	■

## Síntesis curricular

### EQUIPO DOCENTE:

#### Coordinador académico

**Dr. Gustavo Sierra González.** [gsierra@finlay.edu.cu](mailto:gsierra@finlay.edu.cu)

Doctor en Medicina. Especialista en Inmunología y Bioquímica. Doctor en Ciencias Médicas [PhD]. Académico Titular de la Academia de Ciencias de Cuba. Profesor Adjunto del Instituto Superior de Ciencias Médicas de la Habana, y de Santiago de Cuba, del Instituto de Farmacia de la Universidad de la Habana, Profesor Visitante de la Universidad de Oriente. CARIBRO FOUNDER PROFESOR. Fundador y Primer Presidente de la Sociedad Cubana de Inmunología y Miembro Actual de su Junta Directiva. Miembro de la Sociedad Panamericana de Infectología Pediátrica y otras Sociedades Científicas. Presidente del Comité de Expertos en Vacunas de Cuba. Director, Tutor y Asesor de más de 50 Tesis de Doctorado y de varias decenas de Tesis. Presidente en el Tribunal Nacional Permanente de Grados Científicos en Ciencias Básicas Médicas. Autor/coautor de más de 200 artículos científicos publicados en Revistas Nacionales e Internacionales y participante en innumerables Eventos Científicos. Autor de más de 10 patentes. Uno de los autores principales de la Vacuna Antimenigococcica cubana por cuya patente recibió la Medalla de Oro de la Organización Mundial de la Propiedad Intelectual. Uno de los autores principales de las vacunas cubanas contra la Leptospirosis, contra el Cólera, y otras. Asesor de la OMS y OPS en numerosas ocasiones y países.

#### Profesores principales:

**Dra. Isabel Martínez Mota.** [isabelm.motas@infomed.sld.cu](mailto:isabelm.motas@infomed.sld.cu)

Doctor en Medicina. Doctor en Ciencias Médicas (PhD). Médico Especialista de Primer y Segundo Grado en Microbiología. Profesor Titular de la Facultad “Finlay-Albarrán” del Instituto Superior de Ciencias Médicas de La Habana. Investigador Titular y Especialista de la Vicepresidencia de Producción del Instituto Finlay (Centro de Investigación-Producción de Vacunas). Miembro de diferentes sociedades científicas (Sociedad Cubana de Microbiología, Sociedad Cubana de Inmunología y Sociedad Cubana de Farmacia). Secretaria del Tribunal Nacional Permanente de Grados Científicos del ISCM “Victoria de Girón y Miembro del Tribunal Permanente de Infectología y Medicina Tropical del Instituto “Pedro Kouri”. Autor/coautor de más de 50 artículos científicos publicados en Revistas Nacionales e Internacionales. Participa en innumerables Eventos Científicos (Nacionales e Internacionales). Autor de dos patentes. Tutor o asesor de más de 40 Tesis. Realiza asesoría de la OPS en Ecuador y participa en varias misiones técnicas a otros países. Integra varios proyectos de investigación, 10 de ellos con la categoría de Premios Nacionales de la Academia de Ciencias de Cuba

**Dr. Rolando Felipe Ochoa.** [ochoa@finlay.edu.cu](mailto:ochoa@finlay.edu.cu)

Doctor en Medicina. Doctor en Ciencias Médicas (PhD). Especialista de Primer y Segundo Grado en Inmunología. Investigador Titular. Director de Ediciones Finlay. Profesor Titular del ISCM de La Habana. Miembro Fundador y Titular de la Sociedad Iberolatinoamericana de Biotecnología, de la Sociedad Cubana de Inmunología y de la Asociación Latinoamericana de Inmunología. Miembro de la Sociedad Cubana de Farmacología y del Grupo de Referencia del Brighton Collaboration. Forma parte de los Tribunales de Especialidad de Primer y Segundo Grado en Inmunología, y del

Tribunal para la Categoría Docente Principal de Titular y Auxiliar. Tutor y Asesor de numerosas Tesis. Autor de Registros Médicos Sanitarios en Cuba y varios países. Ha participado en numerosos proyectos de investigación, seis de ellos con la categoría de Premios Nacionales de la Academia de Ciencias de Cuba.

**Dr. Iván Cuevas.** [cuevas@finlay.edu.cu](mailto:cuevas@finlay.edu.cu)

Profesor Auxiliar Adjunto de la ENSAP, Departamento de Higiene y Epidemiología. Máster en Salud Pública; Especialista de 2do Grado en Epidemiología. Encargado en la Farmacovigilancia de Vacunas del Instituto Finlay. Miembro del Proyecto de Farmacovigilancia en la Dirección de Farmacia y Medicamentos del MINSAP.

**Ing. Ivet Álvarez Díaz.** [ialvarez@finlay.edu.cu](mailto:ialvarez@finlay.edu.cu)

Ingeniera Informática. Responsable del Proyecto Aula Virtual en Vacunas, Subproyecto de la Red Latinoamericana de Información Científico – Técnica en Vacunas. Experta en el diseño y montaje de cursos virtuales bajo la plataforma Moodle.

#### Profesores auxiliares:

**Dra. María J. Valdés Hernández.** [mjuliavh@elacm.sld.cu](mailto:mjuliavh@elacm.sld.cu)

Labora actualmente en la Escuela Latinoamericana de Medicina. Doctora en Medicina. Especialista de Primer Grado en Microbiología Médica. Máster en Bacteriología Micología. Profesor Auxiliar. Miembro de Diferentes Sociedades Científicas. Pertenece al colectivo de autores de las tele- clases de la asignatura Agentes Biológicos para uso nacional e internacional. Forma parte del Proyecto de investigación: Las Prácticas de Agentes Biológicos en Medicina. Estrategia docente para el perfeccionamiento del aprendizaje.

**Dr. Antonio Melchor.** [igpurifica@cie.sld.cu](mailto:igpurifica@cie.sld.cu)

Doctor en Ciencias Técnicas (PhD). Máster en Bioquímica de las Proteínas. Investigador Auxiliar y Biotecnólogo Superior de Primer Nivel del Centro de Inmunoensayo. Profesor Titular del Departamento Central de Inmunología del Instituto Superior de Ciencias Médicas de La Habana. Miembro Fundador de la Sociedad Cubana de Inmunología.