

ÁMBITO REGULADOR

ÓRGANO OFICIAL REGULADOR
CENTRO PARA EL CONTROL ESTATAL DE
MEDICAMENTOS, EQUIPOS Y DISPOSITIVOS MÉDICOS

EDICIÓN ORDINARIA	LA HABANA 20/10/2025	AÑO XXVI	NÚMERO: 00-515
SUSCRIPCIÓN: ambitor@cecmecmed.cu			ISSN 1684-1832

INFORMACIÓN A LOS LECTORES: En esta edición de nuestro Boletín se publica la siguiente disposición reguladora:

Contenido	Pág.
RESOLUCIÓN No. 89/2025: Aprueba y pone en vigor la Regulación B 17-25, <i>Directrices para la Investigación de los Eventos Adversos Supuestamente Atribuibles a la Vacunación o Inmunización, ESAVI</i> , en su tercera edición	2
DIRECTRICES PARA LA INVESTIGACIÓN DE EVENTOS ADVERSOS SUPUESTAMENTE ATRIBUIBLES A LA VACUNACIÓN O INMUNIZACIÓN (ESAVI)	3
1.Generalidades	3
2.Definiciones	3
3.Sistema de vigilancia postcomercialización ante la ocurrencia de ESAVI	4
3.1. Detección de ESAVI	5
3.2. Tiempos de notificación	5
3.3. Mecanismos de notificación	5
4.Organización y funciones de los efectores del sistema de vigilancia postcomercialización ante la ocurrencia de ESAVI	6
4.1. CECMED	6
4.2. Subsistema de Vigilancia de Eventos Adversos Consecutivos a la Vacunación, de la Dirección Nacional de Higiene y Epidemiología (MINSAP)	7
4.3. Titulares del Registro de la vacuna o de otro tipo de autorización	7
4.4. EMCOMED	7
4.5. Instituciones de Salud	8
4.6. Profesionales Sanitarios	8
5.Clasificación de ESAVI	8
5.1. Clasificación según causalidad	8
5.2. Clasificación según severidad	9
5.3. Clasificación según frecuencia de aparición	9
6.Investigación de ESAVI	10
6.1. Aspectos a considerar durante la investigación de ESAVI	10
6.2. Reportes de ESAVI objeto de investigación por el CECMED	10
6.3. Extensión de la investigación de ESAVI	10
6.4. Procedimiento para la investigación de un ESAVI	11
7.Monitoreo de ESAVI durante las campañas y para vacunas con autorización de uso de emergencia	15
7.1. Durante una campaña de vacunación	15
7.2. Respuesta a casos por estrés relacionado con la vacunación o enfermedad psicógena masiva	17
7.3. Vigilancia de ESAVI y AESI para las vacunas con autorizaciones especiales por el CECMED	17
8.Control de cambios	18
9.Bibliografía	18
Anexo I. Instituciones y profesionales que integran la estructura del Sistema de Vigilancia Postcomercialización	21
Anexo II. Modelo 84-30-2 Encuesta Epidemiológica de Eventos Adversos a la Vacunación	22
Anexo III. Proceso de investigación de ESAVI graves, mortales o series de casos	23
Anexo IV. Tipos de errores programáticos	24
Anexo V. Formulario de investigación de ESAVI	25
Anexo VI. Formulario para el análisis de causalidad	32

Anexo VII. Adopción de medidas.....	36
Anexo VIII. Pruebas de laboratorio para realizar en la investigación de un ESAVI	37
Anexo IX. Análisis de serie de casos de ESAVI	38

REPÚBLICA DE CUBA
MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA
CENTRO PARA EL CONTROL ESTATAL DE MEDICAMENTOS,
EQUIPOS Y DISPOSITIVOS MÉDICOS
CECMED

OLGA LIDIA JACOBO CASANUEVA
DIRECTORA

RESOLUCIÓN No. 89/2025

POR CUANTO: Por Resolución No. 153 de fecha 27 de junio del año 2011, emitida por el Ministerio de Salud Pública, en lo adelante MINSAP, se creó el Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos, en lo adelante CECMED.

POR CUANTO: Por Resolución No. 165 de fecha 14 de abril del año 2014, emitida por el MINSAP, se aprobaron y pusieron en vigor la misión y las funciones que rigen el funcionamiento del CECMED, disponiendo en su RESUELVO SEGUNDO, apartado 1, Establecer las disposiciones legales, técnicas y administrativas para el ejercicio de las funciones de regulación, fiscalización y vigilancia de productos y servicios para la salud humana, así como su implementación, revisión y actualización sistemática en correspondencia con la política nacional y la práctica internacional.

POR CUANTO: Por Resolución No. 69 de fecha 10 de julio del año 2019, dispuesta por el CECMED, se aprobó la segunda edición del *Reglamento para la Vigilancia de Productos Farmacéuticos de Uso Humano durante la Comercialización*, el cual en su Artículo 40, inciso a), establece que los sistemas de vigilancia reconocidos y titulares de registro, comunicarán al CECMED, de forma expedita las sospechas sobre casos individuales y series de casos de reacciones, eventos adversos o tóxicos, graves e inesperados a medicamentos o consecutivos a la vacunación.

POR CUANTO: Por Resolución No. 127 de fecha 14 de noviembre del año 2008, dispuesta por el Centro para el Control Estatal de Calidad de los Medicamentos, se aprobó y puso en vigor la Regulación No. 17-2008 *Directrices para la Investigación de los Eventos Adversos Supuestamente Atribuibles a la Vacunación o Inmunización, ESAVI*, en su segunda edición.

POR CUANTO: Resulta oportuno actualizar las directrices mencionadas en el POR CUANTO anterior, por la necesidad que impone la generación de nuevas plataformas tecnológicas para la fabricación de vacunas, para alinearse con la nueva metodología establecida por la Organización Mundial de la Salud, en el 2014, para la investigación de los ESAVI, así como para instaurar una mejor interrelación y responsabilidades entre el CECMED y los involucrados en la vigilancia de estos eventos, con el objetivo de lograr su detección temprana y su adecuada respuesta, con lo que también se satisfacen los *Principios y Política de las Buenas Prácticas Reguladoras del CECMED*, particularmente en lo que a legalidad, claridad, transparencia y eficiencia se refiere.

POR TANTO: En el ejercicio de las funciones y atribuciones inherentes que me están conferidas como Directora del CECMED, por Resolución No. 2 de fecha 6 de enero del año 2021, emitida por el MINSAP,

RESUELVO

PRIMERO: Aprobar y poner en vigor la Regulación B 17-25, *Directrices para la Investigación de los Eventos Adversos Supuestamente Atribuibles a la Vacunación o Inmunización, ESAVI*, en su tercera edición, que se adjunta a la presente Resolución como Anexo Único y forma parte integrante de la misma.

SEGUNDO: Derogar la Resolución No. 127 de fecha 14 de noviembre del año 2008, que aprobó y puso en vigor la Regulación No. 17-2008 *Directrices para la Investigación de los Eventos Adversos Supuestamente Atribuibles a la Vacunación o Inmunización, ESAVI*, segunda edición, dispuesta por el Centro para el Control Estatal de Calidad de los Medicamentos.

TERCERO: La presente Resolución será aprobada a partir de la fecha de su firma y entrará en vigor a partir de la fecha de su publicación en el Boletín Ámbito Regulador.

NOTIFÍQUESE al Departamento de Medicamentos y Biológicos, a la Sección de Vigilancia Postcomercialización de Medicamentos y a la Sección de Política y Asuntos Regulatorios, todos del CECMED.

COMUNÍQUESE a la Presidenta del Grupo de las Industrias Biotecnológica y Farmacéutica, BioCubaFarma; al Director General de la Empresa Comercializadora y Distribuidora de Medicamentos, EMCOMED; al Presidente de la empresa MEDICuba; al Programa Ampliado de Inmunización; a las instituciones de salud que tengan instaurado un sistema de vigilancia de eventos adversos consecutivos a la inmunización; a los profesionales sanitarios responsables de la ejecución de dicho sistema;

a los titulares del Registro Sanitario u otro tipo de autorización y a las demás estructuras del CECMED, así como a cuantas personas naturales o jurídicas proceda conocer lo aquí establecido.

DESE CUENTA al Viceministro a cargo del área de Asistencia Médica, a la Dirección Nacional de Higiene y Epidemiología, a la Dirección de Medicamentos y Tecnologías Médicas y al Departamento de Atención a Servicios Farmacéuticos del MINSAP.

PUBLÍQUESE en el Ámbito Regulador, órgano oficial del CECMED, para su general conocimiento.

ARCHÍVESE el original de la presente disposición en el registro de resoluciones del Grupo de Asesoría Jurídica del Centro.

DADA en la sede del CECMED, en La Habana a los 30 días del mes de septiembre del año 2025.
“Año 67 de la Revolución”.

M. Sc. Olga Lidia Jacobo Casanueva
Directora

ANEXO ÚNICO REGULACIÓN B 17-25

DIRECTRICES PARA LA INVESTIGACIÓN DE EVENTOS ADVERSOS SUPUESTAMENTE ATRIBUIBLES A LA VACUNACIÓN O INMUNIZACIÓN (ESAVI)

Edición 3

1. Generalidades

La prevención de enfermedades infecciosas mediante la inmunización se considera una de las mayores intervenciones en la salud pública a nivel mundial; las vacunas profilácticas han sido creadas para prevenir este tipo de enfermedades. La seguridad de esta intervención preventiva reviste particular importancia, pues generalmente se administran en poblaciones sanas, en su inmensa mayoría niños. En muchas ocasiones, se aplican gran cantidad de dosis en poblaciones numerosas en un breve periodo de tiempo, en campaña.

Existen grandes diferencias entre las vacunas y otros tipos de medicamentos, debido a su naturaleza biológica, los materiales de partida y procedimientos biotecnológicos frecuentemente empleados en su fabricación, a las exigencias para su conservación, su distribución y comercialización, así como a especificidades y complejidades propias. Estos elementos determinan que su control y reglamentación exijan conocimientos y procedimientos especiales.

En la medida que las enfermedades inmunoprevenibles se tornan menos visibles, se presta mayor atención a los efectos adversos de las vacunas. La aparición ocasional de un evento o conjunto de eventos adversos graves vinculados al uso de las vacunas que utilizan los Programas de Inmunización, puede convertirse rápidamente en una grave amenaza para la salud pública. Un número elevado de eventos adversos puede ocasionar una crisis sanitaria imprevista que, de no manejarse adecuadamente, podría hacer que los logros en materia de inmunización se pierdan o sean cuestionados.

Con la aplicación masiva de vacunas se genera una dinámica ineludible de vigilancia posterior a la vacunación, que puede eventualmente entregar información sobre eventos adversos no identificados en los ensayos clínicos previos al registro y revelar resultados de efectividad diferentes a los que ocurren con otros medicamentos.

El objetivo general de la vigilancia de los Eventos Adversos Supuestamente Atribuibles a la Vacunación o Inmunización (ESAVI) es su detección temprana, notificación y análisis, de manera que pueda organizarse una respuesta rápida y efectiva que permita minimizar la repercusión negativa en la salud de las personas, así como prevenir la aparición de eventos adversos adicionales o su recurrencia.

Esta regulación tiene como objetivo actualizar la metodología para la investigación, interrelación y algunas particularidades de las funciones del Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED), como autoridad reguladora y de cada uno de los diferentes niveles involucrados en la vigilancia de ESAVI, con vistas a la detección temprana y la respuesta apropiada. La presente normativa actualiza los procedimientos descritos en la Regulación 17-2008 de igual nombre, en su primera edición.

El CECMED controlará el cumplimiento de lo establecido en la presente Regulación, la cual tiene un alcance nacional, que se armoniza con la *Herramienta Mundial de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para la Evaluación de los Sistemas Regulatorios Nacionales de Productos Médicos (GBT, por sus siglas en inglés)* y con lo recomendado por esta organización en el *Manual Global sobre la Vigilancia de Eventos Adversos Consecutivos a la Inmunización*. Cumple con los *Principios y Política de las Buenas Prácticas Reguladoras del CECMED* vigentes, especialmente en lo que a legalidad, claridad, transparencia y eficiencia se refiere.

2. Definiciones

A los efectos de esta regulación se establecen las siguientes definiciones:

-
- 2.1 **Adyuvante:** Sustancia presente en las vacunas con el objetivo de aumentar el grado y la duración de la respuesta inmunitaria.
- 2.2 **Asociación causal:** Relación de causa y efecto, entre un factor causal y una enfermedad, sin que intervengan otros factores en el proceso.
- 2.3 **Conservantes:** Sustancias que se adicionan a las vacunas para inactivar virus, toxinas bacterianas y evitar contaminación bacteriana o fúngica de bulbos multidosis.
- 2.4 **Contraindicación:** Es un estado inherente o adquirido en un individuo que aumenta la probabilidad de aparición de una reacción adversa a una vacuna. En estos individuos, la probabilidad de aparición de la reacción es muy alta y las consecuencias previstas suelen ser graves. La presencia de infecciones agudas, con fiebre o sin fiebre, y el tratamiento con esteroides son ejemplos de contraindicaciones.
- 2.5 **Evaluación de causalidad (Imputabilidad):** En el contexto de la vigilancia de los ESAVI, la evaluación de causalidad es una revisión sistemática de los datos sobre el/los caso(s) de ESAVI con el fin de determinar la probabilidad de una asociación causal entre la(s) vacuna(s) administrada(s) y la aparición de un evento adverso.
- 2.6 **Evento o acontecimiento adverso:** Cualquier experiencia médica no deseada que ocurra a un sujeto durante la administración de un producto farmacéutico (caso), el cual no tiene necesariamente una relación causal con el tratamiento.
- 2.7 **Evento supuestamente atribuible a la vacunación o inmunización (ESAVI):** Cualquier situación de salud (signo, hallazgo anormal de laboratorio, síntoma o enfermedad) desfavorable y no intencionada que ocurra luego de la vacunación o inmunización y que no necesariamente tiene una relación causal con el proceso de vacunación o con la vacuna.
- 2.8 **Eventos adversos de especial interés (AESI, por sus siglas en inglés):** Todo evento de importancia médica, identificado de antemano y predefinido, que puede guardar una asociación causal con un producto vacunal, que debe vigilarse cuidadosamente y confirmarse mediante otros estudios específicos.
- 2.9 **Farmacovigilancia de vacunas:** Conjunto de actividades relacionadas con la detección, evaluación, análisis y comunicación de ESAVI y otros problemas relacionados con la vacunación o inmunización, así como la prevención de los eventos adversos.
- 2.10 **Investigación completa:** Recopilación de información completa, precisa y detallada de las situaciones que rodearon la administración de la vacuna, que requiere más tiempo y más recursos. Define un protocolo de trabajo del caso y requiere la participación de un equipo multidisciplinario de expertos que permitan esclarecer la causalidad del evento.
- 2.11 **Investigación concisa:** Tipo de investigación que consiste en la búsqueda de información básica de un evento, incluidos los datos de identificación personal del afectado y de la vacuna. No requiere múltiples fuentes de información y en ocasiones, puede ser suficiente la historia clínica o una declaración verbal. En general, los incidentes involucrados son considerados de bajo impacto en salud pública.
- 2.12 **Investigación de ESAVI:** Proceso de recopilación de información veraz y completa sobre un evento adverso grave, serie de casos y los eventos de interés, incluidas las circunstancias que lo rodearon, para identificar sus causas y tomar las acciones correspondientes.
- 2.13 **Precauciones:** Son situaciones que pudieran incrementar la probabilidad o la gravedad de una reacción adversa a una vacuna o comprometer su habilidad de generar inmunidad, con una probabilidad menor que en el caso de la contraindicación.
- 2.14 **Señal:** Información sobre un evento adverso, nuevo o conocido, que puede ser causado por un medicamento y que se genera habitualmente a partir de más de un reporte del supuesto evento adverso. No indica una relación causal directa entre un evento adverso y un medicamento, sino que es esencialmente sólo una hipótesis que, junto con datos y argumentos, justifica la necesidad de una evaluación adicional.
- 2.15 **Titular:** La compañía u otra entidad legal que ha recibido la autorización de la autoridad reguladora para comercializar un medicamento o una vacuna en un territorio nacional o regional.
- 2.16 **Vigilancia:** Recopilación y evaluación sistemática de la información sobre la calidad, efectividad y seguridad de las vacunas durante su comercialización, para permitir la toma de decisiones y medidas de protección de la salud de la población.

3. Sistema de vigilancia postcomercialización ante la ocurrencia de ESAVI

Es uno de los efectores centrales del Sistema de Vigilancia Postcomercialización del CECMED, que es su effector principal, según se establece por la Resolución CECMED No. 69/2019, *Reglamento para la vigilancia de productos farmacéuticos de uso humano durante la comercialización*, Edición 2, en su Capítulo III, Anexo I, en lo adelante el Reglamento. Los aspectos generales del sistema se describen en el Reglamento y aquí se actualizan las metodologías y procedimientos. Para la vigilancia de ESAVI se procederá según lo establecido en el Manual de Procedimientos Técnicos del subsistema de Vigilancia de Eventos Adversos Consecutivos a la Vacunación, desarrollado por la Dirección Nacional de Higiene y Epidemiología del MINSAP, que definió las

responsabilidades e interrelaciones para la notificación de ESAVI a diferentes niveles, desde el médico y la enfermera de la familia hasta el nivel nacional.

3.1. Detección de ESAVI

La detección temprana, la notificación y el análisis de ESAVI, para organizar una respuesta rápida y efectiva permiten minimizar los daños en la salud de los individuos y en la credibilidad del programa de inmunización. La misma se logra a través de la vigilancia que puede ser pasiva o activa.

a. Vigilancia pasiva

Se basará en las notificaciones espontáneas de quienes identifican el evento adverso en la institución de salud (profesional sanitario) o por notificación de la persona vacunada o su cuidador (población general). La notificación debe cumplir con los requisitos que se establecen en el acápite 3.3.

En general, se debe sospechar que cualquier alteración de la salud de una persona vacunada en los primeros 30 días posteriores a la administración puede ser consecuencia de la exposición a la vacuna. Sin embargo, la aparición de un evento después de los 30 días no excluye la asociación con la vacuna.

b. Vigilancia activa

Se realizará mediante estrategias de búsqueda sistemática de los eventos específicos en la comunidad o en las instituciones de salud, con el empleo de un protocolo con instrucciones específicas. Por ejemplo:

- Investigaciones a través de sitios centinelas u otra metodología del MINSAP y el CECMED, para complementar la búsqueda de elementos de seguridad que resulten de interés.
- Estudios de Postautorización (EPA) diseñados por el Titular del Registro para la obtención de información faltante y realización de actividades de farmacovigilancia adicional.

3.2. Tiempos de notificación

- a. El ESAVI grave se comunicará por la institución correspondiente del área de salud donde ocurrió el evento, al Subsistema de Vigilancia de Eventos Adversos Consecutivos a la Vacunación dentro de las primeras 24 horas de su detección.
- b. El Subsistema de Vigilancia de Eventos Adversos Consecutivos a la Vacunación comunicará al CECMED, de acuerdo a lo establecido en los *Requisitos para la Comunicación Expedita y Periódica de Reacciones, Eventos Adversos, Defectos de Calidad y Actividad Fraudulenta a Medicamentos durante la Comercialización* vigentes, en un plazo no mayor de 72 horas.
- c. Los ESAVI no graves se comunicarán con periodicidad trimestral.

3.3. Mecanismos de notificación

La notificación de un ESAVI al CECMED se realizará incluyendo la información descrita en el formulario del Anexo II por teléfono y correo electrónico, o por la página web a través del sistema de reporte en línea GISMO disponible en: <https://ram.cecmed.cu/>, con los requerimientos mínimos que se relacionan a continuación:

a. Paciente identificable:

- Nombre y apellidos o iniciales

b. Vacuna sospechosa:

- nombre genérico o comercial
- número de lote
- fecha de vencimiento
- fabricante
- forma farmacéutica
- vía de administración

c. Fuente de información identificable:

- Datos del notificador o persona de contacto.
- Institución donde se detectó.
- Servicios de salud involucrados.
- Ubicación (localidad o reparto, municipio, provincia).

d. Acontecimiento o desenlace que se pueda identificar como grave e inesperado y para el que haya una sospecha de relación

causal razonable:

- Fecha y hora de ocurrencia del evento con relación a la inmunización.
- Descripción del evento.

4. Organización y funciones de los efectores del sistema de vigilancia postcomercialización ante la ocurrencia de ESAVI

La organización y las funciones generales del sistema de vigilancia postcomercialización las establece el Reglamento. A continuación, se particularizan y detallan las funciones de los efectores del sistema en la vigilancia de los ESAVI. Cada efector tiene tareas específicas a realizar, pero sus acciones son complementarias a las de otros efectores y todos deben trabajar en el procesamiento e investigación de forma interrelacionada, no solo en el intercambio de información, sino también en la coordinación de las acciones. Ver Anexo III.

4.1. CECMED

- a. Recibirá la información enviada por el Sistema de Vigilancia de Eventos Adversos Consecutivos a la Vacunación.
- b. Analizará la información recibida en cuanto al suministro de los aspectos requeridos para iniciar la investigación.
- c. Ante la ocurrencia de un evento adverso grave, inesperado y/o una serie de casos:
 - Iniciará una investigación junto con el Programa Nacional de Inmunización (PNI), también conocido como Programa Ampliado de Inmunización (PAI) y con la participación de todas las partes, según se establece en el acápite 6.4.
 - Confeccionará un peritaje farmacéutico según lo establecido en la instructiva vigente al efecto, como parte del cual consultará los informes de inspección para verificar el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Fabricación (BPF) y revisará cuantos lotes sea preciso además del lote(s) afectado(s), comprobando los aspectos señalados en el acápite 6.4.3.3. Ante la sospecha de una falla de calidad se evaluará la necesidad de realizar una inspección especial.
 - Notificará la ocurrencia del evento al Titular del Registro de la vacuna, en lo adelante titular.
 - Si se requiere la realización de pruebas de laboratorio, solicitará las muestras afectadas y las de control a la Empresa Comercializadora de Medicamentos (EMCOMED), al titular, según proceda y teniendo en cuenta lo establecido en el acápite 6.4.9-b.
 - Solicitará al titular información complementaria requerida para esclarecer la naturaleza del evento.
 - Una vez concluida la investigación, elaborará un informe con los elementos necesarios y enviará copias al notificador, al PNI, al Subsistema de Vigilancia de Eventos Adversos Consecutivos a la Vacunación, al distribuidor y al titular. En caso de vacunas importadas, además, se enviará a la autoridad reguladora del país de origen del producto.
 - Notificará al titular la ocurrencia de nuevos eventos adversos no descritos en los ensayos clínicos.
 - Tomará las decisiones reguladoras, en su condición de autoridad reguladora, y las comunicará a todos los elementos del Subsistema de Vigilancia de Eventos Adversos Consecutivos a la Vacunación.
 - Notificará las Medidas Sanitarias de Seguridad (MSS) de retención, liberación, retirada, destrucción o devolución de la(s) vacuna(s), en los casos que proceda, al jefe del PNI, al Subsistema de Vigilancia de Eventos Adversos Consecutivos a la Vacunación, al titular, EMCOMED y a la Dirección de Calidad y Asuntos Regulatorios de BioCubaFarma.
 - Procederá en los casos de las MSS de retirada, destrucción o devolución de la(s) vacuna(s), según lo establecido en las disposiciones vigentes.
 - Ante una notificación de reacciones adversas por parte de un país importador, de ser necesario, se pondrá inmediatamente en contacto con la autoridad reguladora del país en cuestión y procederá a realizar una investigación conjunta con el fabricante nacional que exportó el producto objeto de investigación.
 - Participará de forma activa en la gestión de las crisis asociadas a problemas de calidad o de seguridad de las vacunas, según lo establecido en el Reglamento vigente.
- d. Ante la aplicación de las vacunas con autorizaciones especiales:
 - Monitoreará la relación riesgo-beneficio aceptable a lo largo del ciclo de vida de la vacuna a través de la evaluación de los Informes Periódicos de Seguridad (IPS) y los Planes de Gestión de Riesgo (PGR) presentados por los fabricantes según las disposiciones reguladoras vigentes.
 - Investigará los AESI graves para proporcionar datos oportunos que puedan compartirse con las partes interesadas relevantes.
 - Alertará a los prescriptores, fabricantes de vacunas y a la población sobre riesgos con posible asociación a la vacuna.
 - Emitirá las comunicaciones de riesgo pertinentes a partir de la información evaluada.

- Compartirá la información de seguridad generada con los decisores y fabricantes de vacunas, utilizando canales de comunicación como consultas a las bases de datos, secciones dedicadas en la página web del CECMED, uso de listas de distribución entre otras, conforme al Reglamento en lo que se refiere a los canales de comunicación de las decisiones reguladoras y acceso a la información.
- Fomentará la confianza de la población y de las partes interesadas en las vacunas y la inmunización garantizando una vigilancia de seguridad de alta calidad.
- Interactuará con otros elementos del Sistema Nacional de Salud (SNS) y el MINSAP, tales como el Programa Materno Infantil con la Dirección Nacional de Higiene y Epidemiología, el Departamento de Atención Primaria de Salud (APS), la Dirección de Hospitales y las Unidades de Subordinación Nacional.
- Mantendrá relación con los grupos regionales e internacionales que participan en la farmacovigilancia de vacunas.
- Realizará actividades educativas tales como encuentros técnicos, talleres y otras labores de capacitación; confeccionará materiales educativos sobre los beneficios de la vacunación y participará en las campañas de comunicación diseñadas por el MINSAP.

4.2. **Subsistema de Vigilancia de Eventos Adversos Consecutivos a la Vacunación, de la Dirección Nacional de Higiene y Epidemiología (MINSAP)**

- a. Coordinará las actividades de todos los efectores del subsistema de vigilancia, que actúan en la vigilancia de las vacunas. Ver Anexo I.
- b. Recibirá y evaluará periódicamente las notificaciones de ESAVI.
- c. Mantendrá actualizada la base de datos de ESAVI y la enviará al CECMED con una periodicidad trimestral junto con las estadísticas generales del subsistema de vigilancia.
- d. Iniciará el proceso de investigación en caso de ocurrir eventos adversos graves o series de casos con la premura establecida.
- e. Comunicará los eventos adversos graves, inesperados o series de casos al titular y al CECMED, de acuerdo a lo establecido en las regulaciones vigentes.
- f. Participará en investigaciones junto con el titular y el CECMED.
- g. Participará en la toma de decisiones junto con el CECMED.
- h. Comunicará el resultado de las investigaciones al titular, personal de la salud, organizaciones internacionales y a la población, cuando proceda.

El PNI, como entidad rectora de este subsistema, realizará la notificación a la Organización Panamericana para la Salud (OPS), para los eventos identificados en vacunas importadas adquiridas a través del Fondo Rotatorio, así como a la OMS en el caso de las vacunas precalificadas por ese organismo.

4.3. **Titulares del Registro de la vacuna o de otro tipo de autorización**

- a. Cumplirá con las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia vigentes para las vacunas que produce.
- b. Notificará al CECMED cualquier evento adverso que sea reportado en territorio nacional o en el extranjero.
- c. Promoverá la notificación de problemas relacionados con las vacunas.
- d. Procesará los datos obtenidos, difundirá, generará comentarios y opiniones sobre eventos adversos comunicados.
- e. Confeccionará los IPS y los PGR de sus vacunas de acuerdo con las regulaciones vigentes.
- f. Mantendrá una comunicación permanente con el CECMED durante la investigación de un ESAVI.
- g. Enviaré al CECMED información sobre la vigilancia de eventos adversos con la periodicidad establecida, según se describe en el acápite 3.2.
- h. Investigará los eventos adversos graves o series de casos.
- i. Cumplirá con los mecanismos y procedimientos establecidos para garantizar la recogida y destrucción de lotes de vacunas.
- j. Enviaré al CECMED el informe final de la investigación del ESAVI según lo establecido en las regulaciones vigentes.
- k. Enviaré al CECMED el Resumen acreditativo final de retirada y destrucción, según se establece en la Instrucción CECMED No. 1/2025, o en su edición vigente.

4.4. **EMCOMED**

- a. Cumplirá con las Buenas Prácticas de Almacenamiento y Distribución vigentes en sus actividades con vacunas.

- b. Garantizará la temperatura requerida por el producto durante la transportación en los casos en los que el CECMED solicite el envío de muestras para realizar pruebas de laboratorio, así como en el envío de los bulbos no utilizados del mismo lote del producto involucrado en una investigación de ESAVI.
- c. Investigará o tomará parte de las investigaciones que se convoquen ante problemas relacionados con las vacunas que distribuye. Enviará al CECMED toda la información requerida para la investigación de ESAVI, tales como distribución de(los) lote(s), certificación de las condiciones de almacenamiento durante todas las etapas de almacenamiento y distribución.
- d. Ejecutará las MSS orientadas por el CECMED en coordinación con el titular.

4.5. Instituciones de Salud

- a. Notificarán los casos de ESAVI detectados, según establece el acápite 3.3.
- b. Colaborarán en los análisis de la información técnica relacionada con las investigaciones de ESAVI, incluyendo las evidencias de las condiciones de almacenamiento como la temperatura y otras.

4.6. Profesionales Sanitarios

- a. El personal médico y de enfermería será el responsable de la ejecución de las acciones del Subsistema de Vigilancia de ESAVI en su territorio, cumpliendo con las siguientes funciones:
 - Exigencia del cumplimiento de las normas técnicas de vacunación con un enfoque educativo.
 - Evaluación y definición de caso.
 - Notificación al Sistema de Vigilancia de Eventos Adversos Consecutivos a la Vacunación de las sospechas de eventos adversos a vacunas de las que tengan conocimiento durante la práctica habitual, mediante el modelo del MINSAP habilitado al efecto.

5. Clasificación de ESAVI

5.1. Clasificación según causalidad

- A. **Con asociación causal congruente con la vacuna o con el proceso de vacunación:** En este grupo se encuentran dos tipos diferentes de eventos, los que están relacionados causalmente con la vacuna o alguno de sus componentes y los que están relacionados con las condiciones o el contexto del proceso de vacunación.

- ✓ **Eventos con asociación causal congruente con la vacuna o cualquiera de sus componentes**

A1. **Evento relacionado con la vacuna o cualquiera de sus componentes:** Es el causado por una o más propiedades inherentes del producto biológico, ya sea el principio activo o cualquier otro de los componentes de la vacuna como son los adyuvantes, conservantes y estabilizadores. Estos eventos son las situaciones en las que la interacción entre la persona y cualquiera de los componentes de la vacuna, incluido el dispositivo empleado para su administración, desencadenan una respuesta no deseada en el organismo. Muchos de ellos ocurren por la activación exagerada del sistema inmunitario. Algunos de los mecanismos combinados para explicar su origen, pueden ser la mediación por complejos inmunitarios, generación de mimetismo molecular, tormenta de citocinas y otras formas de autoinmunidad, así como la actividad viral debida a la reactivación del virus o la persistencia de infección por el virus en personas con inmunodeficiencia.

A2. **Evento relacionado con una desviación de calidad de la vacuna:** El causado por desviaciones de las especificaciones de calidad de vacunas o por los dispositivos empleados para su administración, debidas al incumplimiento de las normas de BPF. Ejemplo de ello son la contaminación microbiológica de los bulbos donde se almacena el producto biológico, que puede causar infecciones locales y sistémicas en el receptor o la inactivación inadecuada de un virus vacunal, que ocasiona una enfermedad tan grave como la infección por el virus contra el que se inmuniza.

- ✓ **Eventos con asociación causal congruente con el proceso de vacunación**

A3. **Evento relacionado con un error programático:** Es aquel causado por una desviación en los procedimientos estandarizados recomendados en cualquier fase del ciclo de la vacunación segura, desde su distribución por el fabricante hasta su uso. En esta categoría se encuentran todos los eventos derivados de desviaciones que ocurren después de la fabricación, una vez que la vacuna se encuentre en proceso de distribución y puede incluir problemas en la transportación y en los locales donde se almacena, que causen ruptura de la cadena de frío o afecten las condiciones de almacenamiento y, por último, en su uso o administración. Ver Anexo IV, Tipo de Errores Programáticos.

A4. **Evento por estrés de aparición inmediata, que tuvo lugar antes, durante o después del proceso de vacunación:** Es el causado por la ansiedad relacionada con el proceso de vacunación y los factores socioculturales relacionados. Su aparición puede darse en series de casos y causar preocupación en la comunidad, con repercusiones negativas en los programas de vacunación. Este tipo de eventos puede causar reacciones similares en los contactos cercanos que también reciben la vacuna, dado que, en muchas ocasiones, los síntomas y signos observados llaman mucho la atención de quienes conforman el entorno de la persona afectada.

B. **Indeterminado:** En este grupo de eventos se incluyen situaciones en las que después de revisar la evidencia, hay incertidumbre sobre la asociación causal, ya sea porque esta es insuficiente o es contradictoria.

B1. La relación temporal es congruente, pero no hay suficiente evidencia definitiva para asignar la causalidad a la vacuna como puede ser un evento recientemente asociado con la vacuna. Esta es una señal potencial y necesita considerarse para extender la investigación.

B2. Los factores determinantes para la clasificación muestran tendencias contradictorias a favor y en contra de una asociación causal con la vacunación.

C. **Sin asociación causal congruente con la vacuna o la vacunación (evento coincidente):** Evento que no es causado por la vacuna, por un error programático, ni por una respuesta al estrés por la vacunación, pero que tiene una relación temporal con la administración de la vacuna. El evento puede ser originado por una enfermedad subyacente o emergente o por una afección causada por exposición a algo distinto a una vacuna. Puede ocurrir en situaciones donde la administración de la vacuna coincida con el inicio de un proceso patológico que lleva a una enfermedad a corto plazo. También puede ser el caso de una enfermedad con manifestaciones leves no detectada antes de la vacunación, o que inmediatamente después de la inoculación aparezca un cuadro clínico nuevo sin relación con el producto. En todas las situaciones antes descritas, la cronología lleva a sospechar que el cuadro clínico es causado por la vacuna.

D. **No clasificable:** Cuando la información disponible no permite identificar el caso con ninguna de las categorías anteriores.

5.2. Clasificación según severidad

5.2.1. Graves

Los eventos que cumplen con cualquiera de las siguientes condiciones:

- Causa la muerte del individuo vacunado.
- Pone en peligro inminente la vida del individuo vacunado.
- Obliga a la hospitalización o prolongación de la misma. En el caso de ser hospitalizado, se valorará si el ingreso fue motivado por la severidad del cuadro clínico o formó parte de la estrategia de protección del Programa Materno Infantil (PAMI).
- Es causa de discapacidad o incapacidad persistente o significativa.
- Se sospecha que causó una anomalía congénita o muerte fetal.
- Se sospecha que causó un aborto.

5.2.2. No graves

Los eventos que cumplen con cualquiera de las siguientes condiciones:

- No pone en riesgo la vida de la persona vacunada (o del embrión, del feto o del recién nacido en el caso de que la persona vacunada haya sido una embarazada).
- Desaparece sin tratamiento o con tratamiento sintomático.
- No obliga a hospitalizar a la persona afectada.
- No ocasiona discapacidad ni trastornos a largo plazo.

5.3. Clasificación según frecuencia de aparición

FRECUENCIA	RAZÓN	PORCENTAJE (%)
Muy común	$\geq 1/10$	≥ 10
Común (frecuente)	$\geq 1/100$ y $< 1/10$	≥ 1 y < 10
Poco común (infrecuente)	$\geq 1/1000$ y $< 1/100$	$\geq 0,1$ y < 1
Raro	$\geq 1/10\ 000$ y $< 1/1000$	$\geq 0,01$ y $< 0,1$
Muy raro	$< 1/10\ 000$	$< 0,01$

Fuente: Adaptado de World Health Organization. *Global manual on surveillance of adverse events following immunization, 2016 update*. Disponible en: <https://iris.who.int/handle/10665/206144>.

6. Investigación de ESAVI

6.1. Aspectos a considerar durante la investigación de ESAVI

El objetivo de la investigación de los casos es conocer la causa del ESAVI.

Los aspectos a considerar en la investigación son los siguientes:

- Identificar posibles desviaciones de las especificaciones de la vacuna administrada, su diluyente (si aplica) y el dispositivo utilizado para la vacunación, así como el tiempo transcurrido entre la administración y la manifestación del evento.
- Confirmar el diagnóstico propuesto en la notificación u otros posibles diagnósticos y aclarar los resultados de los incidentes médicos.
- Identificar las posibles causas del ESAVI.
- Determinar si el evento es aislado o pertenece a un grupo de eventos similares, en cuyo caso se requiere identificar dónde se administraron la(s) vacuna(s), qué tipo de vacunas se administraron y si estuvieron involucrados los mismos lotes a nivel nacional o internacional.
- Evaluar los aspectos operativos del programa o campaña de vacunación, aun cuando se piense que los eventos son asociados a la vacuna o coincidentes, así como ante la presencia de un aumento de la severidad de errores programáticos.
- Identificar si hay notificaciones de eventos similares en individuos que no han recibido la misma vacuna.
- Documentar la investigación del ESAVI notificado.

6.2. Reportes de ESAVI objeto de investigación por el CECMED

El CECMED podrá participar en la investigación de reportes de ESAVI, siempre que lo considere procedente y constituyen la mayor prioridad los casos que se relacionan a continuación.

6.2.1 Eventos adversos graves.

6.2.2 Eventos adversos no graves se investigarán en los siguientes casos:

- Se identifican series de casos (grupos de dos o más casos), ya sea en tiempo o en espacio.
- La frecuencia del evento es más alta de lo previsto.
- Es un evento nuevo o no descrito antes, o es un evento conocido, pero con características clínicas o epidemiológicas nuevas o no previstas en términos de grupos poblacionales y zonas geográficas, entre otros.
- Hay hallazgos que indican que el evento fue causado por un error programático o una desviación de calidad de la vacuna, su diluyente (si aplica) o el dispositivo utilizado para su administración.
- Se trata de un evento que puede tener impacto negativo en la confiabilidad del PNI, como los rumores y las reacciones de ansiedad que pueden manifestarse en eventos masivos. Ver acápite 6.4.11d.
- Evento que se clasifique como AESI.

6.3. Extensión de la investigación de ESAVI

6.3.1 Investigación concisa.

Las condiciones que deben cumplir los ESAVI graves o los AESI para que se realice este tipo de investigación son las siguientes:

- No hay ambigüedad en el diagnóstico clínico del caso.
- Se han descartado explicaciones alternativas para el caso.

Para estos tipos de ESAVI, una vez que se han excluido las causas coincidentes, es suficiente proceder con una investigación concisa y llenar solo el Formulario de notificación (Anexo II) y el Formulario de investigación (Anexo V), sin completar detalles adicionales como investigación en la comunidad, verificación de la cadena de frío y las condiciones del vacunatorio donde se efectuó la vacunación.

6.3.2 Investigación completa.

En este tipo de investigación es necesario recopilar información completa, precisa y detallada de las situaciones alrededor de la administración de la vacuna, lo que requiere de más tiempo y más recursos, para lo cual se debe:

- a. Llenar el Formulario de notificación (Anexo II) y el Formulario de investigación (Anexo V).
- b. Designar un comité multidisciplinario de expertos que permita esclarecer la causalidad del evento y definir un protocolo de trabajo del caso.
- c. Realizar actividades por el grupo de investigación, tales como:

- Visitar el vacunatorio o sitio de inmunización.
 - Entrevistar al personal que administró la vacuna, a la persona vacunada o a sus cuidadores y al médico a cargo.
 - Observar los procedimientos de vacunación.
 - Verificar las condiciones de almacenamiento de la vacuna, el diluyente y el dispositivo empleado en la vacunación.
 - Solicitar las muestras requeridas para la evaluación por el Laboratorio Nacional de Control en los casos necesarios.
- d. Elaborar un expediente en el que se reúnan todos los elementos de la investigación para ser revisados por el comité de expertos, en caso que proceda una consulta.
- e. Garantizar que la investigación se realice de manera objetiva e imparcial durante el proceso de recopilación y análisis de la información, así como evaluar la calidad de las pruebas recopiladas para hacer un análisis completo e imparcial de los casos.

6.4. Procedimiento para la investigación de un ESAVI

6.4.1 Evaluación inicial.

Esta evaluación consiste en el análisis de la correspondencia del caso detectado con alguna de las categorías descritas en el apartado 6.2; la notificación al Subsistema de Vigilancia de ESAVI (siempre que la notificación proceda de otra fuente); la comprobación de la calidad de la notificación y si todo ello se encuentra conforme se dará curso a la investigación, siguiendo los siguientes pasos:

6.4.2 Definición del problema.

Algunas interrogantes que pueden contribuir a definir el problema se relacionan a continuación:

- ¿Quién?: Indagar cuántas personas hay afectadas, especificando información del sexo, la edad, y sus antecedentes patológicos personales, si se detectaron diferencias entre los inmunizados y los no inmunizados y si hay poblaciones de riesgo de interés especial.
- ¿Dónde?: Especificar el lugar donde se administró la vacuna relacionada con la ocurrencia del evento, por ejemplo, en un vacunatorio ubicado dentro o fuera de una institución de salud.
- ¿Cómo ocurrió el evento?: Detallar las manifestaciones clínicas presentadas con la evolución del cuadro clínico, la necesidad de atención médica, el tratamiento farmacológico u otras acciones terapéuticas.
- ¿Cuándo?: Definir si el evento ocurrió inmediatamente después, varios días después o varios meses después de la vacunación, o después de comenzar a tomar un medicamento nuevo. En esta etapa, resulta útil establecer si la frecuencia del evento se encuentra comprendida en las tasas de ocurrencia previstas. Puede revisarse también el perfil completo de seguridad de la vacuna para evaluar si hay eventos similares descritos o relacionados.

6.4.3 Planificar la investigación y recopilar los datos.

6.4.3.1 Planificación de la investigación.

- a. La investigación en el ámbito local deberá iniciarse de forma inmediata una vez conocida la notificación del evento, teniendo como ejes principales el servicio de salud, la vacuna, la persona, el trabajador de salud, los padres y el trabajo de campo en la comunidad y en el área de salud.
- b. En la mayoría de los casos, debe realizarse una investigación preliminar por los trabajadores de salud que detecten el caso. El equipo de investigación estará conformado por personal médico y de enfermería.
- c. Los Programas Nacionales de Inmunización, así como los Provinciales, proporcionarán el entrenamiento adecuado a los investigadores e identificarán los recursos necesarios para la investigación en coordinación con el CECMED, el cual participará en la capacitación del personal elegido para las investigaciones de ESAVI y en la selección y aporte de expertos si se considera necesario.
- d. Se realizarán estimaciones del número de eventos ocurridos en la medida que se aplican las vacunas con el objetivo de conocer el impacto de las mismas.
- e. Se utilizarán denominadores de consumo que se acerquen a la realidad con el objetivo de conocer si hay un aumento real también en la tasa del evento e identificar su causa, por ejemplo, si por un cambio en el fabricante de la vacuna o en el lote de la vacuna utilizada se puede producir un cambio en la tasa del evento. Para la investigación de eventos severos como fallecimientos se recomienda realizar la necropsia en las primeras 72 horas.
- f. Cuando ocurran ESAVI graves, inesperados o en tasas no esperadas se tomarán muestras, según lo establecido en los acápites 4.1-c y 6.4.10-b.

6.4.3.2 Datos clínicos de la(s) persona(s) vacunada(s).

Tienen como objetivo caracterizar al sujeto o los sujetos afectados. Los datos completos de la historia clínica se muestran a continuación.

- a. Fecha y hora, si es necesario: De los eventos más importantes relacionados con el ESAVI.
- b. Datos demográficos: Edad, sexo y lugar de residencia.

- c. Resumen clínico: Síntomas y signos (cuándo aparecieron y la duración), exámenes complementarios indicados, tratamiento y evolución. Según el tipo de ESAVI y la vacuna posiblemente relacionada con el mismo, se considerará la toma de muestras para aislamiento viral, carga viral o detección de genoma viral, en los casos procedentes.
- d. Evento clínico: Tipo, fecha de aparición, duración y tratamiento.

Se sugiere diferenciar y registrar las siguientes referencias de tiempo.

- Fecha de inicio: Es la fecha posterior a la vacunación en la que aparece el primer signo, síntoma o hallazgo anormal de laboratorio del ESAVI.
 - Fecha de diagnóstico: Es la fecha posterior a la vacunación en la que el evento cumplió con la definición de caso.
 - Fin del episodio: Fecha en la que el evento ya no cumple con la definición de caso.
- e. Antecedentes patológicos o médicos, incluidos los perinatales: Según el tipo de ESAVI detectado se hará énfasis en la enfermedad previa a identificar. Por ejemplo, si los síntomas del ESAVI son principalmente cardiovasculares, se requiere precisar los datos sobre historia de enfermedades cardiovasculares. En el caso de los niños, se incluirán los antecedentes gestacionales, edad gestacional al nacimiento y peso al nacer, reacciones anteriores a vacunas, alergias a ciertas preparaciones farmacéuticas, trastornos neurológicos preexistentes, apnea durante el sueño y medicamentos que está tomando actualmente, entre otros aspectos de interés.
 - f. Antecedentes quirúrgicos: Especialmente los que pueden afectar el sistema inmunológico.
 - g. Antecedentes farmacológicos: Información sobre el uso de medicamentos de síntesis química, biológicos, homeopáticos y naturales. En caso de medicamentos que tengan efecto inmunitario, se indagará sobre su uso en los últimos seis meses.
 - h. Antecedentes familiares.
 - i. Antecedentes de vacunación: Tipo de vacuna utilizada y fecha de la última dosis, tipo de reacción previa (si la hubo). Es importante constatar si hay alergia al huevo o a alguno de los componentes de la vacuna. Se precisará en los casos de niños, si se ha aplicado el esquema completo de vacunas y en adultos cuáles fueron las vacunas aplicadas en los últimos seis meses.
 - j. Antecedentes toxicológicos o exposiciones.
 - k. Antecedentes ginecobstétricos: Sobre todo en mujeres en edad reproductiva y en embarazadas. En las mujeres en edad reproductiva, se definirá si estaba embarazada al momento de la aplicación de la vacuna y se verificará el estado del embarazo.
 - l. Condiciones habitacionales y socioeconómicas: Disponibilidad de vivienda, tipo de cama y en el caso de muerte súbita en lactantes, hábitos para dormir.
 - m. Se incluirá la descripción del estado final de salud y persistencia del evento, si aún cumple con la definición de caso más allá del período de seguimiento, o si hay secuelas.
 - n. En caso de fallecimiento se realizará un informe completo del resultado de la necropsia, del examen toxicológico y de anatomía patológica.

6.4.3.3 Datos de la vacuna.

Se compilará información sobre las vacunas, los diluyentes, los dispositivos utilizados para su aplicación y la manipulación, tales como:

- a. Número del lote.
- b. Denominación común internacional, nombre comercial, concentración, fortaleza, vías de administración, presentación, titular, fabricante, registro sanitario, importador y distribuidor.
- c. Dispositivo de administración y cumplimiento de sus especificaciones calidad y seguridad, puede incluir desde las jeringuillas hasta los sistemas novedosos de parches con microagujas y sistemas de inyección libre de agujas, entre otros. En caso de sospechar algún problema con el dispositivo, debe notificarse a la Sección de Vigilancia de Equipos y Dispositivos Médicos del CECMED.
- d. Fechas de fabricación y caducidad, tanto de la vacuna como del diluyente.
- e. Datos sobre la importación de vacunas extranjeras (lista de empaque, declaración de mercancías y certificado de análisis del lote).
- f. Datos de distribución y existencias a lo largo de la cadena de suministro que garanticen la trazabilidad de la distribución de la vacuna y la evaluación de ocurrencia de notificación de eventos similares con el(los) mismo(s) lote(s).
- g. Características organolépticas de la vacuna y el diluyente y otros elementos que pueden identificarse por simple inspección tales como congelación, calentamiento, afectaciones del envase y el etiquetado, así como alteraciones del monitor de bulbo de la vacuna.
- h. Características organolépticas de la vacuna luego de la reconstitución (en caso de vacunas liofilizadas).
- i. Fecha y hora de administración de la vacuna.
- j. Detalles del sitio anatómico de aplicación de la vacuna y vía de aplicación en los casos evaluados.
- k. Detalles de problemas observados durante la aplicación de la vacuna

1. Expediente de autorización de la vacuna e informes de inspección, disponibles por parte del CECMED con los elementos de control de calidad y del proceso de fabricación, para verificar el cumplimiento de las BPF. A partir del mismo se recopilará la siguiente información:
 - Sobre el principio activo o antígeno de la vacuna:
 - Controles de materias primas: de origen animal (ejemplo: huevos, sueros y proteínas), sustratos celulares (propagación de células), adyuvantes y antibióticos, entre otros.
 - Análisis microbianos y pruebas de esterilidad.
 - Cumplimiento de especificaciones de liberación de las materias primas.
 - Revisión de la fabricación de otros productos en el mismo sitio y seguimiento de precauciones de contaminación.
 - Sobre el producto terminado:
 - Cumplimiento de especificaciones de liberación.
 - Revisión del certificado de análisis.
 - Evaluación del sistema de envase y de cierre.
 - Revisión del protocolo de producción de la vacuna implicada.
 - Seguimiento de BPF.

En el caso de las vacunas precalificadas por la OMS, se consultará el sitio con información oficial para estas vacunas.

6.4.3.4 Aspectos operativos del programa de inmunización.

En este apartado se recopilará la siguiente información:

- a. Almacenamiento de la vacuna: es necesario verificar y anotar las condiciones de almacenamiento de la vacuna a lo largo de la cadena de suministro (a nivel mayorista, instituciones de salud y otros puntos de administración según proceda). Se debe notificar un resumen de las temperaturas en grado Celsius (°C) de los equipos de refrigeración (al menos dos lecturas diarias, en dependencia del tipo de dispositivos para el registro de la temperatura) y los niveles de humedad relativa (%). Registros de la distribución de los bulbos y del uso exclusivo del equipo de refrigeración para este fin. También las condiciones de los paquetes fríos u otras alternativas.
- b. Niveles de existencias a lo largo de la cadena de suministro del producto: deben registrarse las evidencias de la trazabilidad de la distribución de la vacuna y evaluar si se han notificado eventos similares con el mismo lote.
- c. Manipulación y transporte de la vacuna: se revisará si hubo notificaciones de incidentes ocurridos durante la entrega y la transportación de la vacuna desde el centro de distribución al vacunatorio y verificar los registros de cadena de frío.
- d. Uso de diluyentes, reconstitución de las vacunas y formas de administración: se describirán los materiales y las soluciones usadas, la temperatura ambiente al momento de la reconstitución del producto, los cambios observados como pueden ser, entre otros el color, apariencia general y presencia de partículas, así como cualquier anomalía ocurrida.
- e. Dosificación adecuada.
- f. Disponibilidad de agujas y jeringuillas estériles para la administración de la vacuna. Condiciones de almacenamiento de estos dispositivos usados en la administración de la vacuna.
- g. Circunstancias en las que se realiza la vacunación y cómo se realiza. Condiciones de la mesa de trabajo y área de preparación. seguimiento de técnica adecuada de administración (técnica aséptica).
- h. Nombre, perfil profesional o académico, capacitación de la persona que realizó el procedimiento de vacunación.
- i. Orden de administración de la dosis del bulbo (en caso de bulbos multidosis).
- j. Evidencias fotográficas, ante la presencia de cualquier aspecto operativo inusual del programa de inmunización.
- k. Listado de otros medicamentos y vacunas que se encuentran almacenados en el vacunatorio.

6.4.3.5 Datos epidemiológicos.

Se recopilará información sobre la población afectada o potencialmente afectada por el ESAVI que contribuya a:

- a. Identificar las personas vacunadas con el mismo bulbo o lote (establecer si alguna de ellas presenta los mismos síntomas).
- b. Notificar otras enfermedades en la zona, detección de brotes o factores de riesgo del medio ambiente.
- c. Determinar si el suceso notificado es un evento aislado o si hubo otros casos similares, establecer la ubicación geográfica y la relación entre casos.
- d. Identificar si en la población no vacunada, ocurrió un episodio similar al investigado.
- e. Identificar si en la población vacunada, con un lote diferente de la misma vacuna, se presentaron síntomas similares al notificado.
- f. En caso de eventos no referenciados o no caracterizados previamente, se revisará la información contenida en el expediente de Registro Sanitario de la vacuna y los certificados de análisis para la liberación de lotes, con el objetivo de determinar si hay datos o características relacionados con la calidad en la producción que pudieran estar vinculados con el ESAVI.

- g. También se consultará la información periódica de seguridad actualizada de la vacuna (incluyendo los planes de gestión de riesgos), principalmente para las vacunas de recién incorporación o que cuenten con Autorización de Uso de Emergencia.

6.4.4 El trabajo de campo.

El trabajo de campo incluye:

- a. Efectuar el seguimiento de otras personas vacunadas con el mismo lote o bulbo.
- b. Determinar si el evento notificado es un evento aislado o si hubo otros casos. Se comprobará:
 - El tiempo de permanencia de la persona en el vacunatorio, al menos 1 hora, para evitar complicaciones graves.
 - La población vacunada con el mismo lote de vacuna y/o vacunatorio, en el mismo período y con los mismos síntomas.
 - La población no vacunada, para determinar si ocurrió un incidente similar en ese grupo.
 - La población vacunada con un lote diferente de vacunas (del mismo fabricante u otro) que presenta síntomas similares, para determinar si ocurrió un evento similar en la población vacunada con otro lote.

6.4.5 Establecer el orden cronológico de los eventos notificados y relacionados.

Se recomienda representar de manera gráfica la línea de tiempo con los eventos ocurridos. Se establecerá la relación temporal entre el inicio de las manifestaciones clínicas o de laboratorio y la administración de la vacuna.

Se detallará si en los días previos a la vacunación, el paciente presentaba indicios de algún proceso patológico o usó otro medicamento.

6.4.6 Agrupación de los factores relacionados y contribuyentes.

Una vez que se dispone de toda la información individualizada, se llevará a cabo un proceso de análisis y agrupación en factores que pudieran estar relacionados.

6.4.7 Análisis de causalidad.

6.4.7.1 Evaluación de elegibilidad.

El diagnóstico del caso debe confirmarse y cumplir con criterios estandarizados de clasificación según la práctica clínica habitual, las guías de práctica clínica nacionales o internacionales o alguna definición estandarizada como el documento de la OMS de Clasificación Internacional de Enfermedades.

Se verificará la vacuna implicada y la relación temporal con el caso, es decir, asegurarse de que esta se administró antes del inicio de síntomas o signos del evento, con excepción de los eventos por estrés que pueden desencadenarse inmediatamente antes de la administración de la vacuna.

6.4.7.2 Lista de verificación.

Se aplicará la lista de verificación (Anexo VI, paso 2), que evalúa los elementos de análisis y permite dar uso a todos los datos recogidos durante la investigación.

6.4.7.3 Algoritmo de evaluación de causalidad.

Una vez que se han respondido las preguntas de análisis, se aplicará el algoritmo para análisis de causalidad (Anexo VI, paso 3). Si el evento no es clasificable después de seguir el algoritmo, se recomienda completar la información faltante que permita clasificarlo.

6.4.7.4 Clasificación del evento.

Clasifique el evento según las categorías enunciadas en el apartado 5.1 (Anexo VI, paso 4).

6.4.8 Redacción del informe de investigación de ESAVI.

Finalizada la investigación se registrarán todas las evidencias recopiladas durante el proceso de investigación, se resumirán las conclusiones que se obtuvieron, se organizará la información y se elaborará el informe de investigación. Este informe se entregará al CECMED, en el término de 30 días naturales a partir de la fecha de inicio de la investigación.

6.4.9 Adopción de medidas:

Se adoptarán medidas iniciales para proteger a la población durante el proceso de investigación. Posteriormente, se tomarán otras medidas si fueran necesarias sobre la base de las conclusiones de la investigación. (Ver Anexo VII, tabla 1).

6.4.10 Análisis de laboratorio de muestras vacunales.

- a. Los análisis de laboratorios en lotes de vacunas involucrados en notificaciones de ESAVI, son imprescindibles en los siguientes casos:
 - Cuando la investigación indica que el mismo lote puede estar asociado a eventos similares.
 - Tras verificar que no existen registros que muestren desviaciones en las condiciones de almacenamiento de las vacunas.
 - Luego de verificar que, en el caso de vacunas liofilizadas, el proceso de reconstitución se realizó según las recomendaciones vigentes, incluido el uso del diluyente indicado.

- Después de revisar toda la información relativa a los procesos productivos y de control, existe la sospecha de desviación de los procedimientos de fabricación, que podrían afectar las especificaciones de calidad de la vacuna.
- b. Se tomarán las muestras en cantidades necesarias para cada tipo de ensayo, según lo establecido por el Laboratorio Nacional de Control, descrito en la tabla: Cantidad mínima de muestras, disponible en: <https://www.cecmed.cu/laboratorio-nacional-control>, de todos los lotes de vacunas comprometidos, para la reevaluación del control de calidad por el CECMED, respetando las condiciones de almacenamiento descritas para el producto, durante su transportación. Se solicitará para ello la participación de EMCOMED, siempre que sea necesario. Para enviar muestras de la vacuna al CECMED se requiere además de la muestra vacunal, un bulbo y diluyente del mismo lote sin reconstituir, en caso que proceda, mantenidas de 2 a 8 °C o a la temperatura declarada por su fabricante, en el inserto o literatura interior del producto. Cuando se haya reconstituido la vacuna, la muestra se mantendrá en las condiciones indicadas por el fabricante. En cuanto al bulbo del cual se extrajo el inmunógeno administrado al paciente, el volumen mínimo a enviar es de 1 mL; sin embargo, si no se dispone de tal volumen, se recomienda enviar el bulbo con la cantidad que contenga.
- c. Según las hipótesis de investigación, se realizarán los ensayos de laboratorio que se presentan en el Anexo VIII, Pruebas de laboratorio, para realizar en la investigación de un ESAVI.

6.4.11 Análisis de series de casos (conglomerado).

- a. Se desarrollará primero un proceso de investigación individual para cada caso que permita consolidar toda la información sobre la clínica del evento y la vacuna. Las líneas de tiempo de cada caso deben ser completas y válidas.
- b. Se identificarán patrones que ayuden a identificar la causa de la enfermedad. Los eventos que se presenten como serie de casos pueden ser resultado de errores programáticos y/o defectos de calidad de la vacuna. En estos casos, es frecuente que haya más de un afectado con el mismo patrón de síntomas o signos, por lo que se debe:
 - Detectar casos compatibles en un área geográfica definida o en un grupo de instituciones relacionadas mediante una investigación epidemiológica de campo, usando una definición de caso estándar.
 - Caracterizar otras variables comunes que pudieran explicar la relación observada al inicio, los factores ambientales, las exposiciones tóxicas y las costumbres y hábitos de riesgo.
- c. Una vez identificado el conglomerado, se aplicarán todas las medidas necesarias para mitigar su impacto y prevenir la diseminación o aumento del número de casos.
- d. Otro tipo de evento que puede presentarse como un conglomerado son las reacciones de ansiedad que pueden transformarse en eventos masivos y repercutir de manera negativa en la imagen del programa de inmunizaciones. Ver acápite 6.2.
- e. Puede tomarse la decisión de realizar solo una investigación concisa ante la ocurrencia de una serie de casos de ESAVI no graves, si se cumple lo establecido en el acápite 6.3.1 y si presentan además las siguientes condiciones:
 - No tienen un patrón clínico y epidemiológico inusual.
 - No están relacionados con el mismo lote de vacuna.
 - No hay indicios que hagan sospechar errores programáticos y desviaciones de calidad de la vacuna.
- f. En el Anexo IX titulado Análisis de serie de casos de ESAVI, se indica la secuencia de pasos para el análisis de series de casos, las preguntas relevantes, así como el análisis de las respuestas para clasificar correctamente un conglomerado.
- g. La investigación requerirá:
 - Identificar a todas las personas en el área que tienen una enfermedad que sea compatible con la definición del caso del evento. Incluyendo la existencia de casos similares o enfermedad similar en personas no vacunadas.
 - Identificar cualquier exposición común entre los casos.
 - Revisar si todos los casos:
 - Recibieron la misma vacuna y si pertenecían a un mismo lote.
 - Les fue administrada la vacuna en una misma institución y por el mismo trabajador de salud.
 - Presentaron un evento conocido, pero ocurriendo con un aumento en la frecuencia de aparición.

Los eventos que se presentan como serie de casos pueden ser resultado de errores programáticos, defectos de calidad de la vacuna o eventos de ansiedad que pueden transformarse en masivos.

7. Monitoreo de ESAVI durante las campañas y para vacunas con autorización de uso de emergencia

7.1. Durante una campaña de vacunación

Durante una campaña de vacunación coinciden un conjunto de circunstancias que pueden propiciar un aumento real o aparente de los ESAVI. El número de eventos observados está directamente relacionado con la cantidad de dosis administradas; sin embargo, debe notarse que la frecuencia de aparición de ESAVI (número de eventos/número de dosis) debe mantenerse en el rango conocido.

Durante una campaña de vacunación puede producirse:

a. Aumento aparente de ESAVI debido a:

- La aplicación de gran número de dosis de la vacuna durante un período de tiempo reducido, puede causar un registro de mayor cantidad de ESAVI. Es posible que esto cause la percepción de que se producen más ESAVI y genere preocupación en la población, aunque la tasa de eventos adversos siga siendo la misma.
- Tanto el personal de atención de salud como el público suelen percatarse más de los ESAVI durante las campañas, sobre todo cuando se emplean vacunas inyectables.
- La difusión de rumores generalmente es mayor y puede producir efectos negativos en las etapas ulteriores de la campaña. Contrariamente a lo que ocurre con los ESAVI que se producen en el marco de los programas de inmunización regulares, durante una campaña puede que no se disponga de tiempo suficiente para contrarrestar los rumores.
- Una campaña puede generar rechazo en determinados ámbitos. Los ESAVI que se producen suelen agudizar una situación de por sí negativa y utilizarse para justificar las críticas.
- A veces las vacunas se administran a grupos de edad más amplios (generalmente a personas de más edad) que en la vacunación rutinaria.

b. Aumento real de ESAVI:

La sobrecarga laboral del personal de salud, puede aumentar el riesgo de que se produzcan eventos adversos por errores programáticos. Es posible que la presión por la gran cantidad de personas por vacunar, provoque descuidos en los procedimientos establecidos para la seguridad de las inyecciones. También es probable que se necesite utilizar personal adicional poco familiarizado con las prácticas de vacunación, lo que aumentará la probabilidad de que se incurra en este tipo de errores.

c. Reducción de ESAVI durante las campañas de vacunación:

Las medidas para prevenir ESAVI y la planificación para reducir los errores programáticos durante las campañas incluyen:

- Emplear exclusivamente vacunas de calidad, autorizadas por el CECMED y jeringuillas desechables, de preferencia las autodestructivas para las vacunas inyectables.
- Asegurar una distribución adecuada del diluyente y del material inyectable junto con la vacuna.
- Reconstituir la vacuna únicamente con el diluyente indicado en la información aprobada.
- Utilizar una aguja y una jeringuilla descartables del tamaño recomendado para cada vacuna.
- Impartir capacitación a profesionales de la salud en prácticas de vacunación segura, sobre las contraindicaciones de la vacuna, los procedimientos adecuados de reconstitución de las vacunas liofilizadas, las técnicas apropiadas de administración, y en los temas específicos de la campaña.
- Desechar, conforme a la política de OPS/OMS, los remanentes de vacunas reconstituidas (frascos abiertos), respetando el tiempo de uso recomendado.
- Planificar la eliminación sin riesgo de los materiales utilizados en la vacunación e impartir capacitación al respecto.
- Almacenar en el refrigerador del PNI, solamente las vacunas y nunca otros medicamentos o sustancias.
- Mantener un registro actualizado con los datos de las vacunas en existencia y de su distribución en los diferentes establecimientos de salud.
- Mantener actualizado y mostrable un registro de los lotes en uso en el establecimiento de salud;
- Supervisar apropiadamente a los trabajadores para que observen las prácticas de inyección segura.
- Investigar cualquier error operativo del programa y tomar las medidas apropiadas para que no se repita.

Los coordinadores de las campañas de vacunación en todos los niveles deben tener en cuenta los aspectos siguientes:

- Planificación
 - Identificación de todos los actores.
 - Presupuesto garantizado para la provisión de todos los insumos necesarios.
 - Instrumento de evaluación de prácticas de vacunación segura.
 - Plan de entrenamiento para el personal de salud.
 - Plan de comunicación: mensajes a través de los medios de comunicación.
 - Plan de educación y comunicación social.
 - Inclusión del concepto de vacunación segura desde la planificación de la campaña.
- Administración de vacunas seguras.
 - Administración de vacunas autorizadas por el CECMED siguiendo los procedimientos vigentes para ello.
 - Distribución realizada cumpliendo con la cadena de frío en termos con paquetes fríos, diluyentes, jeringas descartables y cajas de seguridad para los lugares de vacunación, y otros materiales necesarios.
 - Distribución de las vacunas controlada conforme los lotes identificados por el fabricante.
- Manejo de los desechos

- Establecer antes del inicio de la campaña un plan de procedimientos en relación con el transporte, el acondicionamiento y la eliminación de los materiales a desechar o residuales.
- Conocer los reglamentos locales en relación con el tratamiento y la eliminación de materiales.
- Distribuir guías informativas a los profesionales de la salud involucrados.
- Monitorear diariamente las actividades realizadas.
- Gestión y monitoreo de los ESAVI
- Implementar un sistema de monitoreo.
- Habilitar canales rápidos de notificación.
- Identificar los ESAVI que deben notificarse. Se recomienda priorizar la detección de errores programáticos y los ESAVI graves.
- Antes del inicio de la campaña, debe conocer e impartir capacitación a los profesionales de la salud en materia de investigación y manejo de los ESAVI más frecuentes y sobre las estrategias para el manejo de crisis.
- Orientar a personas clave de todos los niveles sobre la falsa percepción del incremento de los ESAVI durante la campaña de vacunación.
- Elaborar mensajes para los medios de comunicación teniendo especialmente en cuenta la percepción local.
- Mantener la alerta sobre los rumores e informar rápidamente al programa de inmunización y al nivel central de vigilancia epidemiológica.
- Desarrollar un plan de crisis que anticipe las posibles situaciones que puedan ocurrir durante la campaña de vacunación.

7.2. Respuesta a casos por estrés relacionado con la vacunación o enfermedad psicógena masiva

La respuesta a casos por estrés relacionado con la vacunación es “una respuesta al estrés que algunos individuos pueden experimentar por la posibilidad de ser inyectados e incluye un espectro de manifestaciones que van desde una manifestación clínica aguda al estrés (por ejemplo, síncope o presíncope vasovagal e hiperventilación) o síntomas neurológicos disociativos que pueden incluir convulsiones no epilépticas o pseudocrisis”. Este es un diagnóstico por exclusión donde es importante descartar situaciones médicas de similar presentación clínica como anafilaxis, síncope y ansiedad asociada a la vacunación.

Para evitar su aparición, se garantizarán condiciones adecuadas en el área de vacunación, priorizando y diferenciando los tiempos de la aplicación de la vacuna en las personas con factores de riesgo para desarrollar una respuesta de este tipo como, por ejemplo, en adolescentes. También se establecerán alianzas con líderes comunitarios y de opinión para transmitir tranquilidad a la población.

7.3. Vigilancia de ESAVI y AESI para las vacunas con autorizaciones especiales por el CECMED

La vigilancia de nuevos inmunógenos, durante la introducción por procedimiento simplificado de Autorización de Uso de Emergencia, según establece la Resolución CECMED No. 57/20: *Requisitos para la solicitud de Autorización de Uso en Emergencia de medicamentos y productos biológicos de uso humano en investigación*, en los cuales la información de seguridad es limitada, permite detectar, investigar y analizar los ESAVIS y AESI para garantizar una respuesta adecuada y rápida.

Las pautas para la vigilancia de las vacunas con autorizaciones especiales, son las siguientes:

7.3.1 Vigilancia pasiva.

- Realizar por el CECMED una actividad coordinada y sistemática con la Dirección Nacional de Higiene y Epidemiología del MINSAP, a través del PNI y el sistema de vigilancia de los ESAVI. El PNI, garantizará esta coordinación, para la retroalimentación y gestión de los datos generados por los reportes pasivos de ESAVI y para detectar eventos de especial interés.
- Establecer prioridad en la notificación de ESAVI serios, inesperados, con una frecuencia superior a la esperada, series de casos, falla de efectividad y AESI.

7.3.2 Vigilancia activa.

- Diseñar los estudios de farmacovigilancia establecidos (apartado 3.1.b). Monitorizar las tasas de incidencia basal y compararlas con las tasas observadas en personas vacunadas, para evaluar si lo observado se corresponde realmente con la vacuna administrada, o es un evento coincidente.

7.3.3 Acciones a cumplir por el titular según las disposiciones reguladoras.

- Establecer discusiones y encuentros con grupos de expertos del CECMED, del MINSAP y del titular para profundizar en el análisis de la causalidad, teniendo en cuenta los criterios de priorización y aquellos sujetos a investigación de acuerdo a los criterios de OMS.
- Presentar informes periódicos de seguridad (IPS), con la frecuencia establecida (6 meses) para análisis y evaluación de la información contenida en el documento.
- Presentar informes de seguridad simplificados cada dos meses con la evaluación y análisis de la información contenida en el periodo.
- Presentar las sospechas de señales de seguridad detectadas o las solicitadas por la autoridad reguladora.
- Realizar y presentar seguimiento de cohortes de las enfermedades específicas, que se correspondan con AESI, durante los primeros 5 años de autorización, que le permitirá establecer su asociación con la vacuna.

7.3.4 Acciones generales a ejecutar por el CECMED, que se establecen en el acápite 4.1 d

8. Control de cambios

Se modificaron los 7 acápites y se agregaron 9 subacápites: Detección de ESAVI, tiempos y mecanismos de notificación, clasificación según frecuencia de aparición, extensión de la investigación de ESAVI, definición del problema, evaluación de elegibilidad, lista de verificación y vigilancia de ESAVI y AESI para las vacunas con autorizaciones especiales.

En Términos y definiciones (20 cambios): Se eliminaron las de Evento adverso grave, reacción adversa, evento adverso consecutivo a la vacunación, serie de casos e información mínima para la comunicación de un ESAVI. Se agregaron las de señal, adyuvantes, conservantes, asociación causal, conservantes, contraindicación, estabilizadores, evaluación de causalidad, eventos adversos de especial interés, ESAVI, farmacovigilancia de vacunas, investigación del ESAVI, investigación concisa y completa, precauciones, titular y vigilancia.

En Sistema de vigilancia postcomercialización (2): Se referenció la Resolución CECMED No. 69/2019, Edición 2. Se incluyó anexo con la estructura del sistema.

Organización y funciones de los efectores del sistema de vigilancia (6): Se modificaron redacción y nomenclatura de estructuras y términos. Se eliminaron los organismos que no existen. Se precisaron funciones de algunos efectores del sistema.

En Clasificación de ESAVI (4): Se modificó la clasificación según causalidad y según severidad, además se agregó el 5.3: Clasificación según frecuencia de aparición.

En Investigación de ESAVI (11): Se incluyó la extensión de la investigación, las investigaciones concisa y completa. Se agregó la definición del problema, la evaluación de elegibilidad y la lista de verificación, así como anexos para el formato de investigación, con tablas y gráfico y el algoritmo de causalidad. Se agregó un anexo para pruebas de laboratorio y otro para el análisis de serie de casos.

Se modificaron los anexos para la interrelación de los elementos del sistema de Vigilancia y del algoritmo para identificar la causa de un evento adverso o serie de casos. Se eliminaron los correspondientes a datos relevantes de las investigaciones de ESAVI y el de registro de investigación de eventos adversos, se eliminaron. Se incluyeron anexos para tipos de errores programáticos. Se actualizaron y adicionaron citas bibliográficas.

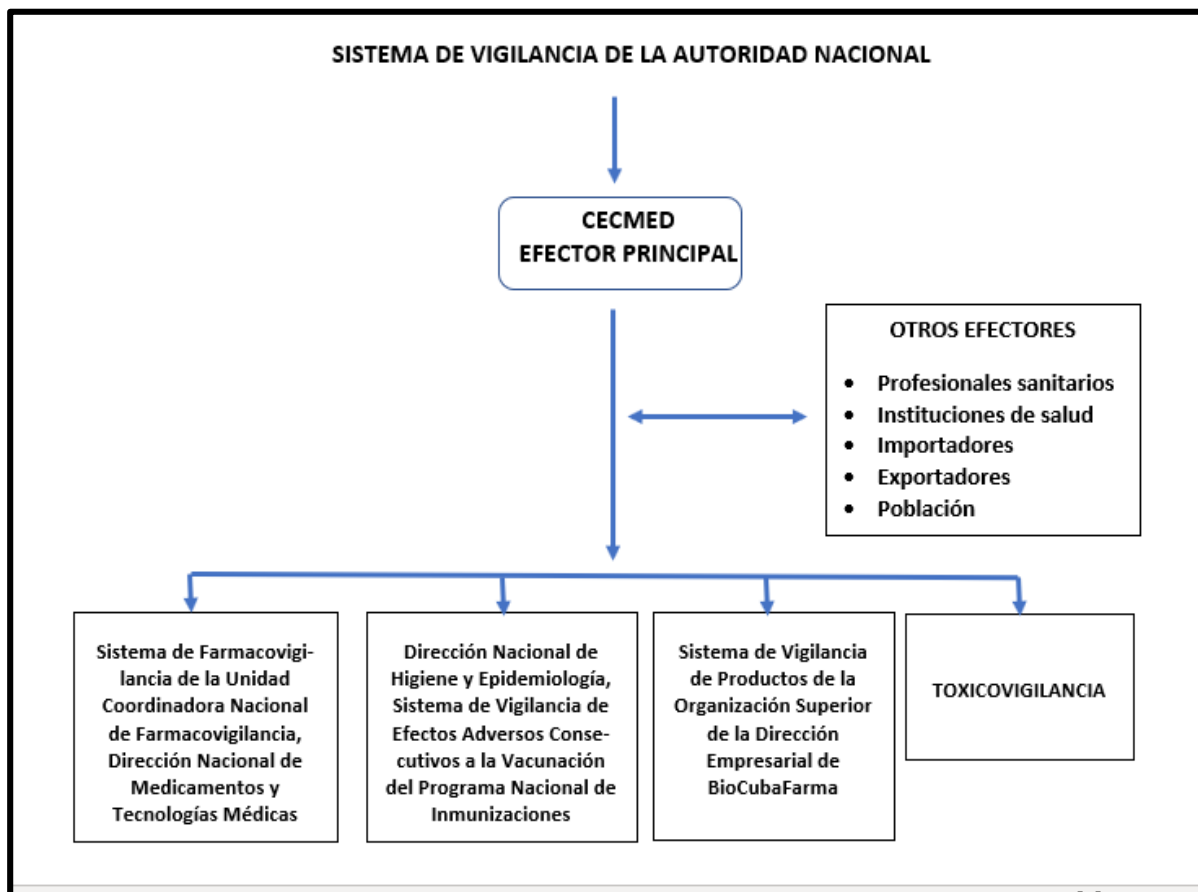
9. Bibliografía

- 9.1. Abbas, A.K., Lichtman, A.H. and Pillai, S. (2015) Cellular and Molecular Immunology. 8th Edition, Elsevier Saunders, Philadelphia, 199-337. [Internet]. Disponible en: <https://www.scirp.org/reference/referencespapers?referenceid=2203342>
- 9.2. Baker MA, Nguyen M, Cole DV, Lee GM, Lieu TA. Post-licensure rapid immunization safety monitoring program (PRISM) data characterization. Vaccine [Internet]. 2013;31 Suppl 10:K98-112. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.04.088>
- 9.3. Causality assessment of an adverse event following immunization (AEFI): user manual for the revised WHO classification second edition, 2019 update. Disponible en: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/340802/9789241516990-eng.pdf?sequence=1>.
- 9.4. Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos. Instrucción CECMED No. 1/2025 sobre la Notificación de medidas sanitarias de seguridad de retirada, devolución y destrucción de productos de calidad subestándar y falsificados, así como sobre la confirmación de la retirada y destrucción de estos medicamentos defectuosos. Disponible en: https://www.cecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/Reglamentacion/Instruc.No_1.Aplicacion%20de%20MSS.pdf.
- 9.5. Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos. Resolución CECMED No. 245/2021, Regulación M 11-21 Buenas Prácticas de Almacenamiento y Distribución de Productos Farmacéuticos y Materiales. CECMED, 2021. Disponible en: https://www.cecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/Reglamentacion/Res.No_245.Regulacion%20M%2011-21%20PDF%20%282%29.pdf.
- 9.6. Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos. Resolución CECMED No. 215/2015, Regulación M 81-15 Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para la Industria Farmacéutica. Medicamentos de uso Humano. CECMED, 2015. Disponible en: https://www.cecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/Reglamentacion/res.215.bpfv_industria_20151.pdf.
- 9.7. Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos. Resolución CECMED No. 69/2019. Reglamento para la vigilancia de productos farmacéuticos de uso humano durante la comercialización, Edición 2 CECMED; 2019. Disponible en: https://www.cecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/Reglamentacion/Res.No_69.2019%20Peq.pdf.
- 9.8. Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos. Resolución CECMED No. 126/2015, Regulación M 78-15 Requisitos para la comunicación expedita y periódica de reacciones, eventos adversos, intoxicaciones, defectos de calidad y actividad fraudulenta de medicamentos durante la comercialización, Edición 2. CECMED; 2015. Disponible en: <https://www.cecmed.cu/content/requisitos-para-la-comunicaci%C3%B3n-exp%C3%A9dita-y-peri%C3%B3dica-de-reacciones-eventos-adversos>.
- 9.9. Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos. Resolución CECMED No. 18/2015, Regulación M 76-15 Requisitos para la Presentación de Informes Periódicos de Seguridad de Medicamentos, Edición 2. CECMED; 2015. Disponible en: <https://www.cecmed.cu/content/requisitos-para-la-presentaci%C3%B3n-de-informes-peri%C3%B3dicos-de-seguridad-de-medicamentos>.

-
- 9.10. Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos. Resolución No. 57/2020 Requisitos para la solicitud de Autorización de Uso en Emergencia de medicamentos y productos biológicos de uso humano en investigación. CECMED; 2020. Disponible en: https://www.cecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/Reglamentacion/Res.No_57.2020.
- 9.11. Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos. Resolución CECMED No. 127/2008, Regulación No. 17-2008 Directrices para la investigación de los eventos adversos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización (ESAVI), Edición 2. CECMED; 2008 Disponible en: http://www.cecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/vigilancia/farmacov/sist_vig-eventadv_vacunas.pdf.
- 9.12. Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos. Resolución CECMED No. 69/2023, Regulación G 72-23 Principios y Política de las Buenas Prácticas Reguladoras del CECMED Edición 2. Disponible en: https://www.cecmed.cu/reglamentacion/ambito-regulador/indice?field_instrumento_legal_value=Buenas+practicas.
- 9.13. Collet JP, MacDonald N, Cashman N, Pless R. Monitoring signals for vaccine safety: the assessment of individual adverse event reports by an expert advisory committee. Advisory Committee on Causality Assessment. Bull World Health Organ. 2000; 78(2):178-85. PMID: 10743282; PMCID: PMC2560683. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10743282/>
- 9.14. Committee to Review Adverse Effects of Vaccines; Institute of Medicine. Adverse Effects of Vaccines: Evidence and Causality. Stratton K, Ford A, Rusch E, Clayton EW, editors. Washington (DC): National Academies Press (US); 2011 Aug 25. PMID: 24624471.
- 9.15. Consolidated regional and global information on adverse events following immunization (AEFI) against covid-19 and other updates. WASHINGTON, DC Updated: 29 September 2023. [Internet]. Disponible en: <https://covid19pharmacovigilance.paho.org/img/recursos/65495f6a08b50b06fb5c16d77.pdf>
- 9.16. Council for International Organizations of Medical Sciences. CIOMS cumulative glossary with a focus on pharmacovigilance. 75th anniversary edition. Ginebra 2024. Disponible en: <https://doi.org/10.56759/ocef1297>
- 9.17. Hamborsky, J., Kroger, A. and Wolfe, S. (2015) Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. 13rd Edition, Centers for Disease Control and Prevention, Public Health Foundation, Washington DC. [Internet]. Disponible en <https://www.scirp.org/reference/referencespapers?referenceid=2370877>
- 9.18. McNeil MM, Gee J, Weintraub ES, Belongia EA, Lee GM, Glanz JM, Nordin JD, Klein NP, Baxter R, Naleway AL, Jackson LA, Omer SB, Jacobsen SJ, DeStefano F. The Vaccine Safety Datalink: successes and challenges monitoring vaccine safety. Vaccine. 2014 Sep 22; 32(42):5390-8. doi: 10.1016/j.vaccine.2014.07.073. Epub 2014 Aug 6. PMID: 25108215; PMCID: PMC6727851.
- 9.19. Mehta U, Miltien JB, Duclos P, Folb PI. Developing a national system for dealing with adverse events following immunization. Bull World Health Organ. 2000; 78(2):170-7.
- 9.20. MINSAP. Sistema de vigilancia de eventos consecutivos a la vacunación. Manual de procedimientos técnicos. 1999. Disponible en: http://www.cecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/eventadv_vacunas.pdf
- 9.21. OMS. Herramienta mundial para la evaluación de los sistemas regulatorios nacionales de productos médicos. Revisión VI versión 1. Washington, D.C.: Organización Panamericana de la Salud; 2020. Licencia: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Disponible en: <http://iris.paho.org>
- 9.22. OMS. Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE). ICD-11 Ginebra; 2024. Disponible en: <https://www.who.int/standards/classifications/classification-of-diseases>
- 9.23. OMS. Comunicación de riesgos en emergencias de salud pública: Directrices de la OMS sobre políticas y prácticas para la comunicación de riesgos en emergencias (CRE). Ginebra; 2018. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK583380/>
- 9.24. OPS. Manual de vigilancia de eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización en la Región de las Américas. Washington, D.C.; 2021. Licencia: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Disponible en: <https://doi.org/10.37774/9789275323861>
- 9.25. OMS. Comunicación de riesgos en emergencias de salud pública: directrices de la OMS sobre políticas y prácticas para la comunicación de riesgos en emergencias. 2018. Licencia: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Disponible en: <https://iris.who.int/handle/10665/272852>
- 9.26. OPS. Vigilancia posterior a la autorización de productos médicos durante una emergencia pandémica. Actualizado 2 de agosto de 2020. [Internet]. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/52513>
- 9.27. OPS. Documento de consulta para las definiciones de caso. Eventos adversos de interés especial y eventos adversos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización durante la introducción de las vacunas contra la COVID-19. Segunda edición. 2022. [Internet]. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/56207>.
- 9.28. OPS. Política de frascos abiertos multidosos para vacunas precalificadas por OMS. Washington DC, 2020. Disponible en: <https://www.paho.org/es/documents/magnet-multi-dose-open-vial-policy-who-prequalified-vaccines>
- 9.29. OPS. Vacunación Segura: Módulos de Capacitación, 2007. [Internet]. [citado el 8 de octubre de 2024]. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/34951>
- 9.30. OPS. Vacunación Segura: Cómo enfrentar los eventos supuestamente atribuidos a la vacunación o inmunización, 2002. [Internet]. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/40292>.
- 9.31. OPS. Vacunación Segura: Módulos de Capacitación, 2007. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/34951>

-
- 9.32. Peerally MF, Carr S, Waring J, Dixon-Woods M. The problem with root cause analysis. *BMJ Qual Saf.* 2017 May; 26(5):417-422. doi: 10.1136/bmjqs-2016-005511. Epub 2016 Jun 23. PMID: 27340202; PMCID: PMC5530340.
- 9.33. Vacunas contra la COVID-19 [Internet]. Paho.org. [citado el 8 de octubre de 2024]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/vacunas-contra-covid-19>
- 9.34. Vaccine/Vaccination Safety in the Americas: Experiences in Surveillance of Events Supposedly Attributable to Vaccination or Immunization (ESAVI), and Interoperability of Data 2023. PAHO/CIM/23-0001. [Internet]. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/58326>
- 9.35. Woloshynowych M, Rogers S, Taylor-Adams S, Vincent C. The investigation and analysis of critical incidents and adverse events in healthcare. *Health Technol Assess.* 2005 May; 9(19):1-143, iii. doi: 10.3310/hta9190. PMID: 15890139. [Internet]. 2005 [citado el 2 de septiembre del 2015]; 9(19):1-143. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15890139>.
- 9.36. WHO. Global Manual on Surveillance of Adverse Events Following Immunization. Ginebra; 2014. ISBN: 978-92-4-150776-9. Disponible en <https://www.who.int/publications/i/item/9789241507769>

Anexo I. Instituciones y profesionales que integran la estructura del Sistema de Vigilancia Postcomercialización



Fuente: Resolución CECMED No. 69/2019. *Reglamento para la Vigilancia de Productos Farmacéuticos de Uso Humano Durante la Comercialización.*

Anexo II. Modelo 84-30-2 Encuesta Epidemiológica de Eventos Adversos a la Vacunación

Modelo 84-30-2 Epidemiología		ENCUESTA EPIDEMIOLOGICA DE EVENTOS ADVERSOS A LA VACUNACION									
DATOS GENERALES DEL PACIENTE	NOMBRE		1ER. APELLIDO		2DO. APELLIDO		Sexo		M		F
	Fecha de Nacimiento		Día	Mes	Año	Edad		□ día □ mes □ año		DIRECCION: (Calle, No. Entrecalles, ciudad o pueblo)	
	Consultorio:		Area de Salud:		Municipio:		Provincia:		Embarazada:		SI ☐ NO ☐
DATOS DE LA VACUNACIÓN	Fecha de Vacunación:		Día	Mes	Año	Fecha de Notificación		Día	Mes	Año	
	Tipo vacuna	No. dosis	Sitio de Aplicación		Via administrac.	Lugar Aplicación	Fabricante		Lote		
ANTEC. PATOL.	ALERGIA		PERSONALES		ASMA		FAMILIARES		ASMA		
	SI	NO	CONVULS.	SI	NO	SI	NO	CONVULS.	SI	NO	
SÍNTOMAS Y SIGNOS	1. Absceso sitio inyección		Fecha Inicio		Fecha Terminación						
	a. Esteril		día	mes	año	día	mes	año			
	b. Bacteriano										
	Res. Cultivo:										
	2. Linfadenitis (Inc. Supurativa)										
	a. Nódulo linfático >= 1.5 cm										
	b. Nódulo linfático tray. Sinuoso										
	3. Reacciones locales severas										
	a. Inflamación más allá de la articulación más cercana										
	b. Dolor, enrojecimiento e inflamación de más de 3 días										
	4. Parálisis aguda										
	a. Poliomiелitis asoc. a vacuna										
	b. Síndrome de Guillain Barré										
	5. Encefalopatías										
	a. Convulsiones										
	b. Severa alteración de conciencia por uno o más días										
	c. Cambio de conducta por uno o más días										
	d. Daño cerebral permanente										
	6. Encefalitis										
	7. Meningitis										
	8. Reacción alérgica										
9. Convulsiones											
a. Febriles											
b. Afebriles											
10. Reacción anafiláctica											
11. Shock anafiláctico											
12. Artralgia											
a. Persistente											
b. Transitorio											
13. Fiebre											
a. De 39 a 39.9°C											
b. De 40° y más											
14. Colapso o Shock											
15. Osteitis / osteomielitis											
16. Llanto persistente											
17. Sepsis											
18. Síndromes de shock tóxico											
19. Rash											
20. Púrpura trombocitopénica											
21. Otros eventos severos e inusuales que aparezcan sin transcurrir 4 semanas de la vacunación											
¿Cuál?											
INGRESO HOSPITALARIO:											
Fecha de Ingreso:		DIA	MES	ANO	Fecha de Alta:		DIA	MES	ANO	Estado al Alta:	
										Curado ☐ Secuela ☐	
										Fallecido ☐	
Médico de la Familia:					Subdirector de Higiene y Epidemiología del Area:						
Nombre y Apellidos					Nombre y Apellidos						
Firma					Firma						

Anexo III. Proceso de investigación de ESAVI graves, mortales o series de casos



Anexo IV. Tipos de errores programáticos

TIPO DE ERROR		EVENTO ASOCIADO
Error en la manipulación de la vacuna	Exposición al calor o frío excesivos por condiciones inadecuadas de transporte, almacenamiento o manipulación de la vacuna (y sus diluyentes cuando corresponde)	Reacciones sistémicas o locales debidas a cambios en la naturaleza física de la vacuna, tales como aglutinación de excipientes basados en aluminio en vacunas sensibles a la congelación, y fallas en la efectividad
	Uso del producto después de la fecha de expiración	Falla en la protección inmunitaria como resultado de la pérdida de potencia o inviabilidad del producto atenuado
Error en prescripción de la vacuna o no adherencia a las recomendaciones de uso	Falla en la adherencia a una contraindicación	Anafilaxis, infección diseminada con vacunas atenuadas, poliomielitis por virus vacunal y trombocitopenia
	Falla en la adherencia a una indicación o prescripción de la dosis o del esquema	Reacciones locales o sistémicas neurológicas, musculares y vasculares, o daño óseo debido a técnica de inyección, equipo o sitio de inyección incorrectos
Errores en la administración	Uso del diluyente incorrecto o inyección de un producto distinto a la vacuna prevista o procedimiento de administración incorrecto.	Falla en la vacunación debido al diluyente o procedimiento incorrectos, reacción asociada a las propiedades inherentes de la sustancia administrada en lugar del diluyente o la vacuna o su administración incorrecta
	Técnica aséptica incorrecta o procedimiento inapropiado con un bulbo multidosis	Infección local en el sitio de aplicación o infección sistémica también derivada de la aplicación de una vacuna contaminada

Anexo V. Formulario de investigación de ESAVI

1. Indique las fuentes de información consultadas para recopilar la información de la siguiente investigación:			
☐ Historia clínica Entrevista al vacunado ☐ Entrevista al personal de salud			
☐ Registros de vacunación ☐ Informe de autopsia ☐ Informe de autopsia verbal			
☐ Informe de investigación comunitaria			
Otro ☐ ¿Cuál? _____			
2. Lugar de vacunación:			
☐ Hospital ☐ Policlínico ☐ Puesto de vacunación ☐ Consultorio médico			
Otro ¿Cuál? _____			
2.1 ¿La vacunación se administró durante una campaña?:			
☐ Sí No			
3. Dirección completa del lugar de vacunación:			
4. Datos del equipo de investigación:			
Nombre y Apellidos	Institución y cargo	Correo electrónico	Teléfono móvil
5. Fecha de la investigación:			
6. Fecha de hospitalización:			
7. Estado de la persona en el momento de la investigación:			
☐ Muerte No recuperada En recuperación Recuperada completamente			
☐ Recuperada con secuelas			
8. Si la persona murió, indique la fecha de la muerte:		8.1 Hora de la muerte:	
9. ¿Se realizó necropsia? ☐ Sí No			
9.1 Razón por la que no se practicó la necropsia ¿Cuál? _____			
Adjunte el informe de la necropsia si está disponible.			

Información relevante de la persona antes de la inmunización		
Criterios	Hallazgos	Observaciones
10. Antecedentes de un evento similar	☐ Sí ☐ No ☐ NS	
11. Eventos adversos en vacunaciones previas a la actual	☐ Sí ☐ No ☐ NS	
12. Antecedentes de alergia a vacuna, alimento o medicamento	☐ Sí ☐ No ☐ NS	
13. Enfermedad aguda diagnosticada en los 15 días previos a la vacunación	☐ Sí ☐ No ☐ NS	
14. Enfermedad preexistente (diagnosticada antes de los 15 días previos a la vacunación) o anomalía congénita	☐ Sí ☐ No ☐ NS	
15. Antecedentes de hospitalización en los 30 días previos a la vacunación actual	☐ Sí ☐ No ☐ NS	
16. Antecedentes familiares de otra enfermedad (relevante para un ESAVI) o alergia	☐ Sí ☐ No ☐ NS	
ANTECEDENTES PERINATALES (este apartado solo se debe rellenar en menores de 5 años o los mayores de 5 años cuando se considere relevante)		
17. El parto fue: Normal Cesárea ☐ Instrumentado ☐ Con complicaciones		
17.1 ¿Cuáles?		
18. El nacimiento fue: ☐ De término ☐ De pretérmino ☐ De postérmino		
19. Peso al nacer: Bajo peso Normo peso		
20. ¿Se diagnosticó alguna afección médica o patología congénita o del período neonatal?: ☐ Sí ☐ No NS		
20.1 Explique:		
21. En caso de una mujer especifique si estaba embarazada en el momento de la aplicación de la vacuna: ☐ Sí No NS		

Leyenda: NS = No se sabe

0

Detalles del primer examen del ESAVI
22. Signos y síntomas en orden cronológico desde el momento de la vacunación:
23. Antecedentes sociales relevantes del caso:
24. ¿Ha recibido la persona atención médica para el ESAVI?: Sí No NS
Instrucciones: Adjunte una copia de TODOS los documentos disponibles (incluida la historia clínica, el resumen de egreso, las notas del caso, los informes de laboratorio o de autopsia, la copia del registro de vacunación). Además, debe incluir información cualquier información adicional que guarda relación con el caso.
25. Diagnóstico final o preliminar del caso:
Detalles de la vacuna y de las personas vacunadas que se relacionan con el ESAVI en el lugar de vacunación
26. Número de personas vacunadas por cada vacuna, en el sitio de vacunación, el día del evento. Incluya los registros si están disponibles.
27. Nombre de la vacuna:
28. Número de dosis:
29. Número de personas vacunadas con el bulbo de la vacuna involucrada: Especifique las localizaciones:
30. Número de personas vacunadas con el mismo lote de vacuna en otros sitios: Especifique las localizaciones:
31. ¿Cuándo fue vacunada la persona que tuvo el o los ESAVI? ☐ En las primeras horas de la jornada En las últimas horas de la jornada Se desconoce
32. En el caso de bulbos multidosos, se administró la vacuna: En las primeras dosis del bulbo administrado En las últimas dosis del bulbo Se desconoce

		Explicación y observaciones
33. ¿Hubo algún error en la prescripción o no adherencia a las recomendaciones de uso de la vacuna?	☐ Sí No ☐ No evaluable	
34. A partir de su investigación, ¿considera que la vacuna administrada pudo haber estado contaminada?	☐ Sí No ☐ No evaluable	
35. A partir de su investigación, ¿considera que las condiciones físicas de la vacuna (color, turbidez, sustancias extrañas, etc.) eran anormales en el momento de la vacunación administración?	☐ Sí No No evaluable	
36. A partir de su investigación, ¿considera que hubo un error en la preparación o reconstitución (producto, vacuna o diluyente equivocado, mezcla, jeringa o llenado inapropiado de la jeringa, etc.) de la vacuna por el vacunador?	☐ Sí No No evaluable	
37. A partir de su investigación, ¿considera que hubo un error en la manipulación de la vacuna (interrupción de la cadena de frío durante el transporte, el almacenamiento o la jornada de vacunación, etc.)?	☐ Sí No No evaluable	
38. A partir de su investigación, ¿considera que la vacuna se administró incorrectamente (dosis equivocada, sitio o ruta de administración, aguja del tamaño equivocado, no seguimiento a buenas prácticas de inyección, etc.)?	☐ Sí No No evaluable	
39. ¿Es este caso parte de una serie de casos?	☐ Sí No No evaluable	
40. Si la respuesta es positiva, ¿cuántas personas afectadas se han detectados en la serie?:		
41. ¿Recibieron todos los casos del conglomerado la vacuna del mismo bulbo? ☐ Sí No ☐ Se desconoce		
41.1 Si no, numere los bulbos usados por el conglomerado de casos.		
Para todas las respuestas afirmativas, se debe dar una explicación de manera independiente		
Prácticas de inmunización en los lugares en los que se usó la vacuna de interés (vía entrevista u observación de las prácticas en el puesto de vacunación)		

42. Si no se usaron, especifique el tipo de jeringas usadas: ☐ Vidrio ☐ Desechables ☐ Desechables recicladas

Otras ☐ ¿Cuáles? _____

43. Especifique los hallazgos clave, las observaciones adicionales o los comentarios:

Procedimiento de reconstitución	
44. ¿Se usó la misma jeringuilla para la reconstitución de múltiples bulbos de la misma vacuna?	☐ Sí No NS NA
45. ¿Se usó la misma jeringuilla para la reconstitución de diferentes vacunas?	☐ Sí No NS NA
46. ¿Se usó una jeringuilla distinta para la reconstitución de cada bulbo de la vacuna?	☐ Sí No NS NA
47. ¿Se usó una jeringuilla distinta para la reconstitución en cada vacunación?	☐ Sí No NS NA
48. Los diluyentes y las vacunas usadas ¿son las mismas recomendadas por el fabricante?	☐ Sí No NS NA
49. Especifique los hallazgos clave o las observaciones adicionales o los comentarios:	
Cadena de frío y transporte	
Último punto de almacenamiento	
50. ¿Se encuentra monitorizada la temperatura del último refrigerador de almacenamiento con un registro diario de la temperatura?	☐ Sí ☐ No
50.1 Si marcó "Sí", ¿hubo alguna desviación del rango 2 °C-8 °C después de que la vacuna se introdujera en el refrigerador?	☐ Sí No
50.1.1 Si marcó "Sí", adjunte los datos del monitoreo por separado	
51. ¿Se siguió el procedimiento correcto para almacenar las vacunas, los diluyentes y las jeringas?	☐ Sí ☐ No NS
52. ¿Había alguna otra vacuna o diluyentes en la nevera o el refrigerador?	☐ Sí ☐ No NS
53. ¿Había alguna vacuna parcialmente reconstituida en el refrigerador?	☐ Sí ☐ No NS
54. ¿Había alguna vacuna que no pudiese usarse (vencida, sin etiqueta o congelada) en el refrigerador?	☐ Sí ☐ No NS
55. ¿Había en el almacén algún diluyente que no pudiese usarse (vencido, sin ser recomendado por el fabricante, roto o sucio)?	☐ Sí ☐ No NS
56. Especifique los hallazgos clave, las observaciones adicionales o los comentarios:	
Transporte de la vacuna	
57. Tipo de termo o de caja fría usados	
58. ¿Se envió el termo o la caja fría el mismo día de la vacunación?	☐ Sí ☐ No NS
59. ¿Regresó el termo o la caja fría el mismo día de la vacunación?	☐ Sí ☐ No NS
60. ¿Se usó un paquete frío acondicionado?	☐ Sí ☐ No NS

61. Especifique los hallazgos clave, las observaciones adicionales o los comentarios

Leyenda: NS = No se sabe; NA= No aplica

Investigación comunitaria (por favor, visite la localidad y entreviste a los familiares o vecinos de la persona afectada)

62. ¿Se notificó algún evento similar en un momento próximo al momento en el que ocurrió el ESAVI y en la misma localidad?
☐ Sí ☐ No NS

62.1 Si la respuesta es “Sí”, descríballo:

62.2 Si la respuesta es “Sí”, ¿cuántos eventos o episodios se notificaron?

63. De las personas afectadas, indique cuántas están:

Vacunadas: _____

Sin vacunar: _____

Estado desconocido: _____

Elabore una lista de los casos relacionados y, si es necesario, notifique los casos vacunados que no se hayan notificado al sistema de información

64. Otros comentarios:

Clasificación final del evento

65. ¿Qué clasificación final dio el comité de expertos?

A. Asociación causal acorde con la vacuna o con el proceso de vacunación.

A1. Evento relacionado con el antígeno o alguno de los componentes de la vacuna (según se ha publicado en la bibliografía especializada). ☐

A2. Evento relacionado con una desviación de calidad de la vacuna. ☐

A3. Evento relacionado con un error programático. ☐

A4. Evento por estrés que tuvo lugar inmediatamente antes, durante o inmediatamente después del proceso de vacunación. ☐

B. Indeterminada

B1. La relación temporal es congruente, pero no hay evidencia definitiva suficiente para asignar la causalidad a la vacuna. ☐

B2. Los factores determinantes para la clasificación muestran tendencias conflictivas y no son favorables de manera uniforme a una asociación causal con la vacunación. ☐

C. Asociación causal inconsistente con la vacuna o la vacunación (evento coincidente)

☐

D. No clasificable de acuerdo con los criterios de la OMS	☐
66. Comentarios sobre la clasificación de causalidad:	

NS =No sabe NA= No aplica.

Fuente: Adaptado de la Organización Panamericana de la Salud. Manual de vigilancia de eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización en la Región de las Américas. 2022

Anexo VI. Formulario para el análisis de causalidad

Paso 1. Elegibilidad y formulación de la pregunta de causalidad

Nombre y apellido de la persona vacunada

Nombre de una o más de las vacunas administradas

¿Cuál es el diagnóstico válido?

¿El diagnóstico cumple la definición de caso?

Pregunta de causalidad:

¿La vacuna _____ (o la vacunación con _____) causó _____?

¿Cumple este caso los requisitos para el análisis de causalidad? Si la respuesta es "Sí", proceda al paso 2.

Paso 2. Lista de verificación del evento

Marcar con una x todas las casillas que correspondan

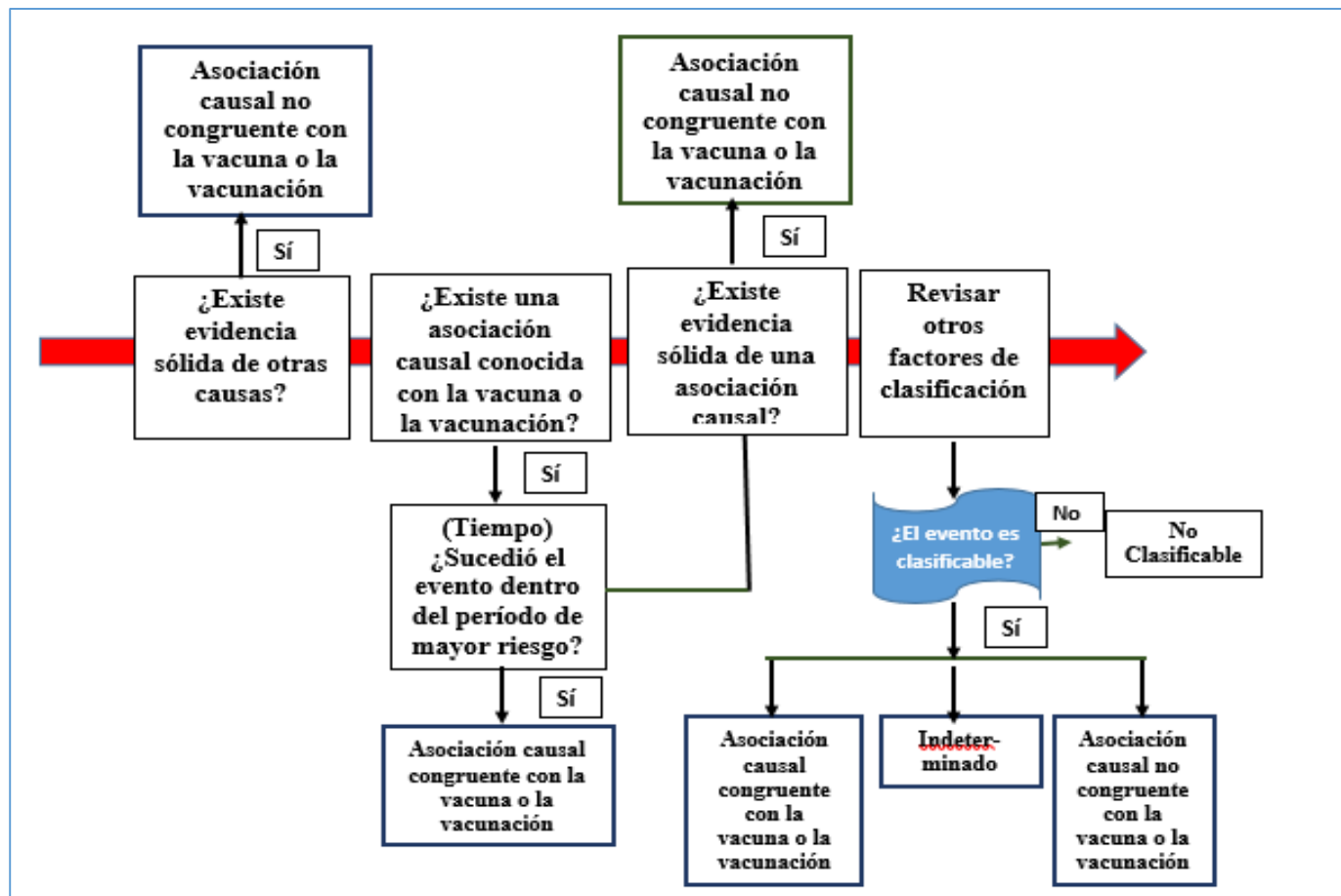
¿Existe evidencia sólida de otras causas?	Sí No NS NA	Observaciones
En esta persona, ¿la historia clínica, el examen clínico o las pruebas de laboratorio realizadas confirmaron otra causa?	☐ ☐ ☐ ☐	
¿Existe una asociación causal conocida con la vacunación?	Sí No NS NA	Observaciones
Componentes de la vacuna		
¿Existe evidencia en la literatura (publicada y revisada por pares) que esta vacuna o vacunas puedan causar el evento notificado, incluso si se administran de manera correcta?	☐ ☐ ☐ ☐	
¿Existe plausibilidad biológica de que la vacuna pudo haber causado el evento?	☐ ☐ ☐ ☐	
En esta persona, ¿hubo alguna prueba específica que haya demostrado el rol causal de la vacuna o cualquiera de sus ingredientes?	☐ ☐ ☐ ☐	

Calidad de la o las vacunas	Sí No NS NA	Observaciones
La vacuna administrada a esta persona, ¿tiene una desviación de calidad, es de mala calidad o es falsificada?	☐ ☐ ☐ ☐	
Error programático	Sí No NS NA	Observaciones
En esta persona, ¿hubo un error al momento de prescribir o de efectuar las recomendaciones para el uso de la vacuna (p. ej., no utilizar más allá de la fecha de vencimiento, verificar que el receptor fuera el correcto, entre otros)?	☐ ☐ ☐ ☐	
En esta persona, ¿la vacuna (o alguno de sus ingredientes) se administró de forma no estéril?	☐ ☐ ☐ ☐	
En esta persona, ¿el aspecto macroscópico de la vacuna (p. ej., el color, la turbidez o la presencia de sustancias foráneas) era anormal al momento de su administración?	☐ ☐ ☐ ☐	
Cuando esta persona fue vacunada, ¿hubo un error al momento de la reconstitución o preparación de la vacuna por parte de quien la administró (p. ej., uso del producto incorrecto o diluyente incorrecto, mezclado inadecuado o llenado de jeringa inapropiado, entre otros)?	☐ ☐ ☐ ☐	
En esta persona, ¿hubo un error en la manipulación de la vacuna (p. ej., se interrumpió la cadena de frío durante el transporte, el almacenamiento o la administración de la vacuna, entre otros)?	☐ ☐ ☐ ☐	
En esta persona, ¿la vacuna se administró de manera incorrecta (p. ej., dosis incorrecta, sitio o vía de administración incorrectos, tamaño de la aguja incorrecto, entre otros)?	☐ ☐ ☐ ☐	
Ansiedad por la vacunación (respuesta desencadenada por el estrés por la vacunación)		
En esta persona, ¿el evento pudo haber sido una respuesta desencadenada por el estrés por la vacunación (p. ej., respuesta de estrés agudo, trastorno vasovagal, hiperventilación o ansiedad)?	☐ ☐ ☐ ☐	
Si la respuesta es “sí” a cualquiera de las preguntas de la sección II, ¿sucedió el evento dentro del periodo previsto de mayor riesgo?	Sí No NS NA	Observaciones
En esta persona, ¿el evento ocurrió dentro de un tiempo razonable después de la administración de la vacuna?	☐ ☐ ☐ ☐	
¿Existe evidencia sólida en contra de una asociación causal?	Sí No NS NA	Observaciones

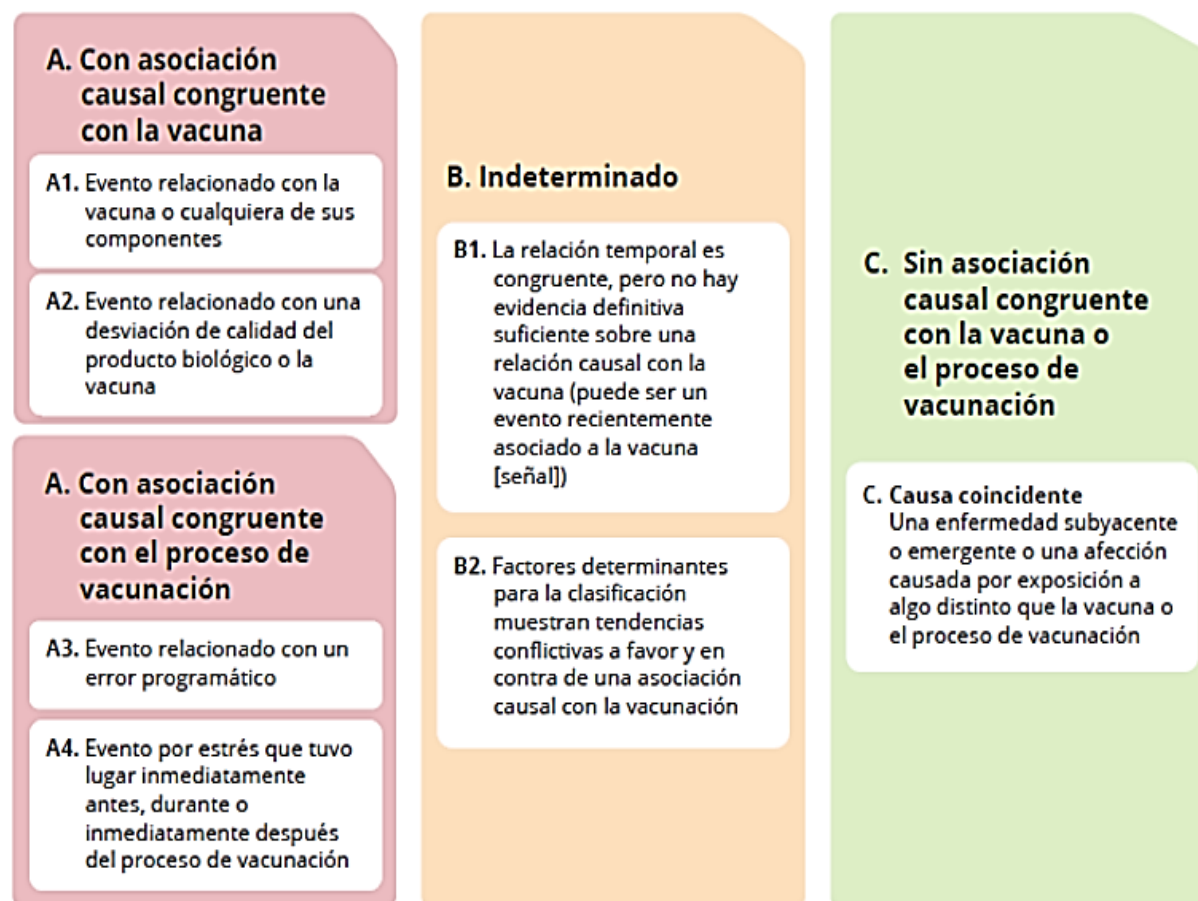
¿Existe evidencia publicada, sólida (revisiones sistemáticas, revisiones del GACVS, entre otras) en contra de una asociación causal entre la vacuna y el ESAVI?	☐ ☐ ☐ ☐	
Otros factores que califican para la clasificación	Sí No NS NA	Observaciones
En esta persona, ¿ocurrió en el pasado un evento semejante, después de recibir una dosis previa de una vacuna similar?	☐ ☐ ☐ ☐	
En esta persona, ¿ocurrió en el pasado un evento semejante, independientemente de la vacunación?	☐ ☐ ☐ ☐	
En esta persona, ¿el evento pudo haber ocurrido independientemente de la vacunación (tasa basal)?	☐ ☐ ☐ ☐	
Esta persona, ¿tenía alguna enfermedad, afección preexistente o factor de riesgo que pudo haber contribuido al ESAVI?	☐ ☐ ☐ ☐	
¿La persona vacunada estuvo tomando algún medicamento antes de la vacunación?	☐ ☐ ☐ ☐	
¿La persona vacunada estuvo expuesta a algún factor de riesgo potencial (diferente a la vacuna) previo al evento (p. ej., alérgenos, fármacos, productos herbarios, etc.)?	☐ ☐ ☐ ☐	

Paso 3. Algoritmo

Revisar todos los pasos, seguir la ruta obligatoria (fecha roja) y marcar con un ☒ todas las respuestas posibles.



Fuente: Manual de vigilancia de eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización en la Región de las Américas. Washington, D.C.: Organización Panamericana de la Salud; 2021. Licencia: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. <https://doi.org/10.37774/9789275323861>.

Paso 4. Clasificación del evento**Información adecuada disponible****Información adecuada NO disponible****No clasificable****Especificar la información adicional requerida para clasificar el caso**

En situaciones en las que se identifiquen eventos falsos y se haya iniciado el análisis de causalidad, los mismos se incluirán en esta categoría

Fuente: Manual de vigilancia de eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización en la Región de las Américas. Washington, D.C.: Organización Panamericana de la Salud; 2021. Licencia: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. <https://iris.paho.org/handle/10665.2/55384>

Anexo VII. Adopción de medidas**Tabla 1. Medidas para proteger a la población durante la investigación**

Estado de la investigación	Medidas
Detección del evento	• Valorar e investigar con el grado apropiado de urgencia

	• Cuarentena de las vacunas sospechosas
Principio de la investigación	• Asegurar que el investigador cuente con los recursos necesarios y adecuados • Incrementar la vigilancia para identificar los casos similares tanto en el área como fuera de la misma • Definir la vacuna sospechosa
Desarrollo de la hipótesis de trabajo	• No comunicar la hipótesis de trabajo hasta que sea confirmada • Si la hipótesis de trabajo incluye errores programáticos, entonces corregirlos • Si se sospecha de una vacuna, poner en cuarentena
Confirmación de la hipótesis de trabajo	• Informar a la comunidad la causa y la acción tomada

Tabla 2. Medidas tomadas basadas en las conclusiones de la investigación

Conclusiones de la investigación	Medidas
Reacción a la vacuna	Si la frecuencia de la reacción es mayor que la esperada ya sea para una vacuna o lote en específico, entonces comunicar al titular y/o consultar con la Organización Mundial de la Salud: • Retirada del lote • Modificación de las especificaciones de calidad • Compra de vacunas a un fabricante diferente
Error programático	Corregir la causa del error, mediante: • Cambios en la logística del suministro de la vacuna • Cambios en los procedimientos de los servicios de salud • Entrenamiento a los trabajadores de la salud relacionados con el tema • Intensificación de la supervisión Se debe verificar un tiempo después si los errores han sido corregidos.
Coincidente	Comunicar a la población que el evento no se relaciona con la vacunación, que es un evento coincidente. Esta comunicación debe ser oportuna y efectiva pues puede existir la creencia que el evento ha sido causado por la inmunización. A veces es útil una investigación posterior, por un grupo de expertos, que demuestre que el evento verdaderamente fue coincidente.
Desconocido	Según la naturaleza del evento, extensión y continuidad, la futura investigación por un grupo de expertos puede ser necesaria.

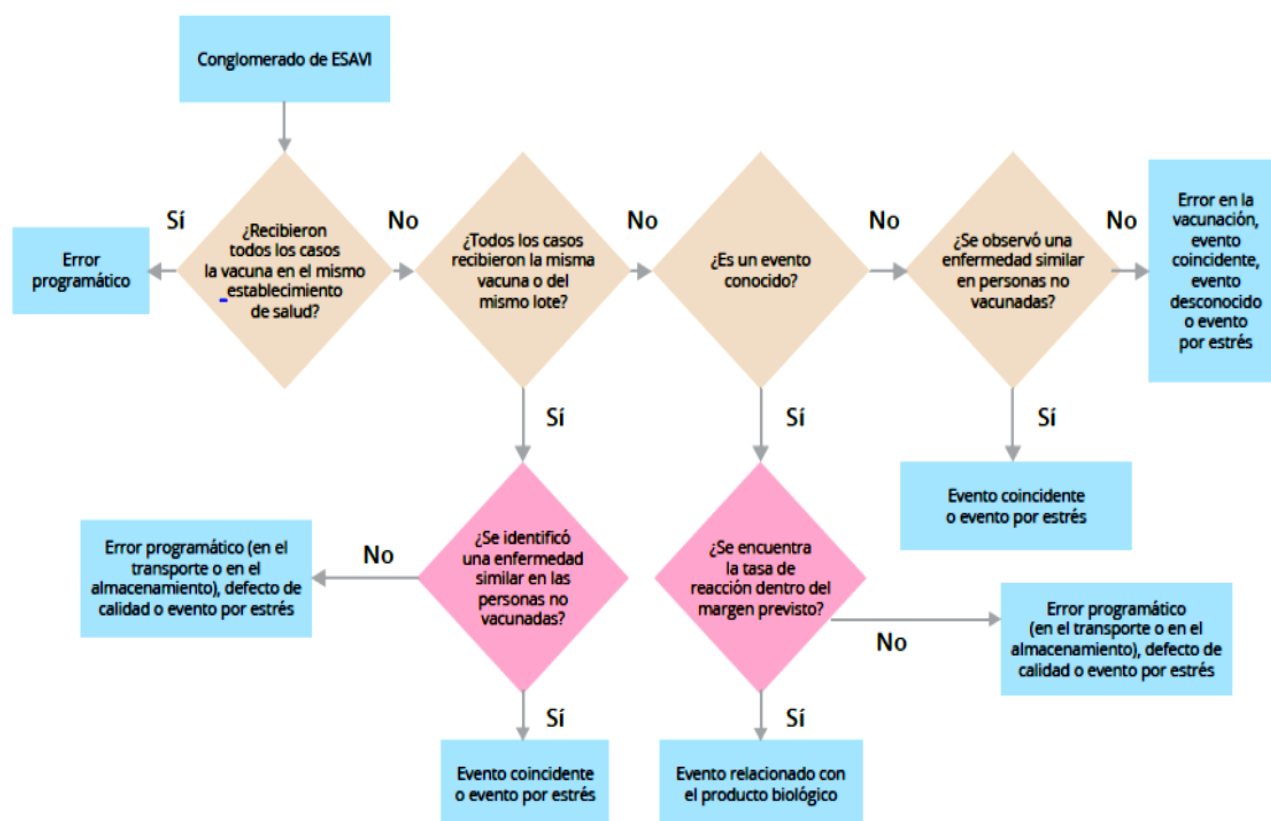
Anexo VIII. Pruebas de laboratorio para realizar en la investigación de un ESAVI

HIPÓTESIS	TIPO DE MUESTRA	PRUEBA DE LABORATORIO
Problemas en el transporte o almacenamiento	Vial de la o las vacunas y diluyentes del o los lotes implicados Los viales enviados deben ser de la misma nevera del vacunatorio donde se realizó la vacunación	Inspección visual, presencia de material extraño, turbulencia, descoloración y floculación Título del virus presente en la vacuna
Error en la reconstitución (incluye la contaminación del diluyente o el uso de una sustancia distinta al diluyente, p. ej., un medicamento)	Vial de la vacuna o las vacunas y diluyentes del o los lotes implicados	Inspección visual Composición química para evaluar un componente anormal o cultivo microbiológico para detectar contaminación

Inyección no estéril	Aguja, jeringa, vial de vacuna y diluyentes del o los lotes implicados	Esterilidad
Problemas con la vacuna	Los viales deberían ser de la misma nevera del lugar donde se realizó la vacunación, y del mismo lote proveniente de otros lugares distintos al vacunatorio en el que se vacunó la persona	Inspección visual, identidad, título del virus, pH Composición química, niveles de preservantes o nivel de adyuvantes Pruebas biológicas para sustancias contaminantes o toxinas Se pueden repetir las mismas pruebas usadas para la liberación de lotes considerando la posibilidad de errores en ellos
Problemas con el dispositivo de administración	Vial de vacuna y dispositivo de administración	Revisión del cumplimiento de disposiciones de calidad

Fuente: Adaptado de OMS. *Global Manual on Surveillance of Adverse Events Following Immunization*. Ginebra, 2016 update. Disponible en <https://apps.who.int/iris/handle/10665/206144>

Anexo IX. Análisis de serie de casos de ESAVI



Nota: En casos de conglomerados de eventos por estrés pueden detectarse personas no inmunizadas que desarrollaron los síntomas cuando escucharon del evento, o puede tratarse de eventos coincidentes. ESAVI: evento supuestamente atribuible a la vacunación o inmunización.

Fuente: Adaptado de OMS, *Global Manual on Surveillance of Adverse Events Following Immunization*. Ginebra, 2016 update. Disponible en <https://apps.who.int/iris/handle/10665/206144>

La edición de este número estuvo a cargo de un grupo de trabajo coordinado por la Sección de Políticas y Asuntos Regulatorios del CECMED integrado por:

Dr. C. Celeste A. Sánchez González
M. Sc. María del Pilar Álvarez Castelló
M. Sc. Miriam Bravo Vaillant
Dr. Arnaldo González Castro
Grupo de Asesoría Jurídica