

Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya

Vol. 19, núm. 2 • marzo - abril 2021



Butlletí de
Farmacovigilància
de Catalunya

- Seguridad de las vacunas contra la COVID-19
- Comunicaciones sobre riesgos en medicamentos notificadas por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)

Seguridad de las vacunas contra la COVID-19 ■

Desde que el 27 de diciembre de 2020 se vacunó la primera persona en Cataluña con la primera dosis de la vacuna contra la COVID-19 de Pfizer/BioNTech,¹ la seguridad de esta vacuna y del resto que se han ido autorizando ha estado rodeada de una enorme expectación.

El desarrollo acelerado y la autorización rápida y condicional de las diferentes vacunas disponibles para inmunizar a la población contra la COVID-19, aunque cumplan los requisitos estrictos de calidad, eficacia y seguridad, han generado incertidumbres sobre sus potenciales efectos indeseados, hecho por lo que la necesidad de la farmacovigilancia se ha hecho todavía más patente. Además, la necesaria estrategia de vacunación masiva de la población hacía indispensable una vigilancia continua de la seguridad, con el fin de identificar los potenciales problemas lo más rápidamente posible.

Ante esta situación, el Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano (SEFV-H), encargado de la evaluación permanente de los riesgos asociados a los medicamentos comercializados e integrado por los centros de farmacovigilancia y coordinado por la Agencia Española de Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS), puso en marcha un plan específico de farmacovigilancia para estas vacunas.²

Uno de los pilares fundamentales de este Plan es el análisis de los casos de acontecimientos adversos después de la vacunación notificados al Programa de Tarjeta Amarilla. Dado que el objetivo del Plan es identificar nuevos problemas de seguridad, es prioritaria la notificación y el análisis de los casos graves, de efectos adversos desconocidos y, como particularidad, de determinadas patologías de especial interés –conocidas por sus siglas en inglés AESI (*adverse events of special interest*)– que ocurran después de la vacunación (tabla 1).³

Paralelamente a la notificación espontánea, se han puesto en marcha estudios observacionales como, por ejemplo, los enmarcados en el Proyecto ACCESS,⁴ que buscan determinar las incidencias de AESI a partir del seguimiento de varias cohortes en bases de datos sanitarias de siete países europeos.

Tabla 1. Patologías de especial interés en la vigilancia de las vacunas contra la COVID-19.³

Ageusia	Enfermedad arterial coronaria
Alteraciones de la coagulación	Meningoencefalitis
Anafilaxis	Microangiopatía
Anosmia	Mielitis transversa
Arritmia	Miocarditis
Artritis séptica aguda	Muerte por cualquier causa
Cardiomiopatía por estrés	Muerte súbita
Convulsión generalizada	Narcolepsia
COVID-19 (después de la inmunización)	Parálisis facial de Bell
Daño hepático o renal agudo	Síndrome de distrés respiratorio agudo
Encefalomielitis aguda diseminada	Síndrome de Guillain-Barré
Eritema multiforme	Trombocitopenia idiopática
Fallo cardíaco	Tromboembolias
Hemorragias	Vasculitis cutánea

Los datos recogidos en el Centro de Farmacovigilancia de Cataluña (CFVCAT) se centralizan en la base de datos estatal Farmacovigilancia Española Datos de Reacciones Adversas (FEDRA). La AEMPS comparte esta información con el resto de agencias europeas y con la Organización Mundial de la Salud (OMS). El análisis de esta información permite identificar posibles nuevas reacciones adversas (señales) que, cuando se consideran relevantes, son evaluadas en profundidad por los expertos del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) de la Agencia Europea del Medicamento (EMA), la cual hace recomendaciones sobre las acciones a emprender ante un nuevo problema de seguridad, cuando este se confirma.

Desde el inicio de la campaña de vacunación se han detectado nuevos efectos adversos que, en algunos casos, han obligado a modificar la estrategia o el ritmo de vacunación de la población.⁵ El ejemplo más destacado ha sido el de los acontecimientos tromboembólicos graves y extremadamente raros después de la vacunación con Vaxzevria® (AstraZeneca),⁶ pero que han tenido una cobertura mediática espectacular y han generado mucha alarma. Los primeros casos notificados, rápidamente tuvieron resonancia y la evaluación de la señal, que en otras condiciones se lleva a cabo fuera del foco mediático, se hizo excepcionalmente expuesta a la población a través de los medios de comunicación. Las condiciones de incertidumbre en que se iniciaron estas evaluaciones determinaron la aparición de informaciones poco claras o contradictorias y situaciones de confusión, agravadas por decisiones heterogéneas tomadas por las autoridades sanitarias de varios países en cuanto a restricciones de la administración de la vacuna con el fin de prevenir este riesgo. Aunque los datos disponibles en todo momento han mostrado que la relación entre el beneficio y el riesgo es favorable con esta vacuna, y que está avalada por las agencias reguladoras, las diferentes decisiones de los países en cuanto a estrategia de vacunación, con los mismos datos, ponen de manifiesto que estas no se han tomado sólo atendiendo a criterios científicos.

Con el fin de evitar informaciones poco claras o contradictorias que puedan perjudicar la campaña de inmunización y provocar un escepticismo infundado sobre los beneficios de vacunarse, la AEMPS ha desarrollado planes de comunicación específicos sobre los beneficios y los riesgos de las vacunas. Además de las notas informativas que habitualmente se publican cuando hay alguna alerta de seguridad, se han habilitado nuevos espacios web con información actualizada sobre la seguridad de las vacunas.⁷

■ Informes periódicos de farmacovigilancia sobre las vacunas contra la COVID-19

La AEMPS, en colaboración con la Dirección General de Salud Pública y los centros de farmacovigilancia, difunde periódicamente información pública sobre los acontecimientos adversos notificados después de

la vacunación contra la COVID-19. En estos informes se pueden consultar, además de los casos notificados, todas las novedades relacionadas con la farmacovigilancia de las vacunas. En estos momentos ya se han publicado cinco informes el último es del pasado 11 de mayo.⁸

Incorporan un apartado específico sobre aspectos de seguridad de cada vacuna, donde se informa sobre el estado de las decisiones que se van tomando por cada problema detectado. Para cada vacuna, se presenta una tabla de los 10 acontecimientos más notificados y un enlace a información interactiva más detallada sobre las sospechas de reacciones adversas notificadas (tipo de notificador, edad y sexo de las personas afectadas, evolución temporal de las notificaciones y los órganos y sistemas implicados en las notificaciones).

El informe acaba con una recopilación de respuestas a las preguntas que han ido surgiendo en relación con la seguridad de las vacunas.

■ Interpretación de los datos

Hay que tener presente que la información obtenida a partir de la notificación tiene limitaciones. Las notificaciones proporcionan información sobre acontecimientos adversos que se han producido con proximidad temporal con la administración de la vacuna. Esta coincidencia temporal no se puede interpretar, por ella misma, como sinónimo de causalidad.

Es necesario tener en cuenta que, visto el gran volumen de personas vacunadas en poco tiempo, no tiene que extrañar que puedan aparecer signos o síntomas que, lejos de tener una relación de causalidad con la vacuna, se producen después de la vacunación, "por casualidad", a causa de otros factores que concurren en aquel momento (edad, sexo, patologías concomitantes, otros medicamentos, ansiedad, miedo a las consecuencias o a los errores en la administración). Por este motivo, además del análisis individual de los casos, para las patologías de especial interés se estudia si el número de casos notificados supera los esperados en la población general, con modelos que tienen en cuenta diferentes grados de infranotificación.

La acumulación de evidencias de cierta relación de causalidad entre la administración de una vacuna y un efecto adverso permite generar una señal de farmacovigilancia, es decir, una sospecha fundamentada de una nueva reacción adversa que se tendrá que confirmar y de la cual se tendrá que cuantificar el riesgo con evaluaciones y estudios epidemiológicos específicos. La notificación espontánea no permite calcular incidencias de aparición de efectos adversos porque no se puede conocer la frecuencia real de aparición de una determinada reacción adversa. Por el mismo motivo, tampoco es válido hacer comparaciones entre vacunas a partir de lo que se ha notificado. Es un hecho conocido que la notificación de un determinado problema puede estar influido por fenómenos ajenos a la propia relación de causalidad, como la moda o la presión mediática.

■ Señales en estudio y nuevos riesgos identificados

La EMA también publica en su web informes con las novedades relacionadas con la seguridad de las vacunas autorizadas en la Unión Europea (UE), fruto de la actividad de farmacovigilancia de los países miembros.⁹⁻¹² Estos informes contienen información sobre señales de nuevos riesgos en evaluación por el PRAC y sobre efectos adversos confirmados (tabla 2), que son incorporados a las fichas técnicas y los prospectos.¹³

Tabla 2. Nuevas reacciones adversas identificadas.

Efecto adverso	Frecuencia de aparición
Comirnaty® (BioNTech/Pfizer)	
Diarrea	Muy frecuente (1/10)
Vómitos	Frecuente (1/100)
Erupción cutánea y prurito	Frecuente (1/100)
Urticaria	Poco frecuente (1/1.000)
Angioedema	Poco frecuente (1/1.000)
Anafilaxis	Sin determinar en la UE
Vaxzevria® (AstraZeneca)	
Anafilaxis y otras reacciones graves de hipersensibilidad	Sin determinar en la UE
Trombosis con trombocitopenia	Muy raro (< 1/10.000)
Trombocitopenia	Frecuente (1/100)
COVID-19 vaccine Moderna®	
Anafilaxis y otras reacciones graves de hipersensibilidad	Sin determinar
COVID-19 vaccine Janssen®	
Trombosis con trombocitopenia	Muy raro (< 1/10.000)

■ Notificaciones en Cataluña

En el caso concreto de las vacunas contra la COVID-19, la participación de los profesionales sanitarios y la ciudadanía en la notificación de acontecimientos adversos ha sido espectacular. Eso ha hecho que, en los primeros meses de 2021, el volumen de casos notificados al CFVCA se haya incrementado en un 400% en comparación con lo que se acostumbraba a recibir en todo un año.

Desde el inicio de la campaña de vacunación y hasta el 25 de abril de 2021, en el CFVCA se han recibido 7.561 notificaciones de acontecimientos adversos después de la vacunación contra la COVID-19; de estas, 4.702 a través del registro del Programa de Vacunaciones de la Agencia de Salud Pública de Cataluña (ASPCAT) y 2.836 dirigidas directamente al CFVCA.

El 25 de abril, con un total de 2.351.006 dosis administradas –de las cuales 633.412 son segundas dosis–, la

tasa de acontecimientos adversos notificados se sitúa en 3,2 por cada 1.000 dosis administradas. El 69% de las dosis administradas fueron de Comirnaty® (BioNTech/Pfizer), el 25,8% de Vaxzevria® (COVID-19 Vaccine AstraZeneca®) y el 5,2% de COVID-19 Vaccine Moderna®.

Durante este mismo periodo, 1.286 casos han sido evaluados e incorporados a la base de datos FEDRA, y forman parte del total de 17.297 casos que se presentan en el 5º informe de farmacovigilancia sobre vacunas COVID-19.⁸ El 79,8% de los casos han sido notificados por profesionales sanitarios y el 20,2% por la ciudadanía. En 12 casos se desconoce cuál ha sido la vacuna COVID-19 administrada. En la tabla 3 se describen las principales características de los casos para cada una de las vacunas.

Casos de acontecimientos tromboticos y embolicos después de la vacunación contra la COVID-19

Se han evaluado 43 casos de acontecimientos adversos tromboembolicos: 23 después de la vacunación con Comirnaty®, 18 con Vaxzevria® y 2 con COVID-19 Vaccine Moderna®.

Con Vaxzevria® destacan: 2 casos de trombosis de senos venosos cerebrales (uno de ellos con trombocitopenia), 1 caso de trombosis arterial cerebral y 2 casos de trombosis en localizaciones inusuales, ambos con trombocitopenia.

Con Comirnaty® destaca: 1 caso de trombosis de senos venosos cerebrales, sin trombocitopenia, con transformación hemorrágica y desenlace mortal. También 1 caso de trombosis de la vena porta.

■ Conclusión

Los beneficios de las vacunas contra la COVID-19 superan ampliamente sus riesgos. La notificación de acontecimientos adversos graves, desconocidos y de especial interés (AESI) después de la vacunación es clave para identificar señales de nuevos riesgos. El análisis de las notificaciones recibidas ha permitido identificar nuevos efectos adversos que han sido incorporados a las fichas técnicas y prospectos, entre ellos la trombosis con trombocitopenia con Vaxzevria®.

Les agradecemos su colaboración con el [Programa de Tarjeta AmarillaGrog](#) y les animamos a mantener la vigilancia.

Tabla 3. Características de los casos de acontecimientos adversos con vacunas contra la COVID-19

	Comirnaty®	Vaxzevria®	Covid-19 Vaccine Moderna®
Casos (n)	840	391	43
Mujeres (n, %)	693 (82,5%)	301 (77%)	32 (74,4%)
Edad media (años) (mínimo - máximo)	47,5 (19-99)	40,3 (19-65)	45,2 (19-80)
Graves (n, %)	226 (27%)	225 (57,5%)	26 (60,5%)
Acontecimientos adversos (n)	2.135	1.276	115
Más frecuentes notificados (%)			
Generales (fiebre) y área de administración	40,4%	30,3%	34,8%
Neurológicos (cefalea)	17,4%	24,2%	14,8%
Gastrointestinales (náuseas, vómitos)	11,5%	11,8%	11,8%
Musculoesqueléticos (mialgias y artralgias)	11%	10,3%	6%

Referencias bibliográficas

1. Agència de Salut Pública de Catalunya (ASPCAT). La primera persona vacunada contra la COVID-19 a Catalunya, Josefa Pérez, rep la segona dosi. Barcelona: Generalitat de Catalunya. Departament de Salut, 2021. Disponible a: <https://salutpublica.gencat.cat/ca/detalls/Article/La-primer-persona-vacunada-contra-la-Covid-19-a-Catalunya-Josefa-Perez-rep-la-segona-dosi>
2. AEMPS. Vigilancia de la Seguridad de las vacunas frente a la COVID-19. Madrid: Gobierno de España. Ministerio de Sanitat, 2021. Disponible a: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/vacunas/docs/vigilancia_seguridad_vacunas_COVID-19.pdf?x74586
3. The Brighton Collaboration. Priority list of adverse events of special interest: COVID-19. Georgia: The Task Force for Global Health, 2021. Disponible a: <https://brightoncollaboration.us/priority-list-aesi-covid/>
4. Vaccine monitoring Collaboration for Europe (VAC4EU). ACCESS vACCine covid-19 monitoring readinESS. Disponible a: <https://vac4eu.org/covid-19-vaccine-monitoring/>
5. AEMPS. Nota Informativa. El Ministerio de Sanidad suspende a partir de mañana y durante las dos próximas semanas la vacunación con la vacuna frente a la COVID-19 de AstraZeneca. Madrid: Gobierno de España. Ministerio de Sanitat, 2021. Disponible a: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2021/docs/NI_MUH_FV-02-2021-AZ-Suspension.pdf?x74586
6. AEMPS. Nota Informativa. Vaxzevria (vacuna frente a la COVID-19 de AstraZeneca): actualización sobre el riesgo de trombosis. Madrid: Gobierno de España. Ministerio de Sanitat, 2021. Disponible a: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2021/docs/NI_MUH_FV-04-2021-AZ-actualizacion.pdf?x74586
7. AEMPS. Farmacovigilancia de vacunas contra la COVID-19. Madrid: Gobierno de España. Ministerio de Sanitat, 2021. Disponible a: <https://www.aemps.gob.es/la-aemps/ultima-informacion-de-la-aemps-acerca-del-covid%e2%80%9119/vacunas-contra-la-covid%e2%80%9119/farmacovigilancia-de-vacunas/>
8. AEMPS. 5º Informe de Farmacovigilancia sobre Vacunas COVID-19. Madrid: Gobierno de España. Ministerio de Sanitat, 2021. Disponible a: <https://www.aemps.gob.es/informa/boletines-aemps/boletin-fv/2021-boletin-fv/50-informe-de-farmacovigilancia-sobre-vacunas-covid-19/>
9. EMA. COVID-19 vaccine safety update for Comirnaty. Amsterdam: European Union. EMA, 2021. Disponible a: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/comirnaty#safety-updates-section>
10. EMA. COVID-19 vaccine safety update for Vaxzevria. Amsterdam: European Union. EMA, 2021. Disponible a: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca#safety-updates-section>
11. EMA. COVID-19 vaccine safety update for COVID-19 Vaccine Moderna. Amsterdam: European Union. EMA, 2021. Disponible a: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/covid-19-vaccine-moderna#safety-updates-section>
12. EMA. COVID-19 vaccine safety update for COVID-19 Vaccine Janssen. Amsterdam: European Union. EMA, 2021. Disponible a: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/covid-19-vaccine-janssen#safety-updates-section>
13. AEMPS. Centro de información online de Medicamentos (CIMA). Madrid: Gobierno de España. Ministerio de Sanitat. Disponible a: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>

Comunicaciones sobre riesgos en medicamentos notificadas por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ■

Textos completos de estas comunicaciones

Nota informativa (fecha y enlace)	Riesgos	Recomendaciones
<p>Levantamiento de la suspensión de comercialización del medicamento Esmya® (acetato de ulipristal 5 mg), con restricciones en sus indicaciones a causa del riesgo de daño hepático grave.</p> <p>12 de abril de 2021</p> <p>Alerta de seguridad con referencia 2021031</p>	<p>En marzo de 2020, vista la aparición de casos graves de lesión hepática a pesar del establecimiento de medidas de control, se decidió la suspensión cautelar de la comercialización en la Unión Europea.</p> <p>Después de la revisión por parte del PRAC de la EMA, la conclusión sobre el balance beneficio-riesgo del acetato de ulipristal resulta favorable exclusivamente en el tratamiento intermitente de los síntomas moderados a graves de los miomas uterinos, en mujeres que no han alcanzado la menopausia, cuando la embolización y/o la cirugía no son adecuadas o han fracasado.</p>	<p>No se tiene que utilizar en el tratamiento prequirúrgico de los miomas uterinos porque hay alternativas de tratamiento y no es determinante para el éxito de la cirugía.</p> <p>Hay que vigilar la función hepática antes de iniciar cada periodo de tratamiento, durante el tratamiento y 2-4 semanas después de finalizarlo.</p> <p>No se tiene que iniciar tratamiento con acetato de ulipristal si las transaminasas están elevadas 2 veces el límite superior de la normalidad y hay que interrumpirlo si se elevan más de 3 veces.</p> <p>Hay que informar a las pacientes sobre el riesgo de daño hepático; y advertirlas que, si se presentan los signos y síntomas sugestivos (dolor abdominal, náuseas, vómitos, astenia, anorexia, ictericia, coluria y/o acolia), deben interrumpir inmediatamente el tratamiento y contactar con su médico.</p>

© 2007. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut.

Directora Maria Sardà

Comité editorial Mercè Armelles, Montserrat Bosch, Josep Maria Castel, Glòria Cereza, Laura Diego, Núria Garcia, Anna Jambrina, Maria Perelló, Manel Rabanal, Laia Robert

Conflicto de interés. Los miembros del comité editorial declaran no tener ningún conflicto de interés que pueda influir en las valoraciones objetivas y científicas del contenido de este boletín.

Suscripciones y bajas: en la dirección de correo electrónico farmacovigilancia@gencat.cat

ISSN 2462-5442 - Depósito Legal B-6420-2003

Para la reproducción total o parcial de esta publicación, se ha de realizar la sol·licitut a la Secretaria Tècnica, Servei de Planificació Farmacèutica, Travessera de les Corts, 131-159, 08028 Barcelona o bien a la dirección de correo electrónico farmacovigilancia@gencat.cat