

Nuevas reacciones adversas de las vacunas frente a la COVID-19

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios ha publicado en su 4º informe periódico sobre los datos de seguridad de las vacunas frente a la COVID-19 que los sistemas

de farmacovigilancia nacionales y europeo han identificado, y se han tomado decisiones reguladoras para continuar con la vacunación frente a la pandemia de manera segura.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha publicado en un nuevo informe periódico los datos reunidos en los sistemas de farmacovigilancia nacionales, con las conclusiones y medidas tomadas al respecto con cada una de las vacunas.

COMIRNATY® (PFIZER-BIONTECH)

El Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia de la EMA (PRAC, por sus siglas en inglés) evaluó el pasado 25 de marzo el 3º informe mensual de seguridad de Comirnaty®, concluyendo que el balance beneficio-riesgo de esta vacuna no se ve modificado, y sigue siendo favorable. Desde su autorización el 22 de diciembre de 2020 hasta el 25 de marzo de 2021, en el Espacio Económico Europeo (EEE, formado por la UE de 27 países, más Noruega, Islandia y Liechtenstein) se han administrado más de 45 millones de dosis de esta vacuna.

Los comentarios generales sobre el tipo y frecuencia de las reacciones adversas notificadas se pueden consultar en este 4º Informe. Los siguientes aspectos se revisaron de forma más específica:

Inflamación extensa en el brazo donde se inyecta la vacuna

Se han identificado casos de inflamación extensa en la extremidad en la que se administró la vacuna, habitualmente el brazo, como una nueva reacción adversa que puede aparecer tras la administración de Comirnaty®. Aunque esta inflamación puede parecerle severa a la persona que se ha vacunado, habitualmente desaparece por sí sola un par de días después de la vacunación. La frecuencia con la que ocurre aún se desconoce; la ficha técnica y el prospecto de esta vacuna se actualizarán con esta información.

Inflamación localizada en personas que han recibido previamente inyecciones de rellenos dérmicos en la cara

Se encuentra en evaluación este asunto tras la notificación de algunos acontecimientos adversos de inflamación localizada después de la vacunación con Comirnaty® en personas que habían recibido previamente inyecciones de relleno en la cara (sustancias de tipo gel blando, como el ácido hialurónico, que se inyectan debajo de la piel). Esta inflamación se produce en el mismo lugar de la inyección de relleno recibida previamente, con escozor, inflamación de la cara y picor. En caso de confirmarse

su relación con la vacuna, se actualizará la ficha técnica y prospecto.

Diarrea y vómitos

La frecuencia de estas reacciones adversas, ya identificadas previamente (ver 3er Informe de Farmacovigilancia sobre vacunas frente COVID-19), se ha establecido como muy frecuente para la diarrea (> 1 de cada 10 personas vacunadas) y frecuente para los vómitos (> 1 de cada 100 personas vacunadas). Esta información se incluirá en la ficha técnica y el prospecto de Comirnaty®.

Trombocitopenia inmune

Se está evaluando esta potencial reacción adversa para todas las vacunas frente la COVID-19 utilizadas en la UE. La trombocitopenia inmune consiste en un número bajo de plaquetas en la sangre que puede producir hematomas y sangrados.

Hasta el momento de publicación del informe (últimos días de marzo de 2021), la revisión no confirma una relación causal con esta vacuna. En algunos de los casos, el tiempo transcurrido entre la vacunación y los síntomas mencionados no era consistente con la posibilidad de una reacción inmunológica a la vacuna. Se continuará con la revisión en los informes mensuales.

COVID-19 VACCINE MODERNA®

El 25 de marzo, el PRAC evaluó el segundo informe mensual de seguridad de la vacuna de la compañía Moderna, concluyendo que el balance beneficio-riesgo de esta vacuna no se ve modificado. Desde su autorización el 8 de enero de 2021 hasta el 25 de marzo de 2021, en el EEE se han administrado más de 3 millones de dosis. Los comentarios generales sobre el tipo y frecuencia de las reacciones adversas notificadas se pueden consultar en este 4º Informe.

Trombocitopenia inmune

Para todas las vacunas frente a COVID-19 utilizadas en la UE está en marcha una evaluación específica sobre trombocitopenia inmune. En este momento, no se ha establecido que pueda existir una relación causal con la vacuna, y seguirá siendo objeto de revisión en los próximos informes mensuales.

VAXZEVRIA® (ANTES COVID-19 VACCINE ASTRAZENECA)

El PRAC, en sus reuniones del 8 al 11 de marzo, del 18 y del 25 de marzo, evaluó la nueva información de seguridad que se ha ido conociendo de esta vacuna, así como el primer informe mensual de seguridad, concluyendo que su balance beneficio-riesgo no se ve modificado, y sigue siendo favorable. Desde su autorización el 1 de febrero de 2021 hasta el 25 de marzo de 2021, en el EEE se han administrado más de 10 millones de dosis de esta vacuna. En la evaluación se revisaron los siguientes aspectos de forma más específica:

Acontecimientos trombóticos

Como continuación de la nota de seguridad [MUH (FV), 03/2021] del pasado 18 de marzo, la AEMPS ha informado recientemente sobre las conclusiones de la reunión del PRAC de la EMA celebrada el 7 de abril de 2021 en la que se ha continuado evaluando el posible

riesgo de acontecimientos trombóticos después de la administración de la vacuna Vaxzevria®. Se han evaluado todos los datos disponibles sobre acontecimientos trombóticos acompañados de trombocitopenia, que se han notificado tras la administración de esta vacuna. Las conclusiones fundamentales del PRAC han sido las siguientes:

- Después de la administración de Vaxzevria® pueden aparecer, muy raramente, trombosis en combinación con trombopenia, como trombosis de senos venosos cerebrales (TSVC), en abdomen (trombosis de venas esplácnicas) y trombosis arterial.
- Los casos identificados se han presentado mayoritariamente en mujeres de menos de 60 años en las 2 semanas posteriores a la administración de la primera dosis de la vacuna, dado que la experiencia con la segunda dosis todavía es muy escasa.
- En el Espacio Económico Europeo (EEE) y Reino Unido, se han identificado hasta el 22 de marzo, 62 casos de TSVC y 24 de trombosis de venas esplácnicas, de los cuales 18 fallecieron. Hasta esa fecha, 25 millones de personas habían recibido esta vacuna.
- Un posible mecanismo que podría explicar estas reacciones adversas sería de tipo inmunológico, similar al conocido para la trombocitopenia inducida por heparina (HIT, por sus siglas en inglés).
- Por el momento no se han identificado factores de riesgo específicos para su aparición.
- Se han requerido nuevos estudios y se continuará analizando este riesgo.

Como se puede constatar, estos eventos adversos son similares a los identificados con la vacuna frente a COVID-19 de Janssen. Diversos grupos de investigadores (Greinacher *et al.*, 2021; Schultz *et al.*, 2021; Scully *et al.*, 2021) han reunido estos casos notificados en relación con Vaxzevria®, que se han bautizado como Trombocitopenia

Trombótica Inmune Inducida por la Vacuna (VIITT, por sus siglas en inglés, Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia). Recientemente, en un editorial del *New England Journal of Medicine* (Cines *et al.*, 2021) se valoró el conjunto de estos 39 casos de VIITT, junto con otros casos similares asociados a la vacuna de Janssen (6 casos), también de Comirnaty® (35 casos), y con la vacuna frente a COVID-19 de Moderna (4 casos). Estos números son proporcionales al número de millones de dosis administradas. Entre las propuestas o interrogantes planteados por los autores del editorial se pueden destacar las siguientes:

“Estas nuevas observaciones también plantean importantes cuestiones científicas con implicaciones clínicas. ¿Qué componente o componentes de la vacuna (secuencia del vector adenoviral, proteína de pico o Su otro componente) provocan una respuesta nueva (o de recuperación) a una proteína huésped aparentemente no relacionada, el factor 4 plaquetario (PF4)? ¿Por qué la complicación parece ser más frecuente después de la exposición a un vector adenoviral en particular? ¿Cuál es el riesgo después de la revacunación? ¿Cómo se comparan los anticuerpos VITT con los anticuerpos relacionados con anti-PF4 que están presentes después de la infección por SARS-CoV-2, que se han descrito en pacientes en los que se sospechaba que tenían trombocitopenia inducida por heparina?”

El tiempo con nuevos datos e investigaciones aportará nuevas explicaciones, cada vez más próximas a lo sucedido. Este conjunto de eventos con ciertas similitudes permitirá anticiparnos a los próximos acontecimientos adversos que se relacionen con las nuevas vacunas, según sean sus tipos o plataformas en las que se han desarrollado.

Anafilaxia y otras reacciones alérgicas

Después de evaluar los datos disponibles, el PRAC ha recomendado realizar una actualización de la ficha técnica y prospecto de esta vacuna con el fin de incluir las reacciones alérgicas de anafilaxia e hipersensibilidad, tales como:

reacciones adversas conocidas, cuya frecuencia de aparición no es posible estimar, actualizándose también la advertencia que ya existía en este sentido. Igual que para otras vacunas frente a la COVID-19 disponibles, se recuerda que es necesario disponer del tratamiento médico adecuado en los puntos de vacunación para el manejo de los eventuales cuadros de anafilaxia que pudieran ocurrir y la recomendación de que las personas vacunadas permanezcan en observación durante al menos 15 minutos después de la vacunación. Las personas que sufran anafilaxia después de la primera dosis de la vacuna no deben recibir la segunda dosis.

Trombocitopenia inmune

De manera similar a lo comentado con las vacunas anteriores frente a la COVID-19 utilizadas en la UE, está en

marcha una evaluación específica sobre trombocitopenia inmune. En este momento, no se ha establecido que pueda existir una relación causal con esta vacuna; seguirá siendo objeto de revisión en informes mensuales posteriores.

COMENTARIO FINAL DEL AUTOR

A modo de opinión o comentario, podríamos resaltar el hecho de que tan abundante información sobre estos acontecimientos adversos relacionados con las vacunas frente a COVID-19 es, en realidad, un efecto colateral de esta intensa pandemia. Nos obliga a responder a tantos interrogantes como nos está exigiendo cada día desde el inicio de 2020 el coronavirus SARS-CoV-2. Es

una carrera sin tregua. Cada día surge nueva información sobre las vacunas y, cuando ya se han administrado en todo el mundo más de 1.215 millones de dosis de vacunas, recibimos información de miles de casos de eventos adversos relacionados. Los sistemas de farmacovigilancia, como el europeo, que representan la experiencia compartida entre los 27 países de la UE en trabajo colaborativo (según la normativa vigente), resultan una salvaguarda de Salud Pública para toda Europa, y para el resto de los países que utilizan esas mismas vacunas. La información evaluada y con conclusiones decididas en cortos periodos de tiempo han resultado un éxito para Europa y para el resto de los países. Podemos celebrar todo esto como un éxito de los sistemas de farmacovigilancia actuales. El tiempo nos los confirmará.

Referencias

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

4º Informe de Farmacovigilancia sobre Vacunas COVID-19. 09 de abril de 2021. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/laAEMPS/docs/informe-farmacovigilancia-abril-2021.pdf?x12095> (consultado a 6 de mayo de 2021).

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

3º Informe de Farmacovigilancia sobre Vacunas COVID-19. 09 de marzo de 2021. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/laAEMPS/docs/informe-farmacovigilancia-marzo-2021.pdf?x12095> (consultado a 6 de mayo de 2021).

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

Vaxzevria (vacuna frente a la COVID-19 de AstraZeneca): actualización sobre el riesgo de trombosis. Conclusiones del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia Europeo (PRAC). Ref. MUH (FV), 04/2021, 07 de abril de 2021. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2021/docs/NI_MUH_FV-04-2021-AZ-actualizacion.pdf?x12095 (consultado a 6 de mayo de 2021).

Cines DB, Bussel JB. SARS-CoV-2 Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia (editorial). *N Engl J Med*. 2021; DOI: 10.1056/NEJMe2106315

Greinacher A, Thiele T, Warkentin TE, Weisser K, Kyrle PA, Eichinger S. Thrombotic thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 vaccination. *N Engl J Med*. 2021; DOI: 10.1056/NEJMoa2104840.

Madurga Sanz M. ¿Problemas con la vacuna de AstraZeneca o éxito de la farmacovigilancia? Correo Farmacéutico. 2021. Disponible en: <https://www.diariomedico.com/farmacia/industria/opinion/problemas-con-la-vacuna-de-astrazeneca-o-exito-de-la-farmacovigilancia.html> (consultado a 6 de mayo de 2021).

Schultz NH, Sørvoll IH, Michelsen AE, Munte LA, Lung-Johansen F, Ahlen T *et al*. Thrombosis and thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. *N Engl J Med*. 2021; DOI: 10.1056/NEJMoa2104882.

Scully M, Singh D, Lown R, Poles A, Solomon T, Levi M *et al*. Pathologic antibodies to platelet factor 4 after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. *N Engl J Med*. 2021; DOI: 10.1056/NEJMoa2105385.

Información importante

El Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano (SEFV-H) se basa en el programa de notificación espontánea de un profesional sanitario (médico, odontólogo, farmacéutico, enfermero, otros) o de un ciudadano, de una sospecha de relación entre un medicamento (incluidos vacunas, sueros, gases medicinales, fórmulas magistrales, plantas medicinales) y un síntoma o signo adverso (reacción adversa, RAM) que manifieste el paciente o familiar (programa de **tarjeta amarilla**). El Real Decreto 577/2013

de Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano (BOE núm. 179, de 27 de julio de 2013) entró en vigor el 28 de julio de 2013. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) coordina el SEFV-H. A su vez se integra en el Sistema Europeo de Farmacovigilancia que desde 1995 coordina la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), y participa desde 1984 en el Programa Internacional de Farmacovigilancia de la OMS, junto con más de 130 países.

¿Qué notificar? Se deben notificar las sospechas de RAM:

Con medicamentos autorizados, incluidas las de aquellos que se hayan utilizado en condiciones diferentes a las autorizadas o con medicamentos extranjeros importados con autorización de la AEMPS.

Principalmente las RAM 'graves' (mortales, o que amenacen la vida, prolonguen o provoquen una hospitalización, causen incapacidad o sean medicamento importantes y las transmisiones de un agente infeccioso a través de un medicamento) o RAM 'inesperadas' de cualquier medicamento

Con medicamentos de 'seguimiento adicional' (durante sus primeros 5 años desde la autorización, identificados con un triángulo negro invertido (▼) a la izquierda del nombre del medicamento en el material informativo, en el prospecto y en la ficha técnica); ver la lista mensual de los medicamentos con "triángulo negro" en la web de la AEMPS: https://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/seguimiento_adicional.htm#lista_europea

Las que sean consecuencia de 'errores de medicación', que ocasionen daño en el paciente,

Las originadas por 'interacciones' con medicamentos, plantas medicinales, incluso alimentos (zumos de pomelo, ahumados, crucíferas, etc).

¿Cómo notificar?

No olvide notificar cualquier **sospecha de RAM** a su Centro Autonómico o Regional de Farmacovigilancia mediante las 'tarjetas amarillas'. Consulte en este directorio su Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente.

MÉTODO electrónico: desde el 15 de enero de 2013 se puede notificar a través del sitio web <https://www.notificaRAM.es/>, y el sistema electrónico hace llegar a su centro correspondiente la notificación de sospecha de RAM. Sirve para profesionales sanitarios y para ciudadanos, en formularios diferentes. La nueva legislación europea de farmacovigilancia establece esta posibilidad para facilitar la notificación de las sospechas de RAM por la población en general.

¿Dónde conseguir tarjetas amarillas?

Consultando a su Centro correspondiente del SEFV-H. Podrá encontrar el directorio de Centros en las primeras páginas del "Catálogo de Medicamentos" y en las páginas de Internet <http://www.portalfarma.com> y http://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/docs/dir_serfv.pdf.

¿Dónde consultar las fichas técnicas y prospectos de los medicamentos?

En la página web de la AEMPS <http://www.aemps.gob.es>, seleccionando "CIMA: Centro de Información on-line de Medicamentos de la AEMPS, Humanos", se pueden consultar por nombre comercial o por sus principios activos. También están disponibles en la base de datos BOT PLUS.

NOTA: la mención de marcas comerciales en el texto solo tiene fines de identificación, y en absoluto se les debe asignar directamente lo descrito en el texto.