INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

RED DE DONACION Y TRASPLANTES
DONA ÓRGANOS Y TEJIDOS. REGALA VIDA

MANUAL DE BIOVIGILANCIA DE ÓRGANOS

Versión 0.0

Octubre de 2020

Este documento describe la vigilancia de eventos adversos e incidentes relacionados con la donación y trasplante de órganos.

Sistema Nacional de Biovigilancia
biovigilancia@ins.gov.co

La salud es de todos

Minsalud

INS

Créditos

AUTORES

YAZMIN ROCIO ARIAS MURILLO. Profesional especializado. Grupo Red Donación y Trasplantes.

MARIA ANGELICA SALINAS NOVA. Profesional especializado. Grupo Red Donación y Trasplantes.

HELVERT FELIPE MOLINA. Contratista Profesional especializado. Grupo Red Donación y Trasplantes.

REVISÓ

CAROLINA FLÓREZ. Directora Técnica. Dirección Redes en Salud Pública

DIANA WALTEROS. Subdirectora prevención, vigilancia y control en Salud pública

MARIA ISABEL BERMUDEZ. Coordinadora grupo Bancos de Sangre y Servicios Transfusionales.

CAROLINA PLAZAS SIERRA. Contratista Profesional especializado. Grupo Red Donación y Trasplantes.

LUIS ERNESTO FLÓREZ. Jefe oficina jurídica. INS

CATALINA MARIA CRUZ R. Grupo de Comunicaciones. INS

APROBÓ

MARTHA LUCIA OSPINA MARTÍNEZ. Directora General. INS

©

Instituto Nacional de Salud

Bogotá, Colombia

Av. Calle 26 No. 51-20

El documento requirió revisión por una instancia externa asesora SI ☐ NO ☒ ¿Cuál?

INS

TABLA DE CONTENIDO

1. INTRODUCCIÓN 4
2. MARCO NORMATIVO 5
3. MARCO CONCEPTUAL 8
4. MODELO DE BIOVIGILANCIA 10
5. OBJETIVOS 14
   5.1. Objetivo General 14
   5.2. Objetivos Específicos 14
6. ALCANCE DE LA BIOVIGILANCIA 15
7. PRINCIPIOS DEL MODELO DE BIOVIGILANCIA 16
8. RESPONSABILIDADES DE LOS ACTORES DEL SISTEMA 19
9. EVENTOS A REPORTAR 23
   9.1. INCIDENTE GRAVE 23
   9.2. IDENTIFICACIÓN Y REPORTE DE INCIDENTES 23
   9.3. EVENTO ADVERSO 24
   9.4. IDENTIFICACIÓN Y REPORTE DE EVENTOS ADVERSOS 25
10. FLUJO DE INFORMACIÓN 28
11. INVESTIGACIÓN DEL CASO 28
   11.1. METODOLOGÍA 28
12. ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN 37
13. COMUNICACIÓN Y GESTIÓN DEL RIESGO 38
14. ANEXOS 40
   A. FLUJOGRAMA DE GESTIÓN DE EVENTOS ADVERSOS E INCIDENTES 40
   B. HERRAMIENTA PARA LA EVALUACIÓN DE LA CAUSALIDAD DEL EVENTO EN BIOVIGILANCIA 41
   C. INDICADORES DE VIGILANCIA DE EVENTOS E INCIDENTES 44
15. BIBLIOGRAFÍA 46

1. INTRODUCCIÓN

Los órganos, tejidos, células y productos derivados de componentes anatómicos, como cualquier otro producto que sea usado con fines terapéuticos, además de los beneficios demostrados en el alivio de condiciones patológicas conllevan riesgos inherentes de daño del mismo individuo al que pretenden ayudar. En razón de lo anterior, es necesario que los mecanismos de gestión del riesgo que se observan para otro tipo de productos o intervenciones sean implementados y adaptados para minimizar la probabilidad de daño y optimizar el desempeño para garantizar el más alto beneficio.

De acuerdo con modelos y programas internacionales, un sistema de biovigilancia se fundamenta en los principios de la vigilancia en salud pública y sus actividades incluyen el reporte, notificación, consolidación y análisis de información de riesgos (incidentes) o la materialización de los mismos en eventos. Incluye también la implementación de acciones preventivas y correctivas y el perfeccionamiento del sistema a través de la evaluación de la calidad de sus actividades.

El trasplante de órganos se configura como una alternativa terapéutica para aquellos pacientes que por diversas condiciones han perdido la funcionalidad de un órgano cuya labor es irremplazable médicamente o para quiénes los procedimientos de reemplazo de la función del órgano implican un deterioro en su calidad de vida. Indudablemente un procedimiento altamente beneficioso para los receptores dado el impacto en la salud de la población, sin embargo, es una alternativa que no está exenta de riesgos, como por ejemplo la transmisión de infecciones y tumores, entre otros.

En cumplimiento con las funciones asignadas a la coordinación de la Red Nacional de Donación y Trasplante y de las orientaciones de la Organización Mundial de la Salud (1) respecto a la garantía de la calidad de los procesos de donación y trasplante, se ha desarrollado por parte del Instituto Nacional de Salud el protocolo de biovigilanica de incidentes y eventos adversos relacionados con el uso de órganos con fines de trasplante.

El fin último de la implementación de biovigilancia en Colombia es la prevención y mitigación de los riesgos derivados del uso de órganos para trasplante, para los receptores y donantes vivos. Las medidas preventivas pueden ser implementadas para que tengan un impacto directo sobre los receptores o donantes vivos expuestos a un riesgo, pero como consecuencia de su análisis también se puede extender a la prevención de riesgos a través de la generación de recomendaciones orientadas a mejorar la seguridad y calidad de los procesos de donación y trasplantes.

2. MARCO NORMATIVO

La Organización Mundial de la Salud en el principio rector número 10, sobre trasplante de células tejidos y órganos humanos indica (1):

"*Principio rector 10. Procedimientos de alta calidad, seguros y eficaces son esenciales para los donantes y los receptores en la misma manera. Lo resultados a largo plazo de la donación y el trasplante de células, tejidos y órganos deben ser evaluados tanto para el donante vivo como para el receptor, para documentar beneficios y daños.*

Debe mantenerse y optimizarse constantemente el nivel de seguridad, eficacia y calidad de las células, tejidos y órganos humanos para trasplante, en cuanto son productos para la salud de una naturaleza excepcional. Para ello es preciso implementar sistemas de calidad que incluyan la trazabilidad y la vigilancia y que registren las reacciones y eventos adversos al nivel nacional y para los productos humanos exportados."

Además de la instauración de procesos de alta calidad, el monitoreo de los efectos tanto negativos como positivos del trasplante es fundamental para conocer la adecuada implementación de tales procesos y la identificación oportuna de situaciones o condiciones emergentes que puedan afectar tanto al individuo como a grupos de receptores o a la población general.

En Colombia existe un cuerpo normativo que justifica el desarrollo de un sistema de vigilancia de los riesgos relacionados con el uso de componentes anatómicos que se resume a continuación:

El **Decreto 2493 de 2004**: en su artículo 5 asigna la función al Instituto Nacional de Salud (INS) de implementar un sistema de información estadística relacionada con el uso de componentes anatómicos. En el artículo 33 ordena a las instituciones prestadoras de servicios de salud (IPS) diligenciar y mantener información de resultados de las actividades de trasplante y en el artículo 48 asigna funciones sanitarias de inspección, vigilancia y control a bancos de tejidos y médula ósea, al INVIMA y a las secretarías de salud (2).

La **Resolución 2640 de 2005** en el artículo 28 ordena la vigilancia epidemiológica de los trasplantes, "teniendo en cuenta los reportes hechos por los prestadores de servicios de salud en cuanto reacciones adversas, complicaciones, rechazos y sobrevida" (3).

Política de seguridad del paciente, Ministerio de la Protección Social. Junio de 2008

La política de seguridad del paciente es un documento por el cual el Ministerio de Salud y Protección Social emitió lineamientos para la implementación de la política de seguridad del paciente en la República de Colombia; la cual fue establecida el 11 de junio de 2008. Esta política es transversal a los cuatro componentes del sistema obligatorio de garantía de calidad (sistema único de habilitación, auditoría para el mejoramiento de la calidad de la atención de salud, sistema único de acreditación y sistema de información para la calidad). La orientación hacia la prestación de servicios de salud más segura requiere que la información sobre seguridad del Paciente esté integrada para su difusión, despliegue y generación de conocimiento con el fin de estimular a los diferentes actores al desarrollo de las acciones definidas en las líneas de acción y el logro del objetivo propuesto en los mencionados lineamientos.

En este sentido la seguridad del paciente implica la evaluación permanente y proactiva de los riesgos asociados a la atención en salud para diseñar e implantar de manera constante las barreras de seguridad necesarias (4)

Decreto 2774 de 2012, numeral 2 asigna la función a la subdirección de la red de trasplantes y bancos de sangre de: “elaborar los planes, programas y proyectos sobre donación y trasplantes…incluyendo la hemovigilancia y biovigilancia según los lineamientos de política nacional (5).

La Ley 1805 de 2016, en donde se indica que el Instituto Nacional de Salud (INS) asume a partir funciones de máxima autoridad administrativa frente a la estructura y organización de la Red de Donación y Trasplantes de Órganos y Tejidos (6).

La atención en salud en el país, según la legislación vigente y a través los sistemas únicos de habilitación y acreditación (7), debe organizarse alrededor de un enfoque de gestión del riesgo, para lo cual se exige que todos los prestadores desarrollen actividades que garanticen un ciclo permanente de mejoría de la calidad de los servicios prestados incluyendo a los servicios de trasplante del país.

El **Decreto 780 de 2016.** Titulo 8. Indica las obligaciones de las unidades primarias generadoras de datos, los prestadores de servicios de salud, incluyendo las relacionadas con trasplante de órganos, y conforme a ello deberán: a) Implementar las directrices y procedimientos determinados por el Ministerio de la Protección Social en relación con los procesos básicos de la vigilancia en salud pública en sus procesos de atención; b) Realizar las acciones tendientes a

detectar y confirmar los eventos sujetos a vigilancia, incluyendo la realización de exámenes de laboratorio y demás procedimientos diagnósticos, y asegurar las intervenciones individuales y familiares del caso, que sean de su competencia; c) Estructurar y mantener actualizadas las bases de datos sobre los eventos en salud sujetos a vigilancia de acuerdo con los estándares de información establecidos por el Ministerio de la Protección Social; d) Analizar y utilizar la información de vigilancia para la toma de decisiones que afecten o puedan afectar la salud individual o colectiva de su población atendida; e) Notificar la ocurrencia de eventos sujetos a vigilancia, dentro de los términos establecidos, y suministrar la información complementaria que sea requerida por la autoridad sanitaria, para los fines propios del Sistema de Vigilancia en Salud Pública; f) Participar en las estrategias de vigilancia especiales planteadas por la autoridad sanitaria territorial de acuerdo con las prioridades en salud pública; g) Cumplir con las normas técnicas para la vigilancia de los eventos de interés en salud pública que sean expedidas por la autoridad sanitaria.

Hace referencia además en aquellas entidades que antes de la entrada en vigencia del presente decreto no participaban en los procesos de vigilancia, deberán integrarse funcionalmente al Sistema de Vigilancia en Salud Pública y a la operación del mismo, en la medida en que sean diseñados e implementados modelos de vigilancia en los que puedan participar como proveedores de información de interés en salud pública (7).

La **Resolución 3100 de 2019** que se esgrime como manual de habilitación de prestadores de servicios de salud, considera para todos los servicios como proceso prioritario y transversal, la implementación del programa de seguridad del paciente que cuente con herramientas para la identificación y gestión de eventos adversos (8).

3. MARCO CONCEPTUAL

La vigilancia en salud pública, considerada como una función estatal según el Decreto 780 de 2016 y definida como "*un proceso sistemático y oportuno de provisión de información sobre la dinámica de los eventos que afecten o puedan afectar la salud de la población con el fin de orientar la política y la planificación de la salud pública; tomar las decisiones para la prevención y el control de enfermedades y factores de riesgo en salud; optimizar el seguimiento y evaluación de las intervenciones; racionalizar y optimizar los recursos disponibles y lograr la efectividad de las acciones en esta materia, propendiendo por la protección de la salud individual y colectiva*"; agrupa la intervención de varios actores, que en cumplimiento de sus funciones específicas o individuales con el uso de herramientas o componentes definidos previamente, comparten el objetivo de influir positivamente en la salud de uno o más individuos para disminuir sus riesgos de enfermar o de morir.

Se describen a continuación los tipos de vigilancia más frecuentes, que se han documentado en el mundo (9, 10,11).

La Vigilancia Pasiva definida como una estrategia de recolección de la información en la cual la notificación de los datos es periódica en el tiempo y voluntaria por parte de la institución o actor que reporta el evento, y por tanto la entidad receptora no realiza intervención para recopilar los datos; para la notificación generalmente se establece un formato de reporte o notificación, el tiempo de notificación y el mecanismo para el flujo de información.

La Vigilancia Activa, a diferencia de la vigilancia pasiva, se caracteriza porque la entidad receptora de la información realiza una intervención activa en la fuente para solicitar o recopilar los datos; generalmente se utiliza para recoger información sobre un caso en particular que incide en la salud pública, con el fin de realizar un estudio epidemiológico cuya fuente de información es algún tipo de encuesta o para completar o corroborar información.

La Vigilancia Intensificada es un tipo de vigilancia que complementa el tipo o activo, en donde las entidades, organismos o profesionales de la salud evidencian la necesidad de reforzar el mecanismo de captura de los casos de determinado evento en salud, estableciendo la definición del caso propiamente dicho para así identificar un evento precozmente o descartar aquel que no lo es.

La Vigilancia Proactiva es un tipo de vigilancia utilizado recientemente para que de manera precoz se identifiquen alertas o avisos relacionados con un tema de interés específico, que amerite la toma de medidas oportunas que lo controlen, disminuyan sus efectos o lo eliminen.

La Vigilancia Especializada es un tipo de vigilancia que se realiza a un evento de salud específico en atención a compromisos internacionales o prioridad nacional, como por ejemplo campañas de eliminación o radicación. En este tipo de vigilancia se pueden integrar simultánea o independientemente los componentes de la vigilancia activa y pasiva.

Y finalmente la **Vigilancia Centinela** es un tipo de vigilancia en la cual se toma una muestra de la población en riesgo para evaluar el comportamiento de un evento en salud, al igual que los componentes de la vigilancia pasiva se requieren unidades notificadoras o centros de información.

En coherencia con la experiencia exitosa de otros sistemas de vigilancia en salud pública del nivel nacional e internacional, el sistema nacional de biovigilancia iniciará la implementación de un modelo de vigilancia pasiva de eventos adversos e incidentes graves, pero esperando a futuro una vez madurado el sistema de vigilancia pasiva, desarrollar actividades de vigilancia activa y proactiva. En el largo plazo, se espera que la experiencia en biovigilancia y el mayor conocimiento de las condiciones de seguridad y calidad de los procedimientos de trasplante en el país, se pueda progresar al desarrollo de redes de vigilancia capaces de desarrollar e implementar estudios “ad hoc” que permitan responder preguntas sobre la asociación entre eventos adversos o desenlaces con factores de riesgo específicos.

Dado que la implementación de cada una de las estrategias de vigilancia depende de varios factores, entre ellos, la experticia de los actores involucrados, la madurez del sistema y las necesidades identificadas a partir del análisis de los eventos reportados, dichas estrategias se implementarán de forma incremental a nivel de biovigilancia, en el presente documento se presentarán los lineamientos para la vigilancia pasiva de eventos adversos e incidentes graves.

4. MODELO DE BIOVIGILANCIA

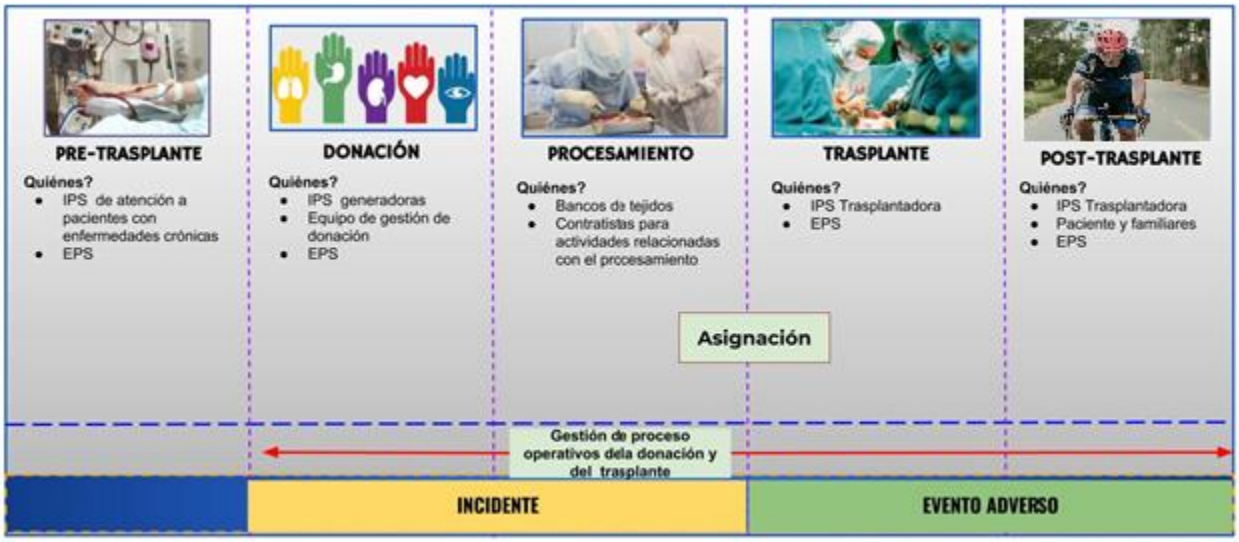
La **Biovigilancia** se define como el conjunto de procesos y procedimientos de gestión de información para la identificación y el gestión de riesgos relacionados con el uso de componentes anatómicos y sus derivados, así como para la monitorización de la calidad y seguridad de la donación y el trasplante de componentes anatómicos (12). El proceso de gestión de información incluye la planeación e implementación de la recolección, organización, análisis, interpretación, comunicación y uso de la información sobre los riesgos del proceso de donación y de trasplante de órganos para donantes vivos y receptores.

La biovigilancia hace parte del sistema de información para la evaluación de la calidad de los procesos de donación y de trasplante como componente transversal que observa los riesgos permanentes y emergentes para la seguridad y calidad de los componentes anatómicos y del proceso de donación y el proceso de trasplante. Como se ilustra en la figura 1, cada fase desde el pre-trasplante hasta el post-trasplante tendrá una serie de responsables y de indicadores que permitan monitorizar el desempeño de la Red de Donación y Trasplantes. La biovigilancia aporta la información sobre incidentes y eventos adversos que funcionan como indicios o pistas sobre el funcionamiento y seguridad de la Red (13).

Se requiere el conjunto de datos, para tener un panorama completo de lo que ocurre. La implementación de dicho sistema de información para la calidad es progresiva y puede tardar varios años.

La biovigilancia está basada en un modelo de gestión del riesgo en salud pública que integra a los actores del sistema nacional de seguridad social para alcanzar el objetivo de garantizar la preservación de la salud de la población. Pone en el centro a la persona, quién es el objetivo de la actividad del trasplante de órganos; por lo tanto, las actividades deben estar enfocadas a observar la seguridad de los procesos de donación y trasplantes y en el seguimiento de los riesgos asociados como consecuencia de los procedimientos de donación y trasplantes.

Figura 1. Modelo para la calidad y seguridad de la donación y del trasplante. La biovigilancia se observa transversal al proceso, derivado de la observación de eventos e incidentes relacionados con todo el proceso de donación y trasplante



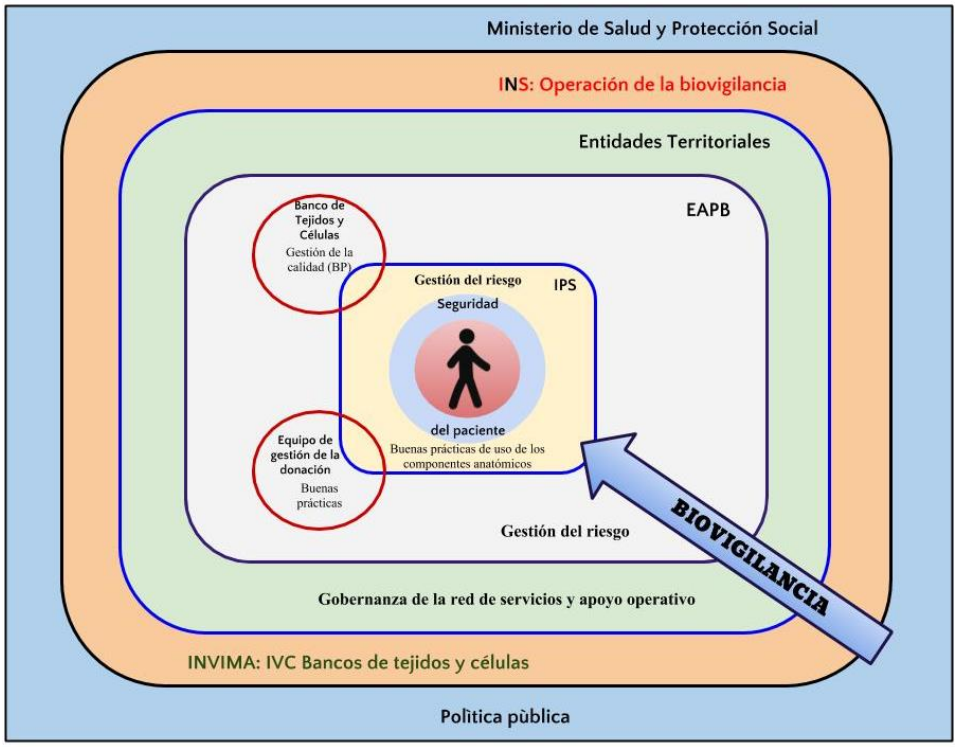
Fuente: Creación propia del equipo de la coordinación de la Red Nacional de Donación y Trasplantes del Instituto Nacional de Salud y del grupo de vigilancia epidemiológica de la Dirección de Dispositivos Médicos y Otras Tecnologías del INVIMA.

Siendo el interés principal velar por la seguridad de los pacientes receptores de órganos la primera responsabilidad de la generación de información y el uso de la misma, se enfocará principalmente en las instituciones prestadoras de servicios de salud como encargados de evaluar la necesidad del órgano correcto y de los resultados de su uso. En este nivel también se incluye directamente a los ciudadanos, quienes conscientes de su estado de salud, pueden observar los efectos o consecuencias de la intervención del prestador (Figura 2).

En las instituciones prestadoras de servicios de salud, la operación de la gestión del riesgo lo desarrolla el programa de seguridad del paciente que se espera continúe sus actividades, pero con mayor capacidad de detectar, investigar, analizar y generar estrategias de mejoramiento de los incidentes y eventos relacionados con el proceso de donación y trasplante. Lo anterior, requiere que se integre activamente el comité de trasplantes a las actividades de seguridad del paciente y que adicionalmente se vinculen a los procesos de seguridad del paciente todos los

actores que participan en los procesos de donación y trasplantes, incluyendo los equipos de gestión de la donación.

Figura 2. Modelo de la Biovigilancia en Colombia



Fuente: Creación propia del equipo de la coordinación de la Red Nacional de Donación y Trasplantes del Instituto Nacional de Salud y del grupo de vigilancia epidemiológica de la Dirección de Dispositivos Médicos y Otras Tecnologías del INVIMA.

En cada institución involucrada, la vigilancia se debe integrar a los sistemas de calidad presentes relacionados con seguridad del paciente. Los equipos de gestión de la donación son actores fundamentales para las actividades de biovigilancia dado que establecen el vínculo entre las instituciones participantes y hacen parte del filtro inicial que minimiza la transmisión de condiciones patológicas del donante al receptor. Adicionalmente, el médico coordinador de donación es el actor que observa directamente los riesgos derivados del contexto institucional en el que se da la donación, el transporte y el trasplante.

Es esencial que el equipo de seguridad del paciente conozca las actividades relacionadas con los procesos de donación y trasplantes y el personal involucrado en cada una de las etapas hasta llegar al trasplante y su seguimiento. Todo el personal asistencial debe estar involucrado con los programas de seguridad del paciente y el reporte de eventos adversos, así como en la gestión y prevención de los mismos.

Es así, como los médicos a cargo de la gestión de la donación deberán reportar todos aquellos eventos de biovigilancia relacionados con condiciones específicas del donante que puedan dar lugar a transmisión de condiciones patológicas al receptor, de igual forma los profesionales del área de la salud involucrados con la atención del paciente en la etapa de trasplante y post trasplante que identifiquen cualquier condición adversa que pueda estar relacionada con el procedimiento , deben realizar los respectivos reportes, y las acciones correspondientes a cada caso.

Las EAPB (Entidades Administradoras de Planes de Beneficios) deben estar involucradas en la garantía de la gestión del riesgo individual de sus afiliados, lo que implica la formulación de estrategias de minimización de riesgos y de evaluación del mejoramiento continuo de la calidad de los prestadores con los que se contrata para garantizar la prestación del servicio.

5. OBJETIVOS

5.1. Objetivo General

Monitorear la calidad y seguridad de los órganos y de los procedimientos de donación y de trasplante en Colombia a través de la identificación, reporte, consolidación, análisis y comunicación de información sobre incidentes y eventos adversos y de la gestión de los riesgos identificados durante dicho proceso.

5.2. Objetivos Específicos

1. Identificar efectos negativos y no esperados en la salud de la población derivados de la interacción del órgano con el receptor, de problemas en la detección de riesgos del donante o a defectos de calidad del órgano por desviaciones en su manipulación.
2. Identificar desviaciones en los procesos y procedimientos que van desde la donación hasta el trasplante de órganos, que puedan llevar a riesgos de eventos adversos o a pérdida de órganos y en consecuencia de oportunidad para el trasplante.
3. Establecer las herramientas, canales y flujos de información de reporte de incidentes y eventos adversos en biovigilancia.
4. Analizar los reportes de incidentes y eventos adversos, para monitorizar la seguridad de los procedimientos de donación y de trasplante y de los órganos trasplantados, con el fin de proponer e implementar medidas correctivas y preventivas que disminuyan su ocurrencia.
5. Generar una red de trabajo con todos los actores para garantizar la identificación oportuna de riesgos y lograr la prevención de daño o lesión en los receptores involucrados en un trasplante de órganos.
6. Divulgar la información del análisis de los reportes de incidentes y eventos adversos para la toma de decisiones de gestión para el mejoramiento de la seguridad de la donación y el trasplante de órganos
7. Permitir la identificación rápida de riesgos para la salud pública que ameriten la acción inmediata y coordinada de las instituciones involucradas.

6. ALCANCE DE LA BIOVIGILANCIA

Las actividades de biovigilancia incluirán desde el proceso de detección de incidentes y eventos adversos relacionados con cualquier etapa de la donación y el trasplante de órganos, provenientes de donantes vivos o fallecidos, hasta la formulación de recomendaciones para la garantía de la calidad y minimización de riesgos

El presente manual aplica a los responsables de cualquier actividad dentro del proceso que va desde obtención de la donación hasta el trasplante y seguimiento post trasplante de órganos.

La biovigilancia NO incluye lo siguiente:

1. Recolección de información de las actividades de donación y trasplante (i.e. número de procedimientos de trasplante, número de rescates etc.)
2. Monitorización de problemas administrativos, financieros, en el aseguramiento o en la prestación de servicios.
3. Monitorización de problemas operativos en la donación y el trasplante en ausencia de eventos adversos o incidentes
4. Monitorización de productos no conformes en el procesamiento de componentes anatómicos que no estén relacionados con incidentes o con eventos de interés en salud pública
5. La toma de medidas sanitarias para el control de riesgos
6. La sanción o control de violaciones a las normas o estándares aplicables desde la donación al trasplante
7. La investigación de delitos, fraudes o prácticas claramente ilegales o violatorias de la ética del ejercicio profesional de los involucrados en las actividades de donación y trasplante

7. PRINCIPIOS DEL MODELO DE BIOVIGILANCIA

PRINCIPIO DE FINALIDAD/NO PUNIBILIDAD

La recolección de datos a través de los reportes de Biovigilancia tiene como finalidad la identificación de eventos e incidentes relacionados con el uso de órganos a partir de la notificación, registro y análisis de casos que permitan la gestión del riesgo y la prevención de su aparición. El reporte de incidentes o eventos adversos no asociados a la violación de normas o estándares regulatorios o del buen ejercicio profesional no será punible.

Este enfoque no exime de la responsabilidad del cumplimiento de las normas por parte de los actores y de la responsabilidad de los mismos con la protección de la salud de los individuos.

VOLUNTARIEDAD

Teniendo en cuenta las políticas de seguridad del paciente y la cultura actual de la notificación de eventos adversos, el reporte de casos objeto de biovigilancia se realizará inicialmente de forma voluntaria, con el objeto último del aprendizaje y mejoramiento continuo.

PRINCIPIO DE CALIDAD DE LA INFORMACIÓN

La calidad de los datos incorporados al sistema de información debe ser garantizada por todos los actores de acuerdo a sus competencias. La información de Biovigilancia debe ser veraz, completa, comprobable y oportuna. En atención al principio de finalidad, están obligados a reportar al sistema de información de Biovigilancia todos los actores involucrados en procesos de uso de componentes anatómicos y sus derivados en el país.

PRINCIPIO DE CONFIDENCIALIDAD

Los datos de carácter personal utilizados serán tratados de acuerdo con los principios de confidencialidad, acorde con la Ley 1266 de 2008, Ley 1581 de 2012 de protección de datos, la

Ley 1712 de 2014, además se protegerá la confidencialidad de la información según lo establecido en el Decreto 2493 de 2004 y Decreto 780 de 2016.

No se facilitará a ninguna persona ni organización, salvo las excepciones legales, detalles de casos individuales ni de las personas o instituciones involucradas en los reportes.

La información se salvaguardará entre el Rector del Sistema de salud (Ministerio de Salud y Protección Social), la autoridad Sanitaria (INVIMA) en los casos a que haya lugar y el INS como autoridad de vigilancia epidemiológica, así como las Secretarias de Salud, en el marco de sus competencias.

En la presentación de casos que se planteen como mecanismo de socialización para los actores, y que busquen generar oportunidades de mejora, la información se anonimizará, con el fin de mantener la confidencialidad en el proceso.

PRINCIPIO DE ACCESO Y USO RESTRINGIDO

El sistema de información de Biovigilancia atenderá únicamente a la finalidad para la cual se creó. Sin embargo, se permitirá el acceso a la información a las autoridades cuando así lo requieran y en los términos y para los fines que la ley establezca.

ENFOQUE SISTÉMICO

La información proveniente de los reportes de incidentes y eventos adversos tendrá un abordaje sistémico y con énfasis en la creación de un sistema de aprendizaje a partir de las situaciones que llevaron al mismo, incluyendo los errores humanos. Por lo anterior, el objetivo principal es la identificación de los factores que llevaron al error cometido y no a la asignación de culpables.

Este enfoque no exime de la responsabilidad del cumplimiento de las normas por parte de los actores y de la responsabilidad de los mismos con la protección de la salud de los individuos.

COORDINACIÓN NACIONAL

El INS es el encargado de la coordinación de las actividades relacionadas con los procesos de donación y trasplante según lo establecido en la normatividad vigente, incluyendo la

implementación de la Biovigilancia en el país. La operación de Biovigilancia inicia en el nivel local, en donde se identifica el evento, se reporta, analiza y se toman las medidas correspondientes, quienes podrán contar con el acompañamiento del nivel territorial o nacional, según sea el caso.

El análisis de datos y los informes públicos de datos agregados de eventos adversos serán desarrollados por el nivel nacional o territorial de su área de influencia.

INTEGRACIÓN CON SISTEMAS DE CALIDAD

Todas las actividades de biovigilancia deberán ser transversales a las realizadas dentro de las actividades de aseguramiento de la calidad en cada institución y del sistema general de seguridad social en salud.

8. RESPONSABILIDADES DE LOS ACTORES DEL SISTEMA

RESPONSABILIDADES DE TODOS LOS ACTORES DEL SISTEMA NACIONAL DE BIOVIGILANCIA

1. Mantenerse alerta a la ocurrencia de incidentes y eventos adversos relacionados con el proceso de donación y el proceso de trasplante de órganos.
2. Realizar el reporte oportuno de los incidentes y eventos adversos al sistema de reporte para la Biovigilancia definido a nivel nacional.
3. Cumplir con las disposiciones del presente manual en coordinación con la política de seguridad del paciente definida por el Ministerio de Salud y Protección Social.

RESPONSABILIDAD DE LA POBLACIÓN GENERAL

1. Seguir las recomendaciones de los profesionales de la salud sobre el autocuidado posterior a un trasplante de órganos
2. Reportar a su médico tratante o al sistema de reporte para la biovigilancia definido a nivel nacional, cualquier situación de salud que piense podría estar asociado al trasplante de órganos.

RESPONSABILIDAD DE LOS PROFESIONALES DE LA SALUD Y DE LOS EMPLEADOS INSTITUCIONALES A CARGO DE CUALQUIER ESLABÓN DE LA CADENA DESDE LA DONACIÓN HASTA EL TRASPLANTE. (Unidades Primarias Generadoras de Datos)

1. El equipo de salud a cargo del cuidado directo del paciente debe tener una actitud vigilante de los posibles incidentes y eventos adversos relacionados con la donación y el trasplante de órganos.
2. Notificar oportunamente y de manera completa los incidentes y eventos adversos identificados, además de desarrollar y facilitar la investigación de los reportes al sistema de reporte de biovigilancia definido a nivel nacional.
3. Participar en los comités interdisciplinarios y contribuir al análisis de los incidentes, eventos y brindar la información necesaria para la gestión de los mismos a las autoridades sanitarias.
4. Participar en su institución en todas las actividades desarrolladas para el mejoramiento continuo de la seguridad del paciente y la eficacia en materia de donación y trasplante de órganos.

RESPONSABILIDADES DE LAS INSTITUCIONES PRESTADORAS DE SERVICIOS DE SALUD Y PRESTADORES INDEPENDIENTES (Unidades Primarias Generadoras de Datos)

1. Integrar las actividades de biovigilancia al sistema de garantía de la calidad institucional
2. Promover que la vigilancia y garantía de seguridad de procedimientos de trasplante de órganos sean integradas a las actividades del programa de seguridad del paciente y que en conjunto con dicho programa se promueva la observación de los resultados del uso de órganos
3. Reportar de manera oportuna al sistema de biovigilancia definido a nivel nacional, los incidentes y eventos adversos relacionados con la donación y el trasplante de órganos según los lineamientos del presente manual.
4. Las IPS y prestadores independientes deben reportar según los tiempos establecidos, todos los incidentes y eventos adversos
5. Aplicar las metodologías de investigación y análisis de incidentes y eventos adversos según los lineamientos del presente manual
6. Realizar análisis periódicos de seguridad y eficacia de los procesos de donación y trasplante de órganos y desarrollar intervenciones para corregir o mejorar la calidad de los mismos según sea conveniente.
7. Participar en las actividades de vigilancia especial[1] según los criterios definidos por las coordinaciones regionales o el nivel nacional.

RESPONSABILIDADES DE LAS ENTIDADES ADMINISTRADORAS DE PLANES DE BENEFICIOS (EAPB)

1. Verificar que las acciones de Biovigilancia sean desarrolladas por parte de las IPS y prestadores contratados para la prestación de los servicios de trasplante.
2. Llevar a cabo actividades de comunicación de riesgos con las IPS y prestadores que atienden a sus afiliados en los que se garantice que se informarán periódicamente la ocurrencia de eventos y las acciones de gestión del riesgo tomadas por los responsables de la atención de los pacientes.
3. Analizar y utilizar la información de biovigilancia para el desarrollo de actividades de gestión del riesgo en salud de su población afiliada.

[1] Las actividades de vigilancia especial incluyen vigilancia centinela, vigilancia específica para un evento particular, vigilancia proactiva o de riesgos, registros clínicos de eventos adversos etc.

4. Apoyar en las IPS y Prestadores las actividades de biovigilancia para garantizar la calidad de la información generada.
5. Suministrar la información de la población afiliada en casos de investigaciones de condiciones derivadas de un trasplante y que pongan en riesgo la salud pública.
6. Participar en las estrategias de vigilancia especial planteadas por las autoridades sanitarias.
7. Velar porque su Red de prestadores implemente las acciones que se generen desde el Programa de Biovigilancia en el marco de gestión de riesgos.
8. Implementar las actividades que sean de su competencia derivadas de la gestión de los casos de Biovigilancia.
9. Reportar a las autoridades de salud pública (INS, Coordinaciones regionales de la Red de donación y trasplantes) las situaciones de riesgo de salud pública que no hayan sido ya reportadas por el reportante primario.

RESPONSABILIDADES DE LAS DIRECCIONES TERRITORIALES DE SALUD

1. Realizar la gestión de eventos adversos graves e incidentes graves ocurridos en su jurisdicción. (Ver el Anexo A flujograma de gestión de eventos graves e incidentes)
2. Adoptar, implementar y evaluar el proceso de biovigilancia en su jurisdicción.
3. Integrar en el nivel territorial la información y las actividades de promoción de los sistemas de biovigilancia, con la información y las actividades de promoción proveniente de otro tipo de vigilancias en salud pública y con los programas del sistema obligatorio de garantía de la calidad.
4. Supervisar y auditar el funcionamiento del sistema de biovigilancia en su jurisdicción. Se debe verificar, a través del programa de auditoria del nivel regional, el funcionamiento del sistema de Biovigilancia según los estándares del programa nacional de auditoría.
5. Realizar el análisis periódico de indicadores de biovigilancia para la formulación de estrategias de gestión del riesgo de trasplante de órganos de su jurisdicción.
6. Adoptar las medidas necesarias para realizar la gestión de riesgos identificados por biovigilancia
7. Informar periódicamente al nivel nacional, los resultados de la biovigilancia del nivel territorial.
8. Retroalimentar a los actores del sistema sobre los resultados de las investigaciones de casos individuales y sobre los análisis agregados periódicos.

9. Comunicar al nivel nacional las acciones del nivel local y territorial tomadas para el mejoramiento de las condiciones de seguridad y de la eficacia de los componentes anatómicos.

RESPONSABILIDADES DEL INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

1. Elaborar y actualizar los lineamientos o manual en materia de Biovigilancia según la normatividad vigente.
2. Supervisar y auditar la implementación de los mecanismos para desarrollar las actividades de biovigilancia.
3. Buscar la interacción con las direcciones correspondientes del Ministerio de Salud y Protección social para promover la formulación de políticas y de regulación que promueva la seguridad y eficacia de los componentes anatómicos.
4. Acompañar, de manera presencial o virtual, a los entes territoriales en las investigaciones de casos de eventos adversos graves y de alto impacto en salud pública que así lo requieran.
5. Verificar la implementación de las acciones de gestión del riesgo posteriores al reporte del evento y apoyar técnicamente a todos los actores de la Red cuando sea necesario.
6. Consolidar y analizar la información notificada en el Sistema de Información, relacionada con incidentes y eventos adversos en la Red Nacional de Donación y Trasplantes.
7. Generar mecanismos de retroalimentación a los actores del Sistema Nacional de Biovigilancia.
8. Realizar la divulgación de los resultados de Biovigilancia a nivel nacional, incluyendo análisis agregados de la situación de seguridad y calidad de componentes anatómicos en el país.
9. Implementar estrategias de vigilancia en salud pública de enfermedades emergentes relacionadas con la donación y trasplante de componentes anatómicos.
10. Coordinar con otras áreas del INS y otras entidades la implementación de estrategias de vigilancia y control de enfermedades de interés en salud pública, así como el seguimiento de eventos emergentes relacionados con el uso de órganos cuando así se requiera, así como las actividades de gestión del riesgo.

9. EVENTOS A REPORTAR

9.1. INCIDENTE GRAVE

Cualquier hecho o suceso que es generado por una desviación de las normas establecidas, estándares aplicables o procedimientos que se ordenan desde la donación al trasplante de órganos, **que generó un riesgo de evento grave** (i.e. pudo haber generado la muerte, discapacidad severa o permanente, amenaza inminente a la vida, o que genera hospitalización o prolonga la misma) en el receptor o en el donante vivo (14). También incluye hechos o sucesos que llevan a la pérdida de órganos después del inicio del procedimiento quirúrgico de rescate del mismo.[2]

9.2. IDENTIFICACIÓN Y REPORTE DE INCIDENTES

Los incidentes graves son identificados cuando aún no se ha generado ninguna situación médica (signo, síntoma, hallazgo anormal de laboratorio, síntomas o enfermedad) en receptor o en donante vivo; se deben reportar por parte de la institución en la que ocurren y el reporte debe copiarse a los responsables de biovigilancia de cada una de las instituciones involucradas.

Los **incidentes graves** se deberán reportar dentro de los siguientes **siete (7) días** siguientes a la ocurrencia del evento y de forma individual al sistema nacional de biovigilancia.

A continuación, se presenta una serie de situaciones que deben llevar al reporte por biovigilancia como incidentes graves; el listado no es taxativo y por ende, en cada situación se debe evaluar sí cumple con la definición presentada:

1. Cualquier desviación o problema técnico en el procedimiento una vez iniciado el rescate y antes del inicio del procedimiento de trasplante que conlleve a la pérdida del órgano, afecte la calidad del mismo o que genere un riesgo para el receptor. Por ejemplo, inadecuada perfusión del órgano del donante, lesiones quirúrgicas, daño en parénquima

[2] Esta definición fue adaptada de las recomendaciones para la biovigilancia de órganos del proyecto EFRETOS de la comunidad europea publicadas en 2011.

del órgano; daño vascular o de otros anexos. Incluye la perdida de órganos por cualquier causa.

2. Caracterización inapropiada del riesgo del donante o del órgano. Por ejemplo, omisión de factores de riesgo, no identificación de riesgo por no realización de examen físico completo, etc.
3. Infección o prueba positiva para enfermedad transmisible identificada en un donante cuando al menos un componente anatómico ha sido trasplantado.
4. Transmisión inapropiada o cualquier error de la información relacionada con el tamizaje del donante para Hepatitis C, Hepatitis B, VIH, cualquier enfermedad infecciosa o grupo sanguíneo ABO.
5. Cualquier evento distinto a condiciones logísticas que prolongue los tiempos de isquemia.
6. Contaminación del órgano del donante en cualquier momento previo al trasplante.
7. Desviaciones en la cadena de frío y transporte del órgano, susceptibles de control. Por ejemplo, alteración de la temperatura, congelamiento, rompimiento de la nevera. Nota: no incluye condiciones no previsibles por ejemplo condiciones climáticas, de seguridad u operación aeroportuaria, etc.
8. Distribución del órgano equivocado para trasplante, aún si no se hubiere usado.
9. Tumor maligno descubierto en un donante cuando al menos un órgano ha sido trasplantado.
10. Desviación que pueda tener implicaciones para otros pacientes o donantes debido a que la causa corresponde a una práctica, servicios, suministros o donantes compartidos.
11. Cualquier evento relacionado con la perfusión o solución de preservación que afecta la calidad del órgano.
12. Otro: ¿Cuál?

9.3. EVENTO ADVERSO

Situación u ocurrencia médica (cualquier signo, hallazgo anormal en prueba diagnóstica, síntoma o enfermedad) no favorable y no intencional, en un receptor de órganos o en donante vivo, que puede estar relacionado con cualquier procedimiento involucrado desde la donación al trasplante de órganos o a la calidad o seguridad de dichos órganos[3] (14).

[3] Definición modificada de la definición de reacción adversa de las recomendaciones para la biovigilancia de órganos del proyecto EFRETOS de la comunidad europea publicadas en 2011.

9.4. IDENTIFICACIÓN Y REPORTE DE EVENTOS ADVERSOS

Los eventos adversos son identificados durante o con posterioridad al proceso de extracción del órgano en el caso de donante vivo o del trasplante del órgano en cualquier receptor, por cualquier miembro del personal asistencial a cargo del paciente.

La definición considera 4 condiciones:

1. **El evento corresponde a una situación u ocurrencia médica:** El afectado debe tener una condición que se manifieste a través de un hallazgo identificable al examen físico (signo), una queja, sensación o percepción de la persona (síntoma), hallazgo anormal en prueba diagnóstica o como un síndrome o conjunto de hallazgos que configuren una enfermedad.
2. **No favorable y no intencional:** La situación u ocurrencia médica es deletérea para el estado de salud de la persona y no fue causada con intención.
3. **Ocurre en un donante vivo o en un receptor de un órgano.**
4. **Está relacionado con algún procedimiento que va desde la donación al trasplante de órganos:** El evento ocurrió en el contexto de un procedimiento de trasplante o como consecuencia del mismo y no hubiera ocurrido si el paciente no hubiera sido llevado a dicho procedimiento. Se debe evaluar si el evento pudo haber sido debido a alguna desviación en el proceso completo.

Si hay cualquier nivel de sospecha que el evento fue debido a alguna desviación del proceso de donación o de trasplante, el evento se debe reportar.

Hay situaciones médicas cuyo nivel de riesgo es conocido para los procedimientos de trasplante y que ocurren como complicaciones en el post trasplante, dichas situaciones solo son reportables en casos en los que se presenten las siguientes situaciones:

1. **Muerte:** Todas las muertes en primer año deben reportarse como eventos.
2. **Pérdida del injerto:** Pérdidas del injerto durante los primeros seis meses y rechazos hiperagudos en trasplantes con donante vivo y cadavérico. Cuando la pérdida del órgano

trasplantado es debido a una causa no relacionada con el trasplante, no se deben reportar (i.e. intoxicaciones, trauma etc.)

3. **Complicaciones inesperadas o de riesgo para otros receptores:** Cuando el cuadro clínico o la situación sale de lo usual o cuando se sospecha que hay riesgo de transmisión de la enfermedad a otros receptores.
4. **Sospecha de fallas o desviaciones en algún procedimiento desde la donación al trasplante:** Hay algún indicio de que hubo una desviación de cualquier procedimiento se debe reportar (e.g. clasificación inapropiada del riesgo del donante).

Los **eventos adversos graves** se reportarán una vez se haya verificado la información de la ocurrencia del mismo y se haya iniciado la investigación. Se tendrán un tiempo máximo de reporte de **72 horas** posteriores a la detección.

En caso de que se sospeche una condición que pudiera tener su origen en el donante y que la condición puede afectar a otros receptores o existe riesgo para la población general, se debe enviar inmediatamente un reporte preliminar vía correo electrónico y notificar inmediatamente vía telefónica a la regional correspondiente o a la coordinación de la red nacional de donación y trasplantes.

Se debe iniciar la investigación del evento por parte de la IPS o el prestador encargado del cuidado del paciente y al momento del reporte final se debe contar con una clasificación preliminar o final de la severidad del evento.

Los eventos en su mayoría se pueden encontrar dentro de los siguientes grupos y son aplicables a cualquier órgano:

1. Infección inesperada en un receptor de trasplante de órganos que pudiera haber sido transmitida por el donante.
2. Infección inesperada en el receptor de trasplante de órganos por contaminación del órgano o de los materiales relacionados con su preservación o uso, en cualquier punto desde la obtención hasta el trasplante.
3. Reacción inmunológica que superan el riesgo conocido inherente al riesgo del procedimiento de trasplante. Por ejemplo, cualquier situación médica debido a un trasplante con incompatibilidad ABO.

4. Tumor maligno en un receptor de órganos que pudiera haber sido transmitido por un donante.
5. Efecto tóxico de las sustancias o materiales con los que ha estado en contacto el órgano para trasplante.
6. Pérdida del injerto durante los primeros seis meses y rechazos hiperagudos en trasplantes con donante vivo y cadavérico
7. Cualquier enfermedad inesperada en un receptor y que sea derivada de un donante, del órgano o del procedimiento de trasplante.
8. Pérdida de un órgano rescatado de un donante vivo antes de la realización del trasplante.
9. Cualquier enfermedad o complicación inesperada en el donante vivo, asociada a la extracción del órgano con fines de trasplante.
10. Muerte del receptor en el primer año post trasplante.
11. Complicación inesperada o desconocida (de riesgo conocido) o que implique riesgo para otros receptores.
12. Signo, síntoma, hallazgo anormal de laboratorio, enfermedad o condición médica no clasificada previamente y que se sospecha o confirma que es debida a desviaciones en algún procedimiento que va desde la donación al trasplante.

Para la identificación de eventos relacionados con el trasplante, es necesario que se tenga un alto nivel de sospecha por parte de los profesionales de la salud. Cerca del 80% de las condiciones relacionadas con el trasplante se han reportado en la mayoría de los sistemas de biovigilancia, antes del primer año de ocurrencia del evento (13, 14, 15). Por lo anterior se pretende que el nivel de sospecha en ese periodo sea alto.

RECOMENDACIONES GENERALES ADICIONALES

Se recomienda que todas las IPS trasplantadoras desarrollen protocolos para la monitorización interna de complicaciones médicas o no médicas en pacientes trasplantados con el objetivo de medir sus resultados y tener información que permita la evaluación de la calidad de sus procedimientos y la mitigación de riesgos o minimización de errores.

Todas las muertes en pacientes trasplantados deben ser adecuadamente investigadas y analizadas por parte de un comité de mortalidad que involucre a los grupos de trasplante.

Se debe guardar un registro y reportar la muerte con el análisis al sistema nacional de biovigilancia. De la misma manera debe ocurrir con las pérdidas de los injertos.

10. FLUJO DE INFORMACIÓN

La información de biovigilancia ingresará por medio de reportes de incidentes graves y eventos adversos de detección pasiva.

Los reportes de incidentes y eventos adversos se realizarán empleando el formato y mecanismo de reporte definido por el INS, que también se encuentra disponible en la página web del INS www.ins.gov.co. Se enviará vía correo electrónico biovigilancia@ins.gov.co al sistema nacional de biovigilancia con copia a las coordinaciones regionales de la Red Nacional de Donación y Trasplantes.

Cada institución reportante deberá tener un registro de sus reportes de eventos y deberá gestionar dicha información para su análisis y posterior toma de decisiones. La gestión de los casos se hará de acuerdo a las responsabilidades de los actores del sistema.

11. INVESTIGACIÓN DEL CASO

El propósito de la investigación de caso en el contexto de la biovigilancia es la determinación de la relación existente entre el riesgo asociado al órgano y un riesgo de daño o la ocurrencia de una situación médica en el paciente o individuo en el que se trasplantó, o en el donante vivo del cual se realizó extracción del órgano. También debe considerar la detección de factores contribuyentes que pudieron haber favorecido la ocurrencia del evento.

Adicionalmente el proceso de investigación debe servir para establecer acciones de mejora, así como para la toma de decisiones de gestión del riesgo para evitar la recurrencia de eventos y para mejorar la seguridad en el uso de los órganos con fines de trasplante

11.1. METODOLOGÍA

La investigación y análisis de incidentes y eventos adversos será flexible a la implementación de la metodología que use el programa de seguridad del paciente u otros programas de vigilancia. Sin embargo, es indispensable que se estructure con un proceso sistemático de recolección de información, análisis y generación de recomendaciones.

A continuación, se proponen los pasos mínimos a tener en cuenta para organizar el proceso:

1. Evaluación de la severidad y del impacto del incidente o evento adverso
2. Selección de la metodología de investigación e implementación.
3. Formulación de conclusiones
4. Formulación de estrategias de mejoramiento y del plan de acción
5. Generación de reporte
6. Implementación de plan de acción

1. Evaluación de la Severidad y el Impacto del incidente o Evento Adverso

La escala de la severidad del evento es la siguiente:

Escala de Severidad del Evento Adverso

No Grave	▪ Consecuencias clínicas/psicológicas leves ▪ No hospitalización ▪ Ninguna consecuencia a largo plazo/discapacidad
Grave	▪ Hospitalización o prolongación de la hospitalización ▪ Discapacidad o incapacidad persistente o significativa ▪ Se requirió intervención para evitar daño permanente ▪ Evidencia de transmisión de una infección grave
Potencialmente mortal	▪ Se requirió una intervención mayor para evitar la muerte ▪ Evidencia de transmisión de una infección que pone en riesgo la vida
Muerte	▪ Se presentó fallecimiento del paciente

Modificado de: EUSTITE Project European Commission(16).

La evaluación del impacto tiene en cuenta dos criterios, uno la probabilidad de recurrencia y las consecuencias de la recurrencia:

Paso 1. Probabilidad de que el incidente o evento adverso vuelva a ocurrir.

Probabilidad de Recurrencia		
Puntaje	Clasificación	Descripción
1	Raro	Es difícil pensar que ocurra de nuevo
2	Improbable	No se espera que ocurra de nuevo
3	Posible	Puede ocurrir ocasionalmente
4	Probable	Se espera que ocurra de nuevo pero no persistentemente
5	Muy probable	Se espera que ocurra de nuevo en muchas ocasiones

Modificado de: EUSTITE Project European Commission (16).

Paso 2. Evalúe el impacto en las tres columnas. El impacto del incidente o evento adverso será el puntaje más alto alcanzado.

Nivel	Impacto	En individuos		En la Red de donación y trasplantes
0	**Insignificante**	Ninguna	o	Ningún efecto
1	**Menor**	No Grave	o	Daño mínimo. Algunos trasplantes postpuestos
2	**Moderado**	Grave	o	Daño por un periodo corto de tiempo. Muchos trasplantes cancelados o postpuestos
3	**Mayor**	Riesgo para la vida	o	Daño importante al sistema o red. Cancelación significativa de trasplantes.
4	**Catastrófico/ Extremo**	Muerte	o	Destrucción del sistema. Necesidad de reconstruir. Cancelación de todos los trasplantes.

Modificado de: EUSTITE Project European Commission (16).

Paso 3. Ubicación del caso en la matriz de impacto, es la siguiente (usando los resultados de los dos pasos anteriores):

Prob. Recurrencia / Impacto de recurrencia	1.Raro	2.Improbable	3.Posible	4.Probable	5. Muy probable
0. Insignificante	0	0	0	0	0
1. Menor	1	2	3	4	5
2. Moderado	2	4	6	8	10
3. Mayor	3	6	9	12	15
4. Catastrófico/Extremo	4	8	12	16	20

Modificado de: EUSTITE Project European Commission (16).

La respuesta al incidente o evento adverso se determinará de la siguiente manera:

Zona Verde: Se deberá reportar al sistema de biovigilancia. Se puede usar un método de investigación breve y sencillo, como por ejemplo el análisis en espina de pescado. La institución reportante debe generar acciones correctivas y preventivas.

Zona Amarilla: Se requiere supervisión de la investigación y el análisis por parte de la autoridad sanitaria (secretaría de salud departamental o distrital). Se debe reportar al sistema de biovigilancia. Las acciones correctivas serán revisadas y supervisadas por el Instituto Nacional de Salud.

Zona Roja: El Instituto Nacional de Salud puede participar en la investigación y análisis del evento y designa representantes para que participen en el diseño del plan de acción y mejoramiento. La institución reportante redacta un informe de actividades y resultados para el nivel central. El INS supervisa las actividades de investigación y análisis o realiza la investigación independiente, según las necesidades del caso.

La matriz deberá aplicarse nuevamente una vez se hayan implementado las medidas de minimización del riesgo, lo que permitirá evaluar la efectividad de la respuesta. Si hay tejidos involucrados, se debe reportar a los bancos de tejidos y seguir el procedimiento según lo indica el manual de biovigilancia de tejidos y células.

2. Selección de la metodología de investigación y revisión de trazabilidad

La metodología de investigación dependerá de la evaluación de severidad e impacto además de los recursos disponibles.

Primero se seleccionará el tipo de investigación a desarrollar según la extensión del proceso:

A. **Investigación concisa**: para casos en zona de riesgo verde. Tiene el propósito de identificar los factores contribuyentes al caso y de obtener información suficiente para formular hipótesis de causalidad. Generalmente se realizará solo por el personal de la institución reportante.

B. **Investigación completa**: Para casos en zona naranja y roja. Consiste en un análisis a profundidad, no solo para formular hipótesis, sino también para proveer pruebas de causalidad del evento. Si el caso se encuentra en zona roja, dependiendo de las necesidades, se deberá configurar un equipo independiente, y si se requiere, externo a la institución. La cantidad y calidad de información es mucho mayor a la investigación concisa. En esta investigación se debe evaluar la participación del nivel territorial y central (INS) y debe haber al menos un participante externo.

En caso de requerirse, para optimizar recursos, es posible que la investigación de casos permita la conformación de conglomerados. Se puede escoger la agrupación por conglomerados por tema o por tipo de evento. Lo anterior, permite identificar patrones y facilitar la investigación en términos operativos, a través de la unificación de procedimientos. Cuando se realiza la agrupación por conglomerados, el reporte se hace por el grupo de eventos y la investigación también se hace por el grupo afectado.

Algunos métodos usados para la identificación de riesgo y que pueden guiar la investigación de eventos adversos son las siguientes:

1. Herramienta de los 5 ¿Por qué?
2. Análisis en Espina de Pescado
3. Diagrama de eventos y factores causales

4. Análisis de Barreras
5. Protocolo de Londres
6. Análisis modal de fallos y efectos (AMFE)
7. Análisis ANCLA

La selección del método dependerá de la complejidad del caso y de la disponibilidad de recursos para la misma. Algunos métodos se usan para investigaciones concisas y otros como modelos para investigaciones completas (17,18).

Se recomienda que la institución use la metodología con la que se encuentra familiarizados y con la que tengan experiencia y además que se trabaje en coordinación con la oficina de seguridad del paciente o quien haga sus veces.

La fuente de información principal son las historias clínicas, registros administrativos de la institución, entrevistas a personal involucrado o a los pacientes.

3. Formulación de conclusiones

Una vez finalizada la investigación del evento, se debe generar un reporte final de investigación del evento que contenga toda la información recolectada necesaria para definir la causalidad del evento. Para guiar y facilitar el registro de los resultados de la investigación se incluye el formato de investigación de eventos adversos e incidentes.

Con dicho reporte se debe reunir el comité de biovigilancia institucional a realizar el análisis del caso y responder las siguientes preguntas:

a. ¿Hay una asociación consistente entre el evento y el órgano trasplantado o el órgano extraído en casos de donantes vivos?

Para el análisis de causalidad se puede utilizar cualquiera de las metodologías existentes para el análisis de eventos supuestamente asociados a un evento, se recomienda como metodología orientadora consultar la herramienta de análisis de causalidad de la Organización Mundial de la Salud para la vacunación o inmunización y que ha sido desarrollada de la experiencia no solamente con vacunas sino con otros productos de uso en humanos (17, 18).

La implementación de la metodología se desarrolla en 4 pasos:

- **PASO 1: Formulación de la pregunta de causalidad**:

Para aclarar el enfoque del ejercicio de análisis posterior, se recomienda orientar el pensamiento hacía una pregunta específica. Algunos ejemplos son:

- ¿El hígado trasplantado ocasionó tuberculosis en el paciente?
- ¿La infección detectada en el paciente fue producto de una contaminación del órgano trasplantado o medio de preservación?
- ¿Fue el trasplante de riñón el causante de la sepsis en el paciente?

- **PASO 2: Desarrollo del cuestionario de evaluación de causalidad**

El cuestionario consta de 4 secciones de preguntas que permiten disponer de elementos de análisis de causalidad (Anexo B). Para poder desarrollar ese cuestionario es necesario que ya se disponga de información clínica completa del caso, información de la gestión de la donación y del procedimiento de trasplante y que se haya hecho una revisión de la condición reportada a partir de la mejor evidencia disponible en publicaciones indexadas y de opiniones de expertos.

Las 4 secciones de preguntas son las siguientes:

I. ¿Existe evidencia sólida de otras causas?
II. ¿Existe una asociación causal conocida con el trasplante o resección del órgano?
III. ¿Existe evidencia sólida contra una asociación causal?
IV. Otros factores a considerar

- **PASO 3: Seguimiento del algoritmo de clasificación**

La metodología de análisis de causalidad incluye un algoritmo que permite asignar una clasificación siguiendo el flujo de información organizado en las preguntas del cuestionario previo. El resultado es la asignación de la clasificación final.

- **PASO 4: Asignación de clasificación final**

Una vez el algoritmo ha asignado la clasificación final, se debe hacer el análisis global del caso y definir si el equipo de investigación/análisis está de acuerdo con el resultado del análisis o si tiene alguna consideración adicional. Al final se debe incluir en el reporte, un resumen de la conclusión y los argumentos a favor y en contra. Adicionalmente se deben formular las medidas de gestión del riesgo posteriores.

La clasificación con la que se puede cerrar el caso puede ser alguna de las siguientes:

A. Existe una asociación causal del evento adverso con el trasplante del órgano

A.1. El evento es causado por un problema de calidad/defecto en el órgano

A.2. El evento es causado por un problema en la manipulación/uso del órgano

B. Asociación causal indeterminada

B.1 En el análisis causal hay factores que muestran tendencias contradictoras sobre la asociación causal entre el evento y el componente anatómico

C. Asociación causal inconsistente con los procedimientos relacionados con el trasplante del órgano o extracción del órgano en casos de donantes vivos

C.1. El evento es una situación coincidente a una situación subyacente o emergente o causada por la exposición a algo distinto al trasplante del órgano o extracción del órgano en casos de donantes vivos

D. Asociación causal con las condiciones inherentes al receptor del implante/trasplante

D.1. El evento era una situación inherente a una condición patológica ya padecida por el paciente

E. No Clasificable

E.1. Por ausencia de información suficiente, el evento no puede ser clasificado en otra categoría

b. ¿Cuáles fueron las causas contribuyentes para la ocurrencia del evento/incidente?

Los factores contribuyentes son aquellos que de manera substancial contribuyeron a que ocurriera el evento. Estos se pueden clasificar de la siguiente manera:

i. Factores del paciente
ii. Del procedimiento
iii. Del personal
iv. De los equipos
v. Del ambiente de trabajo
vi. Administrativos y/u organizacionales
vii. Del contexto institucional

4. Formulación de estrategias de mejoramiento y de un plan de acción

Una vez estudiados todos los factores subyacentes al evento, se debe realizar el diseño de estrategias de implementación para evitar la recurrencia del evento y las consecuencias del mismo. Adicionalmente una vez se han diseñado esas estrategias, es muy importante establecer tiempos y responsables de su implementación.

Se pueden desarrollar dichas estrategias usando múltiples metodologías que pueden incluir métodos formales de planeación de grupo y métodos informales. Los métodos seleccionados dependerán del tiempo y el recurso disponible.

Es fundamental que las medidas tomadas sigan los principios del sistema de información y que no se limite a tomar medidas punitivas.

5. Generación de reporte

Es esencial que cuente con un registro completo del evento adverso, de la investigación y del análisis del mismo. Para los eventos con clasificaciones de severidad e impacto que requirieron una investigación concisa, se usará el formato de gestión de caso establecido por el INS.

Para los eventos en zona roja de impacto del evento, el registro puede realizarse en el formato de gestión de caso establecido por el INS y debe ser más extenso pues debe incluir al menos los siguientes componentes:

- Resumen
- Presentación del contexto y del problema
- Metodología de investigación y descripción de procedimientos
- Análisis de resultados y hallazgos
- Recomendaciones
- Factores mitigantes
- Puntos de aprendizaje
- Presentación del plan de mejoramiento

6. Implementación del plan de acción

Se deben establecer un plan de implementación que detalle actividades, mecanismos de evaluación de la implementación y responsables. Todas las acciones se deben integrar a las de seguridad del paciente y la planeación de las mismas estarán adaptadas a la experiencia conjunta con dicho programa.

Periódicamente, la institución reportante debe planear una evaluación periódica de su sistema de reporte y de gestión de eventos adversos, no solamente de biovigilancia sino en general de todos los sistemas de vigilancia y reporte de eventos adversos.

12. ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN

El análisis de la información agregada de reportes de eventos adversos e incidentes debe hacerse desde el nivel institucional al nivel regional y al nacional. Las metodologías de análisis de datos son independientes para cada nivel y las instituciones son autónomas para realizar el análisis que deseen. El nivel regional y nacional deberán hacer análisis de los indicadores planteados en este manual (Anexo C), según el área de influencia.

13. COMUNICACIÓN Y GESTIÓN DEL RIESGO

La comunicación y la dirección de actividades posteriores al análisis de casos individuales y de datos agregados tendrán algunas especificidades de acuerdo al nivel de gestión que corresponda.

Instituciones Prestadoras de Servicios de Salud y Prestadores

Una vez se ha concluido el análisis del caso individual se deben comunicar los resultados y medidas tomadas al personal implicado en la atención del caso y de los servicios involucrados.

Es importante que se incluya la información y se integren las actividades de gestión de resultados del caso en el sistema de gestión del mejoramiento continuo de la calidad.

Todas las instituciones y prestadores deben involucrar a la IPS rescatadora en caso de no ser la misma en donde se realizó el trasplante en las decisiones de gestión del riesgo posterior al evento.

Cada IPS y prestador debe observar el comportamiento de los eventos adversos relacionados con procedimientos de extracción y trasplante de órganos periódicamente y realizar un análisis descriptivo de su frecuencia. En caso de identificar patrones anormales, debe llamar la atención de las autoridades del nivel de gestión superior, localizado en las entidades territoriales.

Nivel local: Departamental o Distrital

Después de verificar la calidad de los reportes y de la investigación de casos, las coordinaciones regionales deberán hacer la retroalimentación de cada caso individual a través de una comunicación escrita en la que certifiquen la calidad del estudio de caso y si es necesario, hacen recomendaciones sobre la gestión del riesgo posterior.

Las coordinaciones deberán usar el análisis agregado de los eventos de su jurisdicción y planear actividades periódicas de socialización y gestión de la calidad con todos los actores involucrados. Adicionalmente deben implementar medidas de control de riesgos de enfermedades emergentes o de nuevos eventos.

Nivel Nacional: Ministerio de Salud y Protección Social, Instituto Nacional de Salud

Corresponde al Ministerio generar políticas basadas en los hallazgos de las investigaciones realizadas en biovigilancia, que conduzcan a mitigar los riesgos prevenibles asociados en los procesos de la Red de Donación y Trasplantes.

La información generada deberá ser usada para la toma de decisiones de política pública y de gestión global de la Red Nacional de Donación y Trasplante

Instituto Nacional de Salud

Se involucrará en el análisis de casos individuales, en caso de ser eventos de alto impacto y que las instituciones de niveles locales o territoriales lo soliciten.

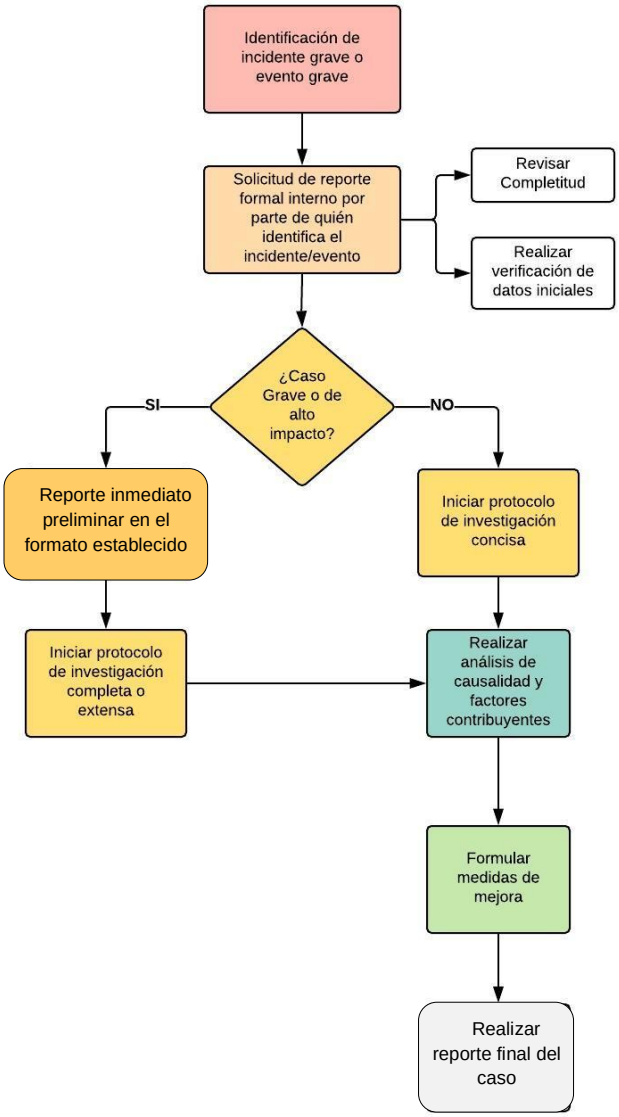
Se realizará en este nivel el análisis agregado de datos para la identificación del comportamiento de las variables de seguridad de los componentes anatómicos y la detección temprana de riesgos del nivel nacional.

El nivel central convocará a todos los actores involucrados en la gestión de seguridad. Los datos también alimentarán las actividades del programa nacional de auditoria de la Red.

Generará informes de retroalimentación para los actores, así como lineamientos técnicos que orienten las acciones que mitiguen la ocurrencia de incidentes o eventos adversos prevenibles. Así mismo, orientará al Ministerio para el uso de los datos en la formulación de políticas públicas.

14. ANEXOS

A. FLUJOGRAMA DE GESTIÓN DE EVENTOS ADVERSOS E INCIDENTES



Fuente: Elaboración de los autores.

INS

B. HERRAMIENTA PARA LA EVALUACIÓN DE LA CAUSALIDAD DEL EVENTO EN BIOVIGILANCIA

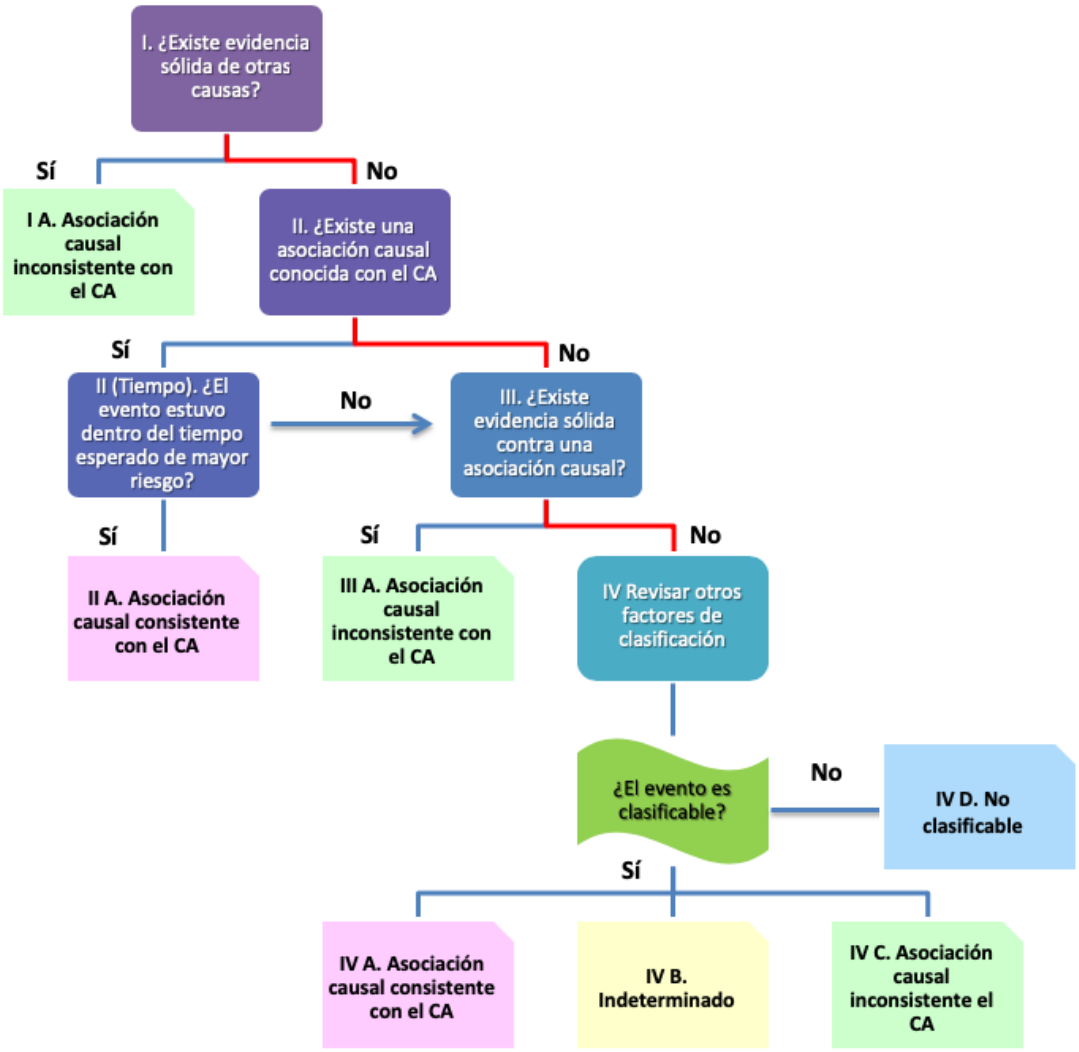
CÓDIGO DE CASO:	
NOMBRE DEL COMPONENTE ANATÓMICO TRASPLANTADO:	
NOMBRE DEL DIAGNÓSTICO:	
CÓDIGO CIE-10 DEL DIAGNÓSTICO DEL EVENTO ADVERSO:	
PREGUNTA DE CAUSALIDAD:	

I. ¿Existe evidencia sólida de otras causas?	**S N NS NA**	**Observaciones**
¿En este paciente la historia clínica, el examen clínico o las pruebas diagnósticas realizadas confirmaron otra causa?	☐ ☐ ☐ ☐	
II. ¿Existe una asociación causal conocida con el componente anatómico?		
Componente Anatómico		
¿Existe evidencia en la literatura de que este componente anatómico pueda causar/transmitir el evento reportado incluso si no hay errores o desviaciones en los procedimientos?	☐ ☐ ☐ ☐	
Existe plausibilidad biológica o es razonable dado el conocimiento vigente, pensar que el componente anatómico pudo haber causado el evento	☐ ☐ ☐ ☐	
En este paciente, ¿hubo alguna prueba específica que haya demostrado el rol causal del componente anatómico o de cualquiera de los productos que estuvo en contacto con el mismo?	☐ ☐ ☐ ☐	
¿Hubo hallazgos confirmados en el donante que hubieran podido explicar el evento en el receptor?	☐ ☐ ☐ ☐	
En este caso, se identificaron pruebas que demuestran o hacen sospechar, que no todos los riesgos del donante fueron adecuadamente identificados o informados.	☐ ☐ ☐ ☐	
Error en la manipulación o uso del componente anatómico		
¿Hubo un error/desviación durante el procesamiento del componente anatómico?	☐ ☐ ☐ ☐	
¿Hubo un error al momento de manipular el componente anatómico después de la salida del banco o de la institución generadora del donante (por ejemplo, violación de cadena de	☐ ☐ ☐ ☐	

frio, receptor incorrecto, almacenamiento/embalaje inapropiado etc.)?		
¿El componente anatómico se trasplantó sabiendo que estaba contaminado?	☐☐ ☐ ☐	
¿La condición física del componente anatómico era anormal al momento del trasplante?	☐ ☐ ☐ ☐	
Durante el procedimiento de trasplante, ¿hubo un error/problema quirúrgico o de alistamiento del componente anatómico por parte del encargado del trasplante?	☐ ☐ ☐ ☐	
II (tiempo). Si la respuesta es "Sí" a cualquiera de las preguntas en la sección II, ¿el evento estuvo dentro del tiempo esperado de mayor riesgo?		
¿El evento ocurrió dentro en un marco de tiempo lógico después del trasplante?	☐ ☐ ☐ ☐	
III. ¿Existe evidencia sólida contra una asociación causal?		
¿Existe evidencia sólida publicada (revisiones sistemáticas, ensayos clínicos, observacionales etc.) en contra de una asociación causal entre el componente anatómico y el evento?	☐ ☐ ☐ ☐	
IV. Otros factores que califican para la clasificación		
¿El evento pudo haber ocurrido independientemente del trasplante (tasa basal)?	☐ ☐ ☐ ☐	
¿El evento pudo haber sido una manifestación de otra condición de salud?	☐ ☐ ☐ ☐	
¿Ocurrió un evento comparable al recibir un trasplante de algún otro componente anatómico alogénico similar?	☐ ☐ ☐ ☐	
¿Hubo exposición a un factor de riesgo potencial o toxina antes del evento?	☐ ☐ ☐ ☐	
¿Hubo enfermedad aguda antes del evento que hubiera podido explicar la ocurrencia del evento?	☐ ☐ ☐ ☐	
¿El evento había ocurrido en el pasado independientemente del trasplante?	☐ ☐ ☐ ☐	
¿El paciente estuvo tomando algún medicamento antes del trasplante que pudiera explicar el evento?	☐ ☐ ☐ ☐	

S: Sí N: No NS: No se sabe NA: No aplica

Flujograma de evaluación de causalidad



Fuente: Elaboración de los autores.

C. INDICADORES DE VIGILANCIA DE EVENTOS E INCIDENTES

Los indicadores de vigilancia podrán calcularse en todos los niveles, desde el institucional hasta el nacional. La periodicidad dependerá de la frecuencia de los eventos y de la severidad de los mismos.

Nombre del indicador	Tasa de eventos adversos o incidentes
Tipo de indicador	Resultados
Definición	Número de eventos adversos asociados al proceso de donación y trasplante en relación a la cantidad/órganos trasplantados en el periodo seleccionado
Periodicidad	Cada 3 meses
Propósito	Permite conocer la ocurrencia de eventos adversos y estudiar los factores asociados con la misma
Definición operacional	**Numerador**: número de casos nuevos de eventos adversos en periodo X. **Denominador**: **Número de órganos trasplantados**: Corresponde al número de órganos que se trasplantaron.
Coeficiente de multiplicación	1000 o 10000
Fuente de información	Numerador: Reportes de biovigilancia Denominador: Reportes de trasplantes realizados por las IPS.
Interpretación	Corresponde a la velocidad de ocurrencia de los eventos adversos asociados al procedimiento de donación y trasplante. Se debe realizar los análisis desagregados sobre todo de clasificación final para reconocer patrones que hablen del desempeño y riesgos de la donación y el trasplante en la referencia geográfica a la que se refiera.
Nivel de desagregación	Se debería calcular por región, por periodo de tiempo definido, por edad, sexo, tipo de tejido, institución de salud, médico, tipo de evento o incidente, gravedad etc. Dependerá del número de casos reportados.
Nivel	Nacional, regional, local

Nombre del indicador	Proporción de eventos adversos o incidentes
Tipo de indicador	Resultados
Definición	Proporción de eventos adversos o incidentes del total de eventos o incidentes reportados
Periodicidad	Cada 3 meses
Propósito	Permite conocer la distribución de eventos adversos/incidentes por diferentes categorías de análisis
Definición operacional	Numerador: Número de eventos adversos/incidentes por categoría de análisis Denominador: Total de eventos adversos/incidentes
Coeficiente de multiplicación	100
Fuente de información	Reportes de eventos adversos/incidentes
Interpretación	Permitirá observar la distribución de los eventos por categorías relevantes de análisis e intentará evaluar patrones que sugieran hipótesis de asociación entre los eventos adversos y los componentes anatómicos.
Nivel de desagregación	Edad del receptor, tipo de institución que reporta, tipo de componente, edad del donante, ubicación geográfica, tipo de evento adverso o de incidente grave, severidad del evento, impacto del evento, clasificación causal.
Nivel	Nacional, regional, local

Nombre del indicador	Oportunidad del reporte
Tipo de indicador	Proceso-Calidad de la vigilancia
Definición	Tiempo entre el reporte del evento y la fecha de inicio de síntomas o de ocurrencia del incidente
Periodicidad	Cada 3 meses
Propósito	Permite evaluar la oportunidad
Definición operacional	Media de la diferencia entre la fecha de reporte – fecha de inicio de síntomas o de ocurrencia del incidente
Coeficiente de multiplicación	Ninguno
Fuente de información	Reportes de eventos adversos/incidentes
Interpretación	Permitirá evaluar la latencia de reporte del evento/incidente desde su inicio. Hay múltiples periodos involucrados en este indicador o demoras posibles que no se podrían cuantificar.
Nivel de desagregación	Variables sociodemográficas, geográficas, de características del evento, del donante y del receptor.
Nivel	Nacional, regional, local

Nombre del indicador	Porcentaje de reportes en las primeras 72 horas
Tipo de indicador	Proceso-Calidad de la vigilancia
Definición	Proporción de eventos/incidentes graves que fueron reportados en las primeras 72 horas posteriores al inicio de los síntomas o de ocurrencia del incidente.
Periodicidad	Cada 3 meses
Propósito	Permite evaluar la oportunidad
Definición operacional	Numerador: Número de reportes realizados en las primeras 72 horas posteriores a la identificación del evento Denominador: Número total de eventos adversos/ incidentes reportados
Coeficiente de multiplicación	100
Fuente de información	Reportes de eventos adversos/incidentes
Interpretación	Permitirá evaluar la magnitud del reporte tardío entre los casos reportados.
Nivel de desagregación	Variables sociodemográficas, geográficas, de características del evento, del donante y del receptor.
Nivel	Nacional, regional, local

Nombre del indicador	Porcentaje de reportes con las variables clave completas
Tipo de indicador	Proceso-Calidad de la vigilancia
Definición	Proporción de reportes que después de revisados tienen todas las variables clave completamente diligenciadas.
Periodicidad	3 meses
Propósito	Permite medir un componente de la calidad de los reportes de biovigilancia
Definición operacional	**Numerador**: Número de reportes con todas las variables claves completamente diligenciadas. **Denominador**: Número total de reportes
Coeficiente de multiplicación	100
Fuente de información	Reportes de eventos adversos/incidentes de biovigilancia.
Interpretación	Corresponde al porcentaje de reportes con datos completos.
Nivel de desagregación	Nacional, regional, institucional.
Nivel	

15. BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization. WHO Guiding principles on human cell, tissue and organ transplantation. Geneva: World Health Organization; 2010.
2. Presidencia de la República. Decreto 2493. Bogotá, Colombia; 2004.
3. Ministerio de Protección Social. Resolución 2640. Bogota, Colombia; 2005.
4. Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia. Lineamientos para la implementación de la Política de Seguridad del Paciente. [Internet]. Bogotá D.C., Colombia; 2008. Available from: https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/CA/LINEAMIENTOS_IMPLEMENTACION_POLITICA_SEGURIDAD_DEL_PACIENTE.pdf.
5. Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia. Decreto 2774 de 2012. [Internet]. Bogotá D.C., Colombia; 2012. Available from: https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DIJ/Decreto-2774-de-2012.PDF
6. Congreso de la Republica. Ley 1805 de 2016. Diario Oficial 4 de agosto de 2016.
7. Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia. Decreto 780 de 2016 [Internet]. Bogotá D.C., Colombia; 2016. Available from: https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/Decreto 0780 de 2016.pdf
8. Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia. Resolución 3100 de 2019 [Internet]. Bogotá D.C., Colombia; 2019. Available from: https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/Resolución No. 3100 de 2019.pdf
9. COLIMON. Kahl-Martín. Fundamentos de Epidemiología. Ediciones Díaz de Santos. S.A. 1990. 2a. Edición Medellín.
10. ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD. Módulos de principios de epidemiología para el control de enfermedades. segunda edición. Washington D.C.
11. BLANCO, Jorge H, MAYA, José M. Fundamentos de Salud Pública. Primera edición, Tomos I y II, Fondo Editorial CIB, Medellín, Colombia, 2006.
12. Italian National Transplant Centre. The NOTIFY Booklet. Vigilance and Surveillance of Medical Products of Human Origin [Internet]. Bologna, Italy: World Health Organization; 2014. Available from: http://www.notifylibrary.org/content/notify-booklet
13. Martinière K, Lucas S, Zorzi P. [Events and adverse reactions in biovigilance: Descriptive analysis of French national data following a four-year practical experience]. Transfus Clin Biol [Internet]. 2008 Sep [cited 2014 May 14];15(4):179–89. Available from:

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18538607

14. European Commission. Organ Vigilance. In: Report on the use of the European Registry of Registries EFRETOS [Internet]. Leiden, The Netherlands: European Comission; 2011. Available from: http://www.efretos.org/
15. Strong DM, AuBuchon J, Whitaker B, Kuehnert MJ. Biovigilance initiatives. ISBT Sci Ser [Internet]. 2008;3(1):77–84. Available from: http://dx.doi.org/10.1111/j.1751-2824.2008.00168.x
16. European Commission. SOHO V&S Guidance for Competent Authorities: Communication and Investigation of Serious Adverse Events and Reaction associated with Human Tissues and Cells. 2013.
17. World Health Organization - WHO. Causality assessment of and adverse event following immunization (AEFI): user manual for the revised WHO classification (Second edition). [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2018 [cited 2018 Dec 13]. Available from: http://apps.who.int/bookorders.
18. Goldman SA. Causality Assessment in Premarketing Drug Clinical Trials: Regulatory Evolution in the USA and Ongoing Concerns. Drug Saf [Internet]. 2016;39(10):895–901. Available from: http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L611534491