 <p>UNIVERSIDAD CES Un compromiso con la excelencia <small>VIGILADA MINEDUCACIÓN</small></p>	<p>GUÍA DE REPORTES DE SEGURIDAD: EVENTOS ADVERSOS, SUSAR Y DESVIACIONES.</p>	
Código: GU-IN-012	Fecha: 26/08/2021	Versión: 02
PROCESO		Investigación e Innovación

1. OBJETIVO

Dar a conocer los lineamientos para el reporte, seguimiento y análisis de los eventos de seguridad reportados por el investigador principal o los centros de investigación con el fin de salvaguardar la vida de los sujetos de investigación.

2. ALCANCE

Esta guía aplica para todos los centros de investigación que tengan estudios en humanos aprobados por el Comité de ética, y para el subcomité evaluador de seguridad que está conformado por médico, epidemiólogo, y químico farmacéutico.

3. DEFINICIONES

Alerta o Señal: Información comunicada de una posible relación causal entre un acontecimiento adverso y un medicamento, cuando previamente se desconocía esta relación o estaba documentada de forma incompleta. Habitualmente se requiere más de una notificación para generar una señal, dependiendo de la gravedad del acontecimiento y de la calidad de la información.

Acontecimiento adverso: Cualquier episodio médico desafortunado que puede presentarse durante el tratamiento con un medicamento, pero que no tiene relación causal necesaria con ese tratamiento. Aunque se observa coincidencia en el tiempo, no se sospecha que exista relación causal.

Causalidad: El resultado del análisis de la imputabilidad y de la evaluación individual de la relación entre la administración de un medicamento y la aparición de una reacción adversa permite determinar una categoría de causalidad.


Desviación: Toda alteración o modificación al estudio previamente aprobado por el Comité de ética.

Desviaciones Críticas o muy graves: procedimientos o prácticas que afectan negativamente los derechos, la seguridad o el bienestar de los sujetos o la calidad y la integridad de los datos.

Desviaciones Mayores o graves: procedimientos o prácticas que podrían afectar negativamente los derechos, la seguridad o el bienestar de los sujetos o la calidad y la integridad de los datos.

Desviaciones Leves: procedimientos o prácticas que no se espera que afecten negativamente los derechos, la seguridad o el bienestar de los sujetos o la calidad y la integridad de los datos.

Evento Adverso (EA): Cualquier ocurrencia médica adversa en un paciente o sujeto de una investigación clínica a quien se le administró un producto farmacéutico y que no necesariamente

 <p>UNIVERSIDAD CES Un compromiso con la excelencia <small>VIGILADA MINEDUCACIÓN</small></p>	GUÍA DE REPORTES DE SEGURIDAD: EVENTOS ADVERSOS, SUSAR Y DESVIACIONES.	
Código: GU-IN-012	Fecha: 26/08/2021	Versión: 02
PROCESO	Investigación e Innovación	

tiene una relación causal con este tratamiento. Por lo tanto, un evento adverso (EA) puede ser cualquier signo desfavorable y no intencionado (incluyendo un hallazgo anormal de laboratorio), síntoma o enfermedad asociada temporalmente con el uso de un producto medicinal (de investigación), esté o no relacionado con éste.

Evento Adverso Serio (EAS): Cualquier ocurrencia médica adversa en un paciente o sujeto de una investigación clínica a quien se le administró un producto farmacéutico y que no necesariamente tiene una relación causal con este tratamiento. Por lo tanto, un evento adverso (EA) puede ser cualquier signo desfavorable y no intencionado (incluyendo un hallazgo anormal de laboratorio) síntoma o enfermedad asociada temporalmente con el uso de un producto medicinal (de investigación), esté o no relacionado con éste, que a cualquier dosis:

El investigador principal o centro de investigación debe reportar los Eventos Adversos Serios Nacionales al comité de ética vía correo electrónico (comiteeticahumanos@ces.edu.co) en el formato (FR-IN-073 Formato reporte de eventos adversos serios del comité institucional de ética en investigación en humanos UCES) junto con la carta de sometimiento. El comité de ética dará respuesta con sello de recibido mediante el mismo medio digital.

- a) Pone en peligro/Amenaza para la vida
- b) Hospitalización o Prolongación de la misma.
- c) Discapacidad o Incapacidad /aumento de la misma/ empeoramiento/, o es una anomalía congénita/defecto de nacimiento.
- d) Causa la Muerte

Evento Adverso No Serio: Todos los demás eventos adversos que no cumplen con alguno de los criterios de seriedad relacionados anteriormente serán clasificados como no serios.

Evento adverso serio esperado/listado: Es un evento adverso serio cuya especificidad o severidad es consistente con lo descrito en el Manual del investigador/información básica de prescripción o etiqueta del producto.


Evento adverso serio no esperado/no listado: Es un evento adverso serio cuya especificidad o severidad no es consistente con lo descrito en Manual del/investigador/información básica de prescripción o etiqueta del producto.

Evento adverso serio fatal: Aquellos eventos adversos serios que terminan o causan la muerte del paciente que lo experimenta o amenazan la vida del mismo.

Farmacovigilancia: Ciencia y actividades relativas a la detección, evaluación, comprensión y prevención de los eventos adversos de los medicamentos o cualquier otro problema relacionado con ellos.

Investigador: Una persona responsable de la conducción de un estudio clínico en el sitio donde se realiza el estudio. Si un estudio es conducido por un grupo de individuos, el investigador es el líder responsable del grupo y se le llamará investigador principal.

Manual del Investigador/Folleto del Investigador: Compilación de los datos clínicos y no clínicos sobre el/los productos en investigación que son relevantes para el estudio del/los productos(s) en seres humanos. Este documento deberá presentarse al INVIMA por lo menos una vez al año

 <p>UNIVERSIDAD CES Un compromiso con la excelencia <small>VIGILADA MINEDUCACIÓN</small></p>	GUÍA DE REPORTES DE SEGURIDAD: EVENTOS ADVERSOS, SUSAR Y DESVIACIONES.	
Código: GU-IN-012	Fecha: 26/08/2021	Versión: 02
PROCESO		Investigación e Innovación

o antes si la duración del protocolo de investigación es menor a un año.

Organización de Investigación por Contrato (OIC): Una persona u organización (comercial, académica o de otro tipo) contratada por el patrocinador para realizar una o más de las funciones y obligaciones del patrocinador relacionadas con el estudio.

Patrocinador: Individuo, compañía, institución u organización responsable de iniciar, administrar/ controlar y/o financiar un estudio clínico. Esta función puede ser desempeñada por una corporación o agencia externa a la institución o por el investigador o Institución hospitalaria.

Reacción Adversa Medicamentosa (RAM): En la experiencia clínica antes de la aprobación de un producto medicinal nuevo o de sus nuevos usos, particularmente cuando la(s) dosis terapéutica no pueda establecerse: deberán considerarse reacciones adversas medicamentosas, todas las respuestas a un producto medicinal nocivas y no intencionales relacionadas con cualquier dosis. La frase respuestas a un producto medicinal, significa que una relación causal entre un producto medicinal y un evento adverso es al menos una posibilidad razonable, esto es, que la relación no puede ser descartada. Con respecto a los productos medicinales en el mercado: una respuesta a un medicamento que sea nociva y no intencional y que ocurre a dosis normalmente utilizadas en el hombre para profilaxis, diagnóstico o tratamiento de enfermedades o para modificación de la función fisiológica.

Reacción Adversa Medicamentosa Inesperada: Una reacción adversa cuya naturaleza o severidad no es consistente con la información aplicable del producto (por ejemplo, el Folleto del Investigador para un producto en investigación no aprobado, o inserto de empaque/resumen de las características de un producto aprobado).


SUSAR: (suspected unexpected serious adverse reaction). Sospecha de reacción adversa grave e inesperada a un medicamento del estudio, que no figura en la lista de la información del producto aplicable, y cumple uno de los siguientes criterios serios: resultados en la muerte, amenaza la vida, requiere hospitalización o prolongación de una hospitalización, resulta en incapacidad o discapacidad persistente o significativa, o es una anomalía congénita o defecto de nacimiento. Eventos adversos serios internacionales no esperados y relacionados con la molécula de investigación.

4. EVENTOS ADVERSOS SERIOS NACIONALES

4.1 Identificación, análisis y reporte de los Eventos Adversos Serios Nacionales.

El investigador principal o centro de investigación debe reportar los Eventos Adversos Serios Nacionales al comité de ética vía correo electrónico (comiteeticahumanos@ces.edu.co) en el formato (FR-IN-073 Formato reporte de eventos adversos serios del comité institucional de ética en investigación en humanos UCES) junto con la carta de sometimiento. El comité de ética dará respuesta con sello de recibido mediante el mismo medio digital.

Este reporte debe ser enviado por el investigador principal al comité de ética en un plazo no mayor a veinticuatro (24) horas a partir de su conocimiento, y debe reportar un seguimiento antes de 15 días hábiles del evento inicial, y continuar con seguimientos periódicos dentro de este lapso hasta el cierre del evento. Todos los eventos adversos serios deben tener reporte final o de cierre en el momento que se conozca el desenlace del evento, es decir, si se encuentra

 <p>UNIVERSIDAD CES Un compromiso con la excelencia <small>VIGILADA MINEDUCACIÓN</small></p>	<p>GUÍA DE REPORTES DE SEGURIDAD: EVENTOS ADVERSOS, SUSAR Y DESVIACIONES.</p>	
Código: GU-IN-012	Fecha: 26/08/2021	Versión: 02
PROCESO		Investigación e Innovación

recuperado, recuperado con secuelas, o fallecido.


El comité de ética evaluará y analizará durante la sesión correspondiente la concordancia entre el contenido del reporte, el análisis de los eventos y el cumplimiento de tiempos y las normas regulatorias. De esta manera se identificarán los eventos adversos más frecuentes y se realizará trazabilidad a estos episodios para garantizar la seguridad de los participantes. El comité de ética comunica su concepto mediante carta oficial al investigador principal o centro de investigación, quedando constancia en el acta de la reunión correspondiente.

4.1.1 Causalidad

El análisis de causalidad realizado por el investigador principal o centro de investigación es obligatorio para todos los reportes de eventos adversos serios. Para el análisis de causalidad, se sugiere adoptar la Guía para determinar la causalidad de RAMS IVC-VIG-GU001 del INVIMA, según las categorías de causalidad descritas por la OMS y el centro de Monitoreo Mundial de Uppsala (WHO – UMC” o el Algoritmo De Naranja, que se describen a continuación.

4.1.1.1 Organización Mundial de la Salud y el Centro de Monitoreo Mundial de Uppsala (WHO – UMC), categorías de causalidad:

- **Definitiva (Certain):** Un acontecimiento clínico, o alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal plausible en relación con la administración del medicamento, y que no puede ser explicado por la enfermedad concurrente, ni por otros fármacos o sustancias. La respuesta a la supresión del fármaco (retirada; dechallenge) debe ser plausible clínicamente. El acontecimiento debe ser definitivo desde un punto de vista farmacológico o fenomenológico, con una re-exposición (rechallenge) concluyente”.
- **Probable (Probable, Likely):** un acontecimiento clínico, o alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal razonable en relación con la administración del medicamento, que es improbable que se atribuya a la enfermedad concurrente, ni a otros fármacos o sustancias, y que al retirar el fármaco se presenta una respuesta clínicamente razonable. No se requiere tener información sobre reexposición para asignar esta definición.
- **Posible (Possible):** un acontecimiento clínico, o alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal razonable en relación con la administración del medicamento, pero que puede ser explicado también por la enfermedad concurrente, o por otros fármacos o sustancias. La información respecto a la retirada del medicamento puede faltar o no estar clara.
- **Improbable (Unlikely):** un acontecimiento clínico, o alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal improbable en relación con la administración del medicamento, y que puede ser explicado de forma más plausible por la enfermedad concurrente, o por otros fármacos o sustancias.

 UNIVERSIDAD CES Un compromiso con la excelencia <small>VIGILADA MINEDUCACIÓN</small>	GUÍA DE REPORTES DE SEGURIDAD: EVENTOS ADVERSOS, SUSAR Y DESVIACIONES.	
	Código: GU-IN-012	Fecha: 26/08/2021
PROCESO		Versión: 02
Investigación e Innovación		

- Condicional/No clasificada (Conditional/ Unclassified): un acontecimiento clínico, o alteraciones en las pruebas de laboratorio, notificado como una reacción adversa, de la que es imprescindible obtener más datos para poder hacer una evaluación apropiada, o los datos adicionales están bajo examen.
- No evaluable/ Inclasificable (Unassessable/Unclassifiable): una notificación que sugiere una reacción adversa, pero que no puede ser juzgada debido a que la información es insuficiente o contradictoria, y que no puede ser verificada o completada en sus datos.

4.1.1.2 Algoritmo de naranjo, para evaluar la causalidad de un evento adverso, es necesario contestar algunas preguntas y asignar una puntuación final. Las preguntas se responden con Si, No, No sé, a cada una de estas se le asigna un puntaje y la sumatoria corresponde al grado de causalidad.


- Reacción Adversa Definitiva (9 o más puntos)
- Reacción Adversa Probable (5-8 puntos)
- Reacción Adversa Posible (1-4 puntos)
- Reacción Adversa Dudosa (0 puntos)

Algoritmo de Naranjo

	Si	No	No sé	Puntos
1. ¿Existen notificaciones concluyentes sobre esta reacción?	+1	0	0	
2. ¿Se produjo la reacción adversa después de administrar el fármaco sospechoso?	+2	-1	0	
3. ¿Mejóro la reacción adversa tras suspender la administración del fármaco o tras administrar un antagonista específico?	+1	0	0	
4. ¿Reapareció la reacción adversa tras la readministración del fármaco?	+2	-1	0	
5. ¿Existen causas alternativas (diferentes del fármaco) que podrían haber causado la reacción por sí mismas?	-1	+2	0	
6. ¿Reapareció la reacción adversa tras administrar un placebo?	-1	+1	0	
7. ¿Se detectó el fármaco en la sangre (o en otros fluidos) en concentraciones tóxicas?	+1	0	0	
8. ¿Fue la reacción más severa al aumentar la dosis o menos severa al disminuirla?	+1	0	0	
9. ¿Tuvo el paciente alguna reacción similar causada por el mismo fármaco u otro semejante en cualquier exposición anterior?	+1	0	0	
10. ¿Se confirmó el acontecimiento adverso por cualquier tipo de evidencia objetiva?	+1	0	0	
PUNTUACIÓN TOTAL				

Fuente: Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. Clin Pharmacol Ther. 1981;30:239-45.

Puntuación: *Definida*: 9 ó más puntos. *Probable*: 5 a 8 puntos. *Posible*: 1 a 4 puntos. *Dudosa*: 0 ó inferior.

 <p>UNIVERSIDAD CES Un compromiso con la excelencia <small>VIGILADA MINEDUCACIÓN</small></p>	GUÍA DE REPORTES DE SEGURIDAD: EVENTOS ADVERSOS, SUSAR Y DESVIACIONES.	
Código: GU-IN-012	Fecha: 26/08/2021	Versión: 02
PROCESO		Investigación e Innovación

5. EVENTOS ADVERSOS NO SERIOS NACIONALES E INTERNACIONALES RELACIONADOS CON LA MOLÉCULA DE INVESTIGACIÓN.

Si el evento adverso es no serio, el investigador principal o centro de investigación debe reportar al patrocinador o a la Organización de Investigación por Contrato (OIC), según la forma establecida en el protocolo del estudio.

El patrocinador anualmente reportará al INVIMA y al investigador principal estos eventos no serios nacionales e internacionales a través del manual del investigador, y el investigador principal al tener esta información anualmente debe analizarla y enviarla al comité de ética vía correo electrónico (comiteeticahumanos@ces.edu.co) junto con la carta de sometimiento dentro de los 15 días hábiles siguientes. El comité de ética dará respuesta con sello de recibido mediante el mismo medio digital. La información enviada será evaluada y analizada en sesión ordinaria y se dejará constancia en el acta de la reunión.

6. EVENTOS ADVERSOS SERIOS INTERNACIONALES ESPERADOS RELACIONADOS CON LA MOLÉCULA DE INVESTIGACIÓN.

El patrocinador anualmente reportará al INVIMA y al investigador principal estos eventos serios internacionales esperados y relacionados a través del manual del investigador, y el investigador principal al tener esta información debe analizarla y enviarla al comité de ética vía correo electrónico (comiteeticahumanos@ces.edu.co) junto con la carta de sometimiento dentro de los 15 días hábiles siguientes. El comité de ética dará respuesta con sello de recibido mediante el mismo medio digital. La información enviada será evaluada y analizada en sesión ordinaria y se dejará constancia en el acta de la reunión.


7. EVENTOS ADVERSOS SERIOS INTERNACIONALES NO ESPERADOS RELACIONADOS CON LA MOLÉCULA DE INVESTIGACIÓN (SUSAR)

7.1 Identificación, análisis y reporte de los SUSAR, por parte del investigador o centro de investigación.

El Investigador principal o centro de investigación debe reportar al Comité de ética todos los eventos adversos serios internacionales no esperados y relacionados (Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction – SUSAR) vía correo electrónico (comiteeticahumanos@ces.edu.co), en un plazo no mayor a 15 días hábiles luego de ser reportados por el patrocinador al centro de investigación. El comité de ética dará respuesta con sello de recibido mediante el mismo medio digital.

En el paquete de sometimiento deben incluirse los siguientes documentos:

1. Carta de sometimiento, donde se especifique el período del reporte de seguridad.
2. Formato de seguimiento (Tracker) diligenciado con el análisis del Investigador Principal (formato del comité de ética - FR-IN-075 Formato de reporte de

 <p>UNIVERSIDAD CES Un compromiso con la excelencia <small>VIGILADA MINEDUCACIÓN</small></p>	GUÍA DE REPORTES DE SEGURIDAD: EVENTOS ADVERSOS, SUSAR Y DESVIACIONES.	
Código: GU-IN-012	Fecha: 26/08/2021	Versión: 02
PROCESO	Investigación e Innovación	

seguridad CIOMS – SUSARS del comité de ética en investigación en humanos UCES)

3. Formato CIOMS enviado por el Patrocinador al centro de investigación.

Nota: En el “tracker” deben describirse los periodos de tiempo de manera que se evidencie la continuidad de los periodos cronológicos, de tal manera que no queden fechas faltantes.

7.2 Análisis de los SUSARS por parte del comité

Los miembros del subcomité de seguridad revisarán los reportes de seguridad SUSARS enviados por el investigador principal o los centros de investigación en el formato respectivo, en el cual debe estar incluido el correspondiente análisis por parte del investigador principal. Estos serán revisados por el comité de ética cada 2 meses en sesión ordinaria, durante la cual se verificará la concordancia entre el contenido del reporte, el análisis de los eventos y el cumplimiento de tiempos y las normas regulatorias.

El comité, según el análisis que realice de los reportes, podrá:


- Solicitar mayor información.
- Citar al investigador principal a la sesión del comité para aclarar dudas o ampliar información.
- Solicitar informes de avance/monitoreo del estudio.
- Realizar una auditoría al centro de investigación.
- Suspender transitoriamente el estudio hasta que se resuelva la situación.
- Ordenar la finalización anticipada de la investigación, si se encuentra que los eventos analizados tienen alta probabilidad de poner en riesgo la vida de los sujetos, conllevar a una hospitalización o prolongarla y generar discapacidad o incapacidad permanente.

8. DESVIACIONES

El investigador principal debe reportar al comité de ética las desviaciones vía correo electrónico (comiteeticahumanos@ces.edu.co) en un plazo no mayor a 15 días hábiles a partir de su conocimiento. Deben ser reportadas a través del formato FR-IN-074 Formato reporte de desviaciones del comité institucional de ética en investigación en humanos junto con la carta de sometimiento. El comité de ética dará respuesta con sello de recibido mediante el mismo medio digital.

El comité de ética revisará y analizará las desviaciones en la sesión ordinaria correspondiente según el cronograma de reuniones (FR-IN-066 Formato cronograma de reuniones, año xxxx comité de ética institucional UCES), el objetivo del análisis es evaluar la concordancia entre el contenido del reporte, el tipo de desviación presentada, verificar si afecta o no al sujeto de investigación, si de esta se generaron medidas correctivas o planes de mejoramiento que debe implementar el centro de investigación, cumplimiento de tiempos y normas regulatorias. El comité de ética emitirá un concepto en sesión dejando constancia en el acta de la reunión.

Nota: Los reportes de eventos adversos y desviaciones se deben diligenciar para cada paciente, no reportes grupales ya que esto limita el análisis y seguimiento por parte del comité de ética.

 UNIVERSIDAD CES Un compromiso con la excelencia <small>VIGILADA MINEEDUCACIÓN</small>	GUÍA DE REPORTES DE SEGURIDAD: EVENTOS ADVERSOS, SUSAR Y DESVIACIONES.	
	Código: GU-IN-012	Fecha: 26/08/2021
PROCESO	Investigación e Innovación	

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. Clin Pharmacol Ther. 1981; 30:239- 45.
2. Buenas prácticas de farmacovigilancia para las Américas, Red panamericana de armonización de la reglamentación Farmacéutica, OMS 2010; 87 pág.
3. Guía para la evaluación y seguimiento de protocolos de investigación, INVIMA, 06/07/2018.
4. Resolución 2011020764 del 10 de junio 2011.
5. Circular externa 600-1414-16 marzo 2016.
6. Guía para el diligenciamiento de los formatos de reporte de eventos adversos en protocolos de investigación, 07/10/2016.
7. <https://www.invima.gov.co/documents/20143/467802/IVC-VIG-GU001.pdf/4876c132-45b1-ecc7-5a4f-a3d4fb59e598>
8. <https://www.invima.gov.co/documents/20143/1208783/Gui%CC%81a+para+la+evaluaci%CC%81n+y+seguimiento+de+protocolos+de+investigacio%CC%81n+ASS-RSA-GU039v1.pdf/004a03e7-ee7d-9fe0-89af55a43de7a37d?version=1.0&t=1560791107326>
9. <https://www.invima.gov.co/documents/20143/453029/Circular+600-1414-16+Notificaci%C3%B3n+de+desviaciones.pdf/e03d7820-8839-061e-b7aa-480e3de4a79c>

CONTROL DE CAMBIOS		
FECHA DE ACTUALIZACIÓN	CAMBIO REALIZADO	RESPONSABLE DEL CAMBIO
26 de agosto de 2021	Modificación versión 1 del 01/02/2021 <ul style="list-style-type: none"> • Cambio del nombre del documento. • Modificación del objetivo. • Se agregaron términos a las definiciones. • Aclarar proceso de reporte y análisis de los diversos eventos de seguridad. 	Liliana María Upegui Tavera - secretaria ejecutiva del comité de ética – asesora de calidad del comité de Ética.