

AMBITO REGULADOR

ÓRGANO OFICIAL REGULATORIO
CENTRO PARA EL CONTROL ESTATAL DE LA CALIDAD DE LOS MEDICAMENTOS

EDICIÓN ORDINARIA, LA HABANA, 05/03/04 AÑO IV NÚMERO 00 -24
SUSCRIPCIÓN: ambitor@cecmec.sld.cu ISSN 1684-1832

REPUBLICA DE CUBA
MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA
CENTRO PARA EL CONTROL ESTATAL DE LA
CALIDAD DE LOS MEDICAMENTOS
CECMED
RESOLUCIÓN No. 39/2000

Dado en la Ciudad de La Habana a los 29 días del mes de
Septiembre del 2000
Año del 40 Aniversario del Patria o Muerte

Dr. Rafael Pérez Cristiá
Director

POR CUANTO: Por Resolución Ministerial No.152 de fecha 29 de diciembre de 1999, el que suscribe fue designado como Director del Buró Regulatorio para la Protección de la Salud y Director en funciones del Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos(CECMED).

POR CUANTO: El Buró Regulatorio para la Protección de a Salud, instituido oficialmente por el MINSAP por Resolución Ministerial No. 132 de fecha 24 de agosto de 1996, es el encargado del control y vigilancia sanitaria de los productos que pueden tener influencia sobre la Salud Humana y al que se subordinan otras entidades conformando el Órgano Regulatorio Nacional para la Protección de la Salud, dentro de las que se incluye el CECMED.

POR CUANTO: Dentro de las funciones asignadas al CECMED como Autoridad Nacional de Control de Medicamentos, se encuentra el Control Post-comercialización de los Medicamentos, las Vacunas así como participar en el tratamiento de la información de Eventos Adversos de las vacunaciones.

POR CUANTO: El control de Eventos Adversos de las vacunaciones requiere la intervención del CECMED como Autoridad y de diferentes instituciones, que se interrelacionan en esta actividad.

POR TANTO: En uso de las facultades que me están conferidas.

RESUELVO:

PRIMERO: Aprobar y poner en vigor la Regulación "Control de los Eventos Adversos Consecutivos a la Vacunación", que se anexa a la presente Resolución y forma parte integrante de la misma.

SEGUNDO: Dejar sin efecto toda disposición de igual o inferior jerarquía que se oponga a lo dispuesto en la presente Resolución.

TERCERO: Comuníquese a cuanta persona natural o jurídica corresponda conocer de la misma y publíquese para general conocimiento.

CUARTO: Archívese el original en Asesoría Jurídica del CECMED.

REGULACION No. 17-2000 CONTROL DE LOS EVENTOS ADVERSOS CONSECUTIVOS A LA VACUNACION

1 GENERALIDADES

- 1.1 La Organización Mundial de la Salud establece que una de las funciones de las Autoridades Nacionales de Control es la vigilancia postcomercialización de las vacunas, con la finalidad de detectar problemas sobre el terreno y en especial para monitorear, investigar e informar los eventos adversos después de las vacunaciones.
- 1.2 La vigilancia postcomercialización incluye no solo la vigilancia de los eventos adversos, sino también la recopilación de datos sobre la distribución de vacunas, la idoneidad de la cadena de frío, las actitudes del público hacia la importancia de las inmunizaciones, la vigilancia de enfermedades, y la efectividad de las vacunas.
- 1.3 A pesar de que las vacunas recomendadas por el Programa Ampliado de Inmunizaciones (PAI), son seguras y eficaces, ocurren eventos adversos después de la administración, los cuales son generalmente leves, siendo los eventos adversos graves más escasos. En todos los casos los beneficios de la inmunización son siempre mayores que los riesgos.
- 1.4 Esta regulación tiene como objetivo establecer el mecanismo de interrelación entre el CECMED, como autoridad nacional de control y los diferentes niveles involucrados en el control de eventos adversos, así como definir las responsabilidades de cada uno, con vistas a la detección temprana y la respuesta apropiada y rápida a dichos eventos.
- 1.5 El CECMED, en su papel de Autoridad Nacional Reguladora, controlará el cumplimiento de lo establecido en la presente Regulación.

2. DEFINICIONES

- 2.1 **Evento adverso:** Suceso desfavorable asociado temporalmente con la inmunización que puede o no ser causado por la vacuna o el proceso de inmunización.

- 2.2 **Evento adverso serio:** Aquel en el cual ocurre cualquiera de las siguientes situaciones: muerte, amenaza para la vida del paciente, discapacidad o incapacidad persistente o significativa, hospitalización o prolongación de la misma, anomalías congénitas o defectos al nacer o se requiere alguna intervención para prevenir cualquiera de las situaciones anteriores.
- 2.3 **Reacción adversa medicamentosa (RAM):** Efecto no deseado y no intencionado que se produce a dosis utilizadas normalmente en el hombre para la profilaxis, el diagnóstico o el tratamiento de enfermedades o para la modificación de una función fisiológica.
- 2.4 **Reacción adversa grave:** RAM que puede poner en peligro la vida de una persona, requerir de su hospitalización, prolongar ésta o provocar la muerte.
- 2.5 **Asociación de casos:** Asociación en tiempo y espacio de dos o más eventos adversos consecutivos a la vacunación.
- 2.6 **Imputabilidad:** Apreciación clínica de la existencia de una relación causal entre la aparición de un cierto evento en un paciente dado y la administración de un fármaco a dicho paciente si la relación es exclusiva o compartida directa o indirectamente.
- 2.7 **Causalidad:** Relación causa-efecto asociada a un evento luego de la administración de un medicamento.

3. EVENTOS ADVERSOS ASOCIADOS CON LA VACUNACIÓN

3.1 Eventos relacionados con el Programa de Vacunación.

Los eventos adversos más comunes causados por errores relacionados con el Programa son:

- Abscesos estériles producidos por inoculación indebida de vacunas adsorbidas mal mezcladas, en la capa superficial de la piel.
- Abscesos infecciosos, celulitis o incluso la muerte por septicemia, resultantes de la esterilización incorrecta de agujas y jeringuillas o del uso de productos contaminados.
- Linfadenitis supurante o parálisis causada por una administración incorrecta.
- Enfermedades graves provocadas por la administración de determinadas vacunas en individuos inmunodeprimidos.

3.2 Eventos coincidentes.

Debido al número de dosis de vacunas administradas a una edad temprana, cuando los niños son sumamente propensos a contraer diversas enfermedades, es probable que haya una asociación temporal y solo coincidente entre los eventos adversos y la aplicación de vacunas.

3.3 Reacciones relacionadas con las propiedades intrínsecas de las vacunas.

Las reacciones relacionadas con las propiedades intrínsecas de las vacunas pueden clasificarse por su gravedad, por su relación causal y según el componente de la vacuna que las produce.

a) Por su gravedad:

- ✓ Leves: Reacciones menores, no requieren antídoto terapia ni prolongación de la hospitalización, síntomas y signos fácilmente tolerados.
- ✓ Moderadas: Requieren cambio de terapia medicamentosa en el tratamiento específico o un aumento en la observación, hay malestar suficiente que causa interferencia con la actividad usual.
- ✓ Graves: Potencialmente amenazadoras de la vida, causan daño permanente, prolongan la hospitalización o requiere de un cuidado médico intensivo, acción incapacitante con inhabilidad para trabajar o realizar actividades usuales.
- ✓ Letales: Contribuyen directa o indirectamente a la muerte del paciente.

b) Por su relación causal:

- ✓ Muy probable/Segura: Evento clínico que guarda una relación temporal razonable con la administración de la vacuna, y que no puede ser explicado por la concurrencia de enfermedades o de otros medicamentos o productos químicos.
- ✓ Probable: Evento clínico que guarda una relación temporal razonable con la administración de la vacuna, y que está improbablemente atribuido a la concurrencia de enfermedades o de otros medicamentos o productos químicos.
- ✓ Posible: Evento clínico que guarda una relación temporal razonable con la administración de la vacuna, pero que también puede ser explicado por la concurrencia de enfermedades o de otros medicamentos o productos químicos.
- ✓ Poco probable: Evento clínico cuya relación temporal con la administración de la vacuna hace improbable el establecimiento de una relación causal, pero que puede razonablemente ser explicado por la presencia de enfermedades subyacentes u otros medicamentos o productos químicos.
- ✓ No relacionada: Evento clínico que guarda una relación temporal incompatible con la administración de la vacuna, y que puede ser explicado por la presencia de enfermedades subyacentes o de otros medicamentos o productos químicos.
- ✓ Inclasificable: Evento clínico con información insuficiente para permitir la evaluación e identificación de la causa.

c) Según el componente que las produce:

- ✓ Reacciones al antígeno inmunizante: La fiebre y el exantema después de la administración de la vacuna antisarampionosa y el dolor al tacto, el enrojecimiento y la tumefacción después de inyectar la vacuna contra la fiebre tifoidea son ejemplos de reacciones adversas leves posteriores a la inmunización. La linfadenitis causada por algunas cepas de BCG y la aplicación de dosis de refuerzo de toxoide diftérico y tetánico en personas con títulos altos. Dentro de las

reacciones graves (escasas) se encuentra la parálisis después de aplicar la vacuna antipoliomielítica.

- ✓ Reacciones a otros componentes de la vacuna, tales como antibióticos, agentes conservadores y adyuvantes.

4 SISTEMA DE VIGILANCIA POSTCOMERCIALIZACION

Para la vigilancia de eventos adversos consecutivos a la vacunación se seguirá el Sistema de Vigilancia de Eventos Adversos Consecutivos a la Vacunación, desarrollado por la Dirección Nacional de Higiene y Epidemiología del MINSAP, el cual establece las responsabilidades e interrelaciones a diferentes niveles, desde el médico y la enfermera de la familia hasta el nivel nacional, con el objetivo de que sean notificados todos los eventos adversos, se recopile y procese la información y se tomen las medidas necesarias. Este Sistema se integra con el Sistema de Vigilancia Postcomercialización del CECMED. En el Anexo 1 se muestra la planilla de notificación de eventos adversos (Modelo 84-30), mientras que en el Anexo 2 se muestra de manera esquemática, la interrelación de los diferentes elementos implicados en el Sistema de Vigilancia Postcomercialización.

5 RESPONSABILIDADES

5.1 Dirección Nacional de Higiene y Epidemiología (MINSAP)

- El jefe del Programa Nacional de Inmunización (PNI) coordinará las actividades de todos los elementos que actúan en la farmacovigilancia de las vacunas.
- Es el responsable de recepcionar mensualmente los modelos 84-30.
- Enviarán al CECMED las tablas de salida mensualmente.
- Actualizarán sistemáticamente la base de datos de eventos adversos.
- Activará rápidamente el mecanismo en caso de ocurrir eventos adversos serios o asociación de casos. En caso de presentarse eventos adversos serios y/o asociación de casos, hará llegar al CECMED una copia del modelo 84-30 correspondiente en menos de 24 horas.
- En caso de eventos adversos serios o asociación de casos notificará a ENSUFARMA la decisión de retención y/o retirada de lote(s).
- Participará en investigaciones y toma de decisiones junto con el CECMED.
- Notificará a ENSUFARMA la decisión de destruir los lotes según orientación del CECMED.
- Divulgará el resultado de la investigación al personal de la salud, organizaciones internacionales y a la población, cuando proceda.
- Enviarán al CECMED las Actas de Destrucción de lotes de vacunas de importación.

5.2 CECMED

- Recepcionará la información enviada por la Dirección Nacional de Higiene y Epidemiología del MINSAP mensualmente.
- Analizará y registrará la información recibida.
- Ante la ocurrencia de un evento adverso serio y/o una asociación de casos:
 - a) atenderá prioritariamente el evento notificado.
 - b) notificará inmediatamente la ocurrencia del evento al productor de la vacuna, cuando se trate de productores nacionales.
 - c) notificará rápidamente al jefe del PNI y dará la orden de retención de lotes.
 - d) participará junto con el jefe del PNI en las investigaciones de eventos adversos serios y/o asociación de casos y determinará quiénes participarán en la investigación. La información obtenida de la investigación se asentará en el Registro de Investigación de Eventos Adversos (Anexo 4).
 - e) en caso de requerirse la realización de pruebas de laboratorio, solicitará las muestras a ENSUFARMA o al productor, según proceda.
 - f) elaborará un informe, junto con el jefe del PNI, una vez concluida la investigación, con los elementos necesarios, y enviará copia al Centro productor de la vacuna en el caso de producciones nacionales. En caso de vacunas importadas, se enviará a la Agencia Nacional de Control (ANC) del país de origen del producto y al fabricante.

- Solicitará al fabricante información complementaria requerida para esclarecer la naturaleza del evento.
- Notificará al productor la ocurrencia de nuevas reacciones adversas no descritas en los ensayos clínicos.
- Tomará las decisiones reguladoras, en su condición de Autoridad Nacional de Control, y las comunicará a todos los elementos del Sistema de Vigilancia de Eventos Adversos Consecutivos a la Vacunación.
- Enviarán al Jefe del PNI y al productor, cuando proceda, la resolución oficial de destruir lotes de vacunas.
- Ante una notificación de reacciones adversas por parte de un país importador, de ser necesario, se pondrá inmediatamente en contacto con la ANC del país en cuestión y procederá a realizar una investigación conjunta con el productor nacional exportador.

5.3 Productor

- Realizará la vigilancia postcomercialización de las vacunas que produce.
- Mantendrá informado al CECMED de cualquier evento adverso que sea notificado, tanto nacional como del extranjero.
- Promover la notificación de fallos de las vacunas.
- Procesar los datos obtenidos y difundirlos.
- Mantener una comunicación permanente con el CECMED.

- Generar comentarios y opiniones sobre eventos adversos comunicados.
- Enviar al CECMED información sobre la vigilancia de eventos adversos según la periodicidad establecida por la autoridad reguladora.
- Participará en investigaciones de eventos adversos serios o de asociaciones de casos, cuando sea convocado por el CECMED.
- Se responsabilizará con el establecimiento de los mecanismos y procedimientos para garantizar la recogida y destrucción de lotes de vacunas.
- Participará con el CECMED en investigaciones de eventos adversos, notificados por el país importador.
- Enviará al CECMED el Acta de Destrucción de los lotes.
- No distribuirá vacunas sin previa autorización del CECMED (Certificado de Liberación).

5.4 **ENSUFARMA**

- Garantizará la distribución de las vacunas de producción nacional y las importadas, hasta el nivel provincial (Empresas Provinciales de Distribución de Medicamentos). De requerir el CECMED el envío de muestras para la realización de pruebas de laboratorio, así como el envío de los viales no utilizados pertenecientes al mismo lote según se establece en 5.2(e), realizará dicho envío garantizando el mantenimiento de la temperatura requerida por el producto durante la transportación.
- No distribuirá vacunas sin previa autorización del CECMED (Certificado de Liberación).
- Procederá a aplicar la orden de retención y/o retirada de lote(s), notificada por el jefe del PNI.
- Informará rápidamente a las Empresas Provinciales de Distribución de Medicamentos acerca de la retención o retirada de lotes.
- Garantizará la rápida recogida de lotes en los casos en que proceda, cuando sea notificado por el jefe del PNI.
- Se responsabilizará con el establecimiento de los mecanismos y procedimientos para garantizar la destrucción de lotes en los casos procedentes.
- Enviará al Jefe del PNI el Acta de Destrucción de los lotes de las vacunas de importación.

5.5 **Empresas Provinciales de Distribución de Medicamentos**

- Ejecutará la distribución de las vacunas de producción nacional o importadas, desde el nivel provincial hasta la base (hospitales, consultorios, policlínicos y sitios de aplicación).
- Recepcionarán la orden de retención de lotes, y procederán en consecuencia, cuando sean notificadas al respecto por ENSUFARMA.

- Garantizarán la rápida recogida de lotes en los casos procedentes, según notificación de ENSUFARMA.

6. **BIBLIOGRAFÍA**

- Pautas para implantar un sistema de vigilancia de eventos adversos después de las inmunizaciones. Programa especial para vacunas e inmunización (SVI) OPS/OMS. Dr. Philippe Duclos. Julio 1997.
- Comité de expertos de la OMS en Patrones Biológicos. Serie de Informes Técnicos de la OMS, No 822 OMS 1992.
- Principios Básicos de Investigación Clínica. Prof. Joan Ramon Laporte. Ed. Zeneca Farma; Madrid, 1993.
- Principios de epidemiología del medicamento. J.R. Laporte, G. Tognoni. 2a. edición, 1993; Ediciones Científicas y Técnicas, S.A.
- Developing a national system for dealing with adverse events following immunization. U. Mehta, JB Milstein, P. Duclos y PI Folb. Immunization safety: a global priority. Reprint of the special theme articles of the Bulletin of the WHO, 2000; 78(2): 170.
- Monitoring signals for vaccine safety: the assessment of individual adverse events reports by an expert advisory committee. JP Collet, N MacDonald, N Cashman, R Pless, y el Advisory Committee on Causality Assessment. Immunization safety: a global priority. Reprint of the special theme articles of the Bulletin of the WHO, 2000; 78(2): 178.
- Post marketing surveillance for Adverse Events after Vaccination. The National Vaccine Adverse Event Reporting System. Niu MT, Salive ME, Elleberg SS. MEDWATCH, November 1998.

ANEXOS 1-3:

Anexo 1: Modelo 84-30.

Anexo 2: Interrelación de los diferentes elementos implicados en el sistema de Vigilancia Postcomercialización.

2.1 Notificación de Eventos Adversos posteriores a la vacunación con vacunas nacionales.

2.2 Notificación de Eventos Adversos posteriores a la vacunación con las vacunas de importación.

Anexo 3: Registro de Investigación de Eventos Adversos

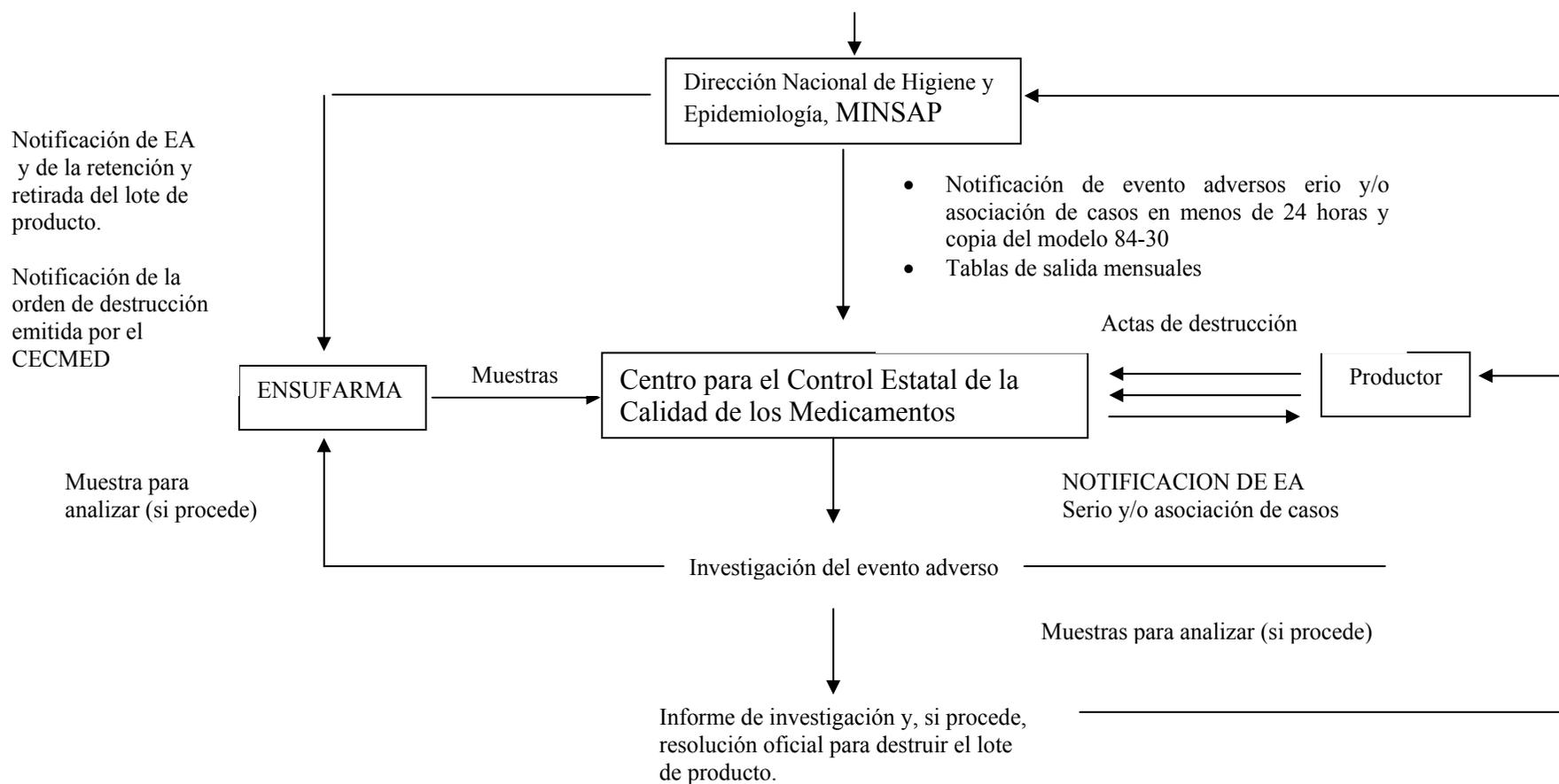
ANEXO 1. Modelo 84-30

Modelo 84 - 30		ENCUESTA EPIDEMIOLÓGICA DE EVENTOS ADVERSOS												M		F		
Epidemiología		A LA VACUNACIÓN																
DATOS GENERALES DEL PACIENTE	NOMBRE		1 ER APELLIDO				2DO APELLIDO											
	Sexo																	
	Fecha de Nacimiento		Día	Mes	Año	DIRECCIÓN: (Calle, No. Entre calles, ciudad o pueblo)												
Consultorio:		Area de Salud:				Municipio:				Provincia:				Embarazada				
		SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>																
DATOS DE LA VACUNACIÓN	Fecha de Vacunación		Día	Mes	Año	TIPO DE VACUNA												
						BCG	OPV	HBV	DPT	AM-BC	PRS	DT	TT	AT	Hib			
						Lote:			DOSIS				SITIO DE APLICACIÓN					
									1	2	3	R	DELT		1/3 C.A.L.M			
		VIA DE ADMINISTRACIÓN				LUGAR APLIC.			Fecha de Notificación:									
		ID	SC	IM	O	POL.	ESC.	CONS.					Día		Mes		Año	
ANTEC. PATOL.	PERSONALES						FAMILIARES											
	ALERGIA		CONVULS.		ASMA		ALERGIA		CONVULS.		ASMA							
	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO						
SÍNTOMAS Y SIGNOS	Fecha de Primeros Síntomas:		Día	Mes	Año	9. Convulsiones						SI	NO					
						a. Febriles						<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>					
						b. Afebriles						<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>					
						10. Reacción anafiláctica						<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>					
						11. Shock anafiláctico						<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>					
						12. Artralgia												
						a. Persistente						<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>					
						b. Transitorio						<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>					
						13. Fiebre												
						a. De 38 a 39 °C						<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>					
					b. De 39 a 39,9 °C						<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>						
					c. De 40 °C y más						<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>						
					14. Colapso o Shock						<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>						
					15. Osteirris/ Osteomielitis						<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>						
					16. Llanto persistente						<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>						
					17. Sepsis						<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>						
					18. Síndrome de Shock tóxico						<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>						
					19. Rash						<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>						
					20. Púrpura Trombocitopénica						<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>						
					21. Otros eventos severos e inusuales que aparezcan sin transcurrir 4 semanas de la vacunación						<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>						
					¿Cuál? _____													
EN CASO DE INGRESO:												Estado al alta:						
Fecha de Ingreso:		Día	Mes	Año	Fecha de Alta:		Día	Mes	Año	Curado <input type="checkbox"/>		Secuela <input type="checkbox"/>						
											Fallecido <input type="checkbox"/>							
Médico de la Familia:						Subdirector de Higiene y epidemiología del Area:												
Nombre y Apellidos						Nombre y Apellidos												
Firma						Firma												

Anexo 2. Interrelación de los diferentes elementos implicados en el Sistema de Vigilancia Postcomercialización.

2.1 Notificación de eventos adversos posteriores a la vacunación con las vacunas nacionales

Información de evento adverso (modelo 84-30)



ANEXO 3. Registro de Investigación de Eventos Adversos

DATOS DE LA VACUNA	
Vacuna:	Lote:
Procedencia:	Fabricante:

DESCRIPCIÓN DEL EVENTO ADVERSO				
Personas afectadas			Cantidad de personas vacunadas con el mismo lote de vacuna:	Cantidad de personas no inmunizadas en la comunidad que presentaron los mismos síntomas:
Cantidad	Edad	Sexo		
Síntomas presentados (si son varios pacientes, describir los síntomas más comunes):				
Tiempo promedio transcurrido entre la vacunación y el inicio de los síntomas:			Vacuna presumiblemente implicada en el evento adverso:	

VACUNACIÓN
Establecimientos donde se realizó la vacunación (reflejar provincia y municipio):
Descripción de las prácticas de vacunación utilizadas:
Descripción de la transportación, almacenamiento, manipulación y administración de la vacuna:

ENSAYOS DE LABORATORIO	
Ensayos Realizados	Resultados
Otras investigaciones realizadas y resultados obtenidos:	
Observaciones:	

ENSAYOS DE LABORATORIO	
Ensayos Realizados	Resultados
Otras investigaciones realizadas y resultados obtenidos:	
Observaciones:	
ESPECIALISTA A CARGO DE LA INVESTIGACIÓN	
Nombre:	Firma:
Cargo:	Fecha:
SUPERVISADO POR	
Nombre:	Firma:
Cargo:	Fecha: