

Prevenición covid-19. Acontecementos adversos notificados en Galicia

Índice

1. Introducción
2. Acontecementos adversos que deron orixe a notas informativas
3. Notificacións de acontecementos adversos do ciclo menstrual
4. Notificacións de acontecementos adversos nos nenos e nenas e no embarazo
5. Notificacións de casos mortais
6. Novas reaccións adversas identificadas despois da comercialización
7. Novos medicamentos relacionados coa covid-19

1. Introducción

Os medicamentos que se autorizan e comercializan teñen que presentar unha relación beneficio/risco favorable. Para determinar esta relación realízanse ensaios preclínicos e clínicos nos que se avalía a súa eficacia e seguridade. As características destes estudos fanos insuficientes para detectar determinadas reaccións adversas (raras, crónicas etc.). A duración en tempo limitado, o número reducido de pacientes, o feito de non incluír determinados grupos de pacientes como embarazadas, nenos, anciáns etc. fan, xunto con outro tipo de limitacións, que sexa necesario seguir realizando un seguimento e avaliación durante toda a súa vida.

A EMA autorizou as catro primeiras vacinas fronte á covid-19 pola vía da aprobación acelerada, é dicir, con posterioridade aos resultados das análises intermedias dos ensaios controlados aleatorios de fase III. Polo tanto, é importante ter presente esta situación (a duración do estudo inferior á programada) e notificar calquera acontecemento adverso asociado. Este procedemento de aprobación condicionada prodúcese tamén con outros medicamentos (medicamentos suxeitos a seguimento adicional).

Os estudos postautorización e a notificación espontánea permítenos avaliar a seguridade dos medicamentos comercializados.

Os datos descritos a continuación corresponden á base de datos FEDRA (datos ata o 09/07/2022). No 2021, a taxa de notificación incrementouse respecto do ano anterior un 269,93 % debido á pandemia.

Táboa 1: Datos de vacinación e notificacións de acontecementos adversos en Galicia

| Datos descritivos | |
|---|--|
| Número de persoas vacinadas (polo menos 1 dose) | 2.479.196 |
| Dose administrada | 6.700.344 (52,8 % ♀ vs. 47,2 % ♂) |
| Número de notificacións | 2.006 (1.505 ♀ vs. 475 ♂, 26 descoñecidos) |
| Espontáneas | 1.947 |
| Industria | 54 |
| Acontecementos adversos | 5.354 |
| Número de notificacións graves | 27% |
| Número das máis notificadas | Embolia pulmonar (40), síncope (23) e parálise facial (16) |

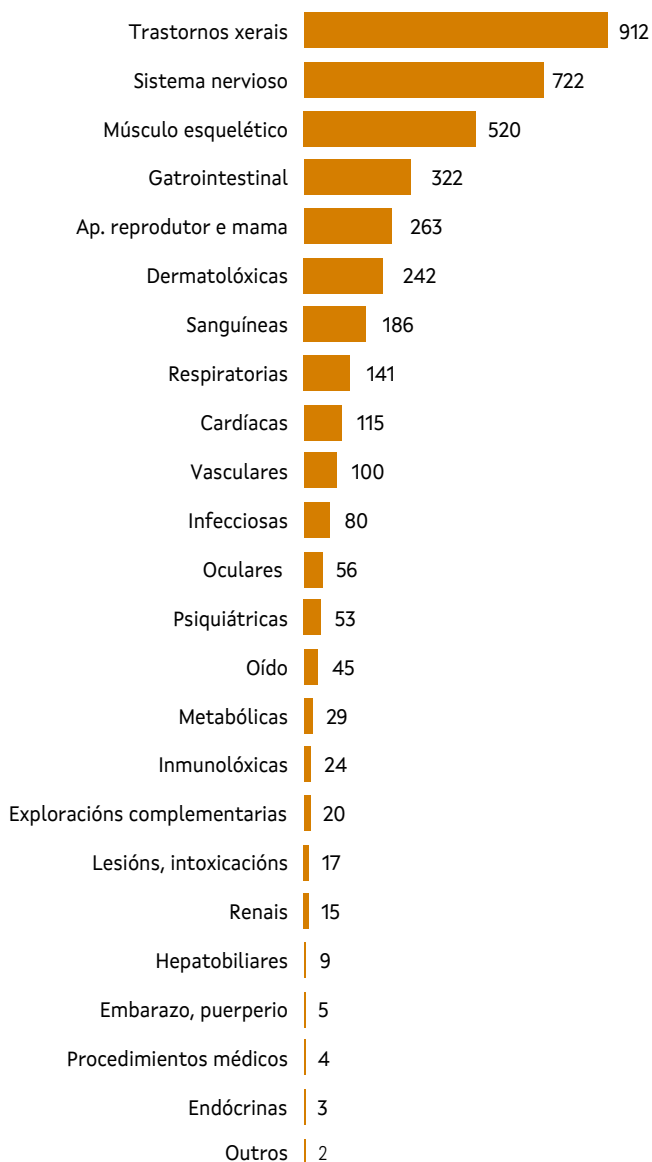
As notificacións por parte dos usuarios son as máis numerosas, cun 45,8 %. Dentro dos profesionais sanitarios, os que máis notifican son medicina (29,2 %), farmacia (14,7 %) e enfermería (8,3 %).

Táboa 2: Número de notificacións no Centro de Farmacovixilancia de Galicia

| Notificacións SEFV-H: 1947 | |
|-------------------------------|-------------------------------|
| Extrahospitalario: 565 | Intrahospitalario: 476 |
| Medicina: 215 | Medicina: 358 |
| Farmacia: 192 | Farmacia: 91 |
| Enfermería: 141 | Enfermería: 21 |

O grupo de idade de entre 30 e 49 anos é o que máis notificacións presenta, co 44,6 % do total. A gráfica 1 recolle o número de notificacións por grupos e sistemas.

Gráfica 1: Número de notificacións por SOC (clasificación por grupos e sistemas, MedDRA). Adaptada datos FEDRA



2. Acontecementos adversos que deron orixe a notas informativas

Os acontecementos adversos defínense como o resultado adverso que ocorre durante ou tras a administración dun fármaco, pero que pode ou non ser atribuído a este. O que se notifica a través de www.notificaram.es son acontecementos adversos ou sospeitas de reaccións adversas.

Durante o ano 2021, a Axencia Española do Medicamento e Produtos Sanitarios informou a través de distintas notas informativas de novas reaccións adversas relacionadas coas vacinas da covid-19. Estas notas informativas móstranse a través dunha ligazón na táboa 5 de novas reaccións adversas identificadas despois da comercialización (ver máis adiante).

A continuación, descríbense brevemente as patoloxías e o número de notificacións en Galicia con relación á devandita información.

→ **Trombocitopenia trombótica inmune inducida pola vacina (VITT).** É unha nova síndrome identificada en persoas que recibiron vacinas contra a covid-19 vectorizada por adenovirus. Estas vacinas parecen estimular os autoanticorpos contra o factor plaquetario 4 (PF4), que activan as plaquetas e provocan trombozes, algo similar á trombocitopenia inducida por heparina espontánea ou autoinmune. A incidencia é moi rara e os factores de risco son descoñecidos. Sospéitase de que se está a producir unha VITT se se presentan síntomas de trombose ou trombocitopenia durante un período de tempo entre 5 e 30 días despois dunha das vacinas implicadas. A trombose venosa cerebral pode ser máis común nas mulleres. A presenza de petequias ou sangrado das mucosas pode indicar trombocitopenia. O rango típico de recuento de plaquetas dos pacientes con VITT definitivo está entre 10.000 e 100.000/ microL, cunha media de recuento de plaquetas de 20.000 a 25.000/ microL.

A trombose describiuse tanto arterial coma venosa. A trombose venosa cerebral (tamén chamada trombose do seo venoso cerebral e trombose do seo dural) pode presentarse como hemorraxia intracerebral. A miúdo, os trombos están presentes en múltiples sitios, con frecuencia en lugares inusuais. Os síntomas da trombose inclúen dor intensa (dor de cabeza, dor de costas, dor abdominal, dor torácica), así como os síntomas típicos da trombose venosa profunda (TVP) ou da embolia pulmonar (EP).

→ **Trombocitopenia inmune (TPI).** Nos ensaios clínicos observáronse casos leves de trombocitopenia, aínda que non se observou TPI. Esta é unha patoloxía distinta da trombocitopenia trombótica inmune inducida pola vacina. A TPI pode cursar cun recuento moi baixo de plaquetas. As persoas con antecedentes de TPI poden presentar un maior risco de redución de plaquetas e dun cadro sintomático. Os síntomas de TPI poden ser a aparición de hemorrxia, petequias ou hematomas.

→ **Síndrome de fuga capilar sistémica.** É un trastorno grave e moi pouco frecuente, caracterizado por un aumento da permeabilidade capilar que permite a fuga de fluídos e proteínas desde o sistema circulatorio ao espazo intersticial e que pode dar lugar a un choque e a un edema masivo. Caracterízase pola aparición de episodios recorrentes de hipotensión severa, edema de extremidades, hipoalbuminemia e hemoconcentración. Contraindícase a administración de Vaxzevria® e da vacina fronte á covid-19 de Janssen® naquelas persoas que teñan antecedentes persoais de síndrome de fuga capilar sistémica. O comezo é rápido e prodúcese dentro dos primeiros días despois da vacinación.

→ **Síndrome de Guillain-Barré (SGB).** É un trastorno do sistema inmunitario moi pouco frecuente que causa inflamación dos nervios periféricos. Pódese manifestar como debilidade muscular, dificultade para a deambulación, dor e formigo nas extremidades, dificultade para falar, mastigar ou tragar, visión dobre ou dificultade para mover os ollos. Nos casos moi severos pode progresar a parálise. O comezo na maioría dos casos ocorre dentro dos 42 días posteriores á vacinación. Os homes de 50 a 64 anos de idade teñen un maior risco de sufrir este trastorno.

→ **Miocardite/pericardite.** A miocardite pode ocorrer por múltiples causas, pero adoita atribuírse a axentes infecciosos que poden lesionar o miocardio a través da invasión directa, da produción de substancias cardiotóxicas ou da inflamación crónica con ou sen infección persistente.

A súa frecuencia é moi rara e pode haber un menor risco de miocardite despois da dose de reforzo (3.ª dose) en comparación coa segunda dose.

Os síntomas poden incluír dor torácica aguda, dificultade para respirar ou palpitacións. A maioría dos casos resolvéronse con hospitalización, tratamento e repouso. O comezo pode variar, aínda que a maioría dos casos ocorreron dentro dos 7 días posteriores á segunda dose. Os factores de risco son: homes <40 anos de idade, especialmente de 12 a 29 anos.

Táboa 3: Número de notificacións de acontecementos adversos relacionados coas notas informativas

| Datos descritivos | |
|--|-----|
| Acontecementos trombóticos | 104 |
| Venosos | 70 |
| Trombose do seo venoso cerebral | 6 |
| Arteriais | 16 |
| Mixtos | 20 |
| Trombocitopenia inmune | 5 |
| Síndrome de fuga capilar sistémica | 0 |
| Síndrome de Guillain-Barré | 9 |
| Miocardite/Pericardite/Miopericardite | 43 |

3. Notificacións de acontecementos adversos do ciclo menstrual

Tras coñecerse dous estudos realizados en Noruega⁶ e nos Estados Unidos⁷, iniciouse unha nova avaliación da posible relación entre os trastornos do ciclo menstrual (cantidade de sangrado e duración do ciclo) e as vacinas Comirnaty® e Spikevax®.

No estudo noruegués, no que participaron arredor de 6.000 mulleres, obsérvase unha alta incidencia de diversos cambios menstruais. No dos Estados Unidos, conclúese que está asociado cun pequeno cambio na duración do ciclo, pero non na duración da menstruación. Indican que quedan preguntas sen contestar. Realizáronse outros estudos en Italia⁸ e no Oriente Medio e o norte de África⁹. En ambos, observáronse irregularidades no ciclo menstrual en máis do 50 % das mulleres e estes resolvéronse nunha alta porcentaxe dentro dos dous meses posteriores á vacina.

En Galicia, recibíronse 236 notificacións, o 10,59 % graves. Os acontecementos adversos notificados con máis frecuencia foron: sangrado menstrual intenso (56), trastorno menstrual (51), menstruación irregular (41) e dismenorrea (39). O 62,7 % corresponde ao período de idade entre os 30 e os 49 anos.

4. Notificacións de acontecementos adversos nos nenos e nenas e no embarazo

4.1. Nenos e nenas

Recibíronse dez notificacións de nenos entre 2 e 11 anos (60 % ♀, 40 % ♂), o 40 % graves. Os acontecementos adversos máis relevantes foron:

- Nos nenos: vasculite e tics.
- Nas nenas: miopericardite, síncope e parálise de Bell.

A miopericardite, síncope e vasculite no momento da notificación estaban en recuperación e o tic e a parálise de Bell en estado de non recuperación.

4.2. Embarazo

Notificáronse dous casos por exposición fetal durante o embarazo. Un deles produciuse nun neonato home e pódese cualificar de grave, ao se tratar dun infarto de arteria cerebral media esquerda en todo o seu territorio producido no primeiro día de vida. Convén salientar que a nai foi vacunada 4 días antes e que o desenlace indicado é en recuperación.

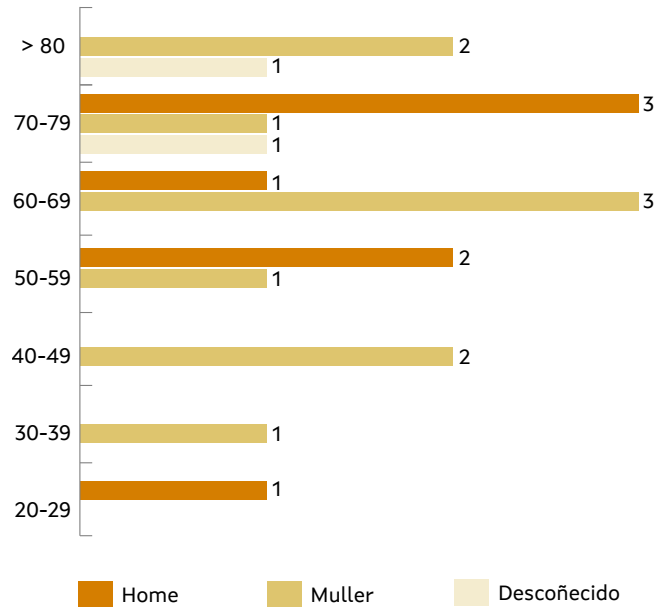
5. Notificacións de casos mortais

Recibíronse vinte notificacións (10 ♀, 8 ♂, 2 descoñecidas) de casos mortais. Dentro dos acontecementos adversos recibidos, destacan os casos de embolia pulmonar (3), hemorraxia cerebral (2) e infarto de miocardio, incluída a síndrome coronaria aguda (4).

Táboa 4: Notificacións de casos mortais por PT, sexo.
Adaptada datos FEDRA

| Caso | Reacción (PT) | Sexo |
|------|------------------------------|-------------|
| 1 | Astenia, pirexia | Home |
| 2 | Mareo, parada cardiovascular | Home |
| 3 | Embolia pulmonar | Home |
| 4 | Morte súbita | Home |
| 5 | Síndrome coronaria aguda | Muller |
| 6 | Embolia pulmonar | Muller |
| 7 | Ictus isquémico | Muller |
| 8 | Embolia pulmonar | Muller |
| 9 | Hemorraxia subaracnoidea | Muller |
| 10 | Ictus hemorráxico | Muller |
| 11 | Diarrea, malestar | Descoñecido |
| 12 | Infarto de miocardio | Descoñecido |
| 13 | Hemorraxia cerebral | Home |
| 14 | Infarto de miocardio | Home |
| 15 | Morte súbita | Home |
| 16 | Anemia hemolítica | Home |
| 17 | Infarto agudo de miocardio | Muller |
| 18 | Hemorraxia cerebral | Muller |
| 19 | Hemorraxia intracranial | Muller |
| 20 | Accidente cerebrovascular | Muller |

Gráfica 2: Número de notificacións de casos mortais por idade e sexo. Adaptada datos FEDRA



6. Novas reaccións adversas identificadas despois da comercialización

Nesta táboa móstranse as novas reaccións adversas identificadas despois da comercialización e enlázanse as **notas informativas** relacionadas (para ver a nota informativa, hai que facer clic na ligazón).

Táboa 5: Novas reaccións adversas identificadas despois da comercialización

| |
|---|
| <p>Comirnaty® (Tozinameran)</p> <p>Inflamación máis extensa na zona de inxección, inflamación na cara asociada a recheos dérmicos (ac. hialurónico), erupción cutánea, prurito, urticaria, astenia, letarxia, diminución do apetito, sudación nocturna, miocardite, pericardite, parálise facial periférica aguda, eritema multiforme, parestesias/ hipoestesias.</p> |
| <p>Spikevax® (Elasomeran)</p> <p>Diarrea, reaccións locais de aparición tardía, miocardite, pericardite*, parálise facial periférica aguda, eritema multiforme, parestesias, rebrote da síndrome de fuga capilar en persoas con antecedentes previos á vacinación.</p> <p>*A actualización enlázanse na vacina Spikevax®.</p> |
| <p>Vaxzevria® [Vacina recombinante (CHADOX1-S) fronte á covid-19 (ASTRAZENECA)]</p> <p>Trombose asociada a trombocitopenia* (incluída a producida en lugares como os seos venosos cerebrais e as veas espláncnicas), trombocitopenia illada, trombocitopenia inmune, mielite transversa, parálise facial, urticaria, anxioedema, anafilaxia, reaccións de hipersensibilidade, dor nas extremidades e no abdome, síntomas pseudogripais (febre, irritación de gorxa, tose e calafríos), síndrome de Guillain-Barré, síndrome de fuga capilar.</p> |

Jcovden[®] [Vacina fronte á covid-19 (Ad26.COVID-2-S - recombinante - JANSSEN)]

Trombose asociada a trombocitopenia* (incluída a producida en en lugares como os seos venosos cerebrais e as veas espláncicas), trombocitopenia inmune, mielite transversa, linfadenopatía, parestesias, tinnitus, vómitos, síndrome de Guillain-Barré, síndrome de fuga capilar, tromboembolismo venoso, vasculite cutánea de vasos pequenos, anafilaxia.

* Trombocitopenia trombótica inmune inducida pola vacina.

7. Novos medicamentos relacionados coa covid-19

Recentemente, autorizáronse dous medicamentos con anticorpos monoclonais para proporcionar inmunidade pasiva fronte á covid-19:

→ **Ronapreve**[®] (Casirivimab/ Imabvimab). Indicado no tratamento e na prevención da exposición da covid-19 en > 12 anos que pesan polo menos 40 kg. Esta combinación non neutraliza a variante ómicron e, polo tanto, probablemente non sexa efectiva para a profilaxe posterior á exposición desta.

→ **Evusheld**[®] (Tixagevimab/ Cilgavimab). Indicado para a profilaxe previa á exposición a SARS-CoV-2 en adultos con moi alto risco de desenvolver enfermidade grave por covid-19 e non candidatos ou non respondedores á vacinación.

O beneficio clínico adicional en individuos vacinados seronegativos é descoñecido e os resultados dun ensaio suxiren un posible aumento na taxa de eventos cardíacos adversos en individuos con factores de risco cardiovascular. Ademais, a súa eficacia contra a variante ómicron, que é a variante predominante en moitas partes do mundo, é incerta. Algúns estudos in vitro suxiren que se conserva a actividade neutralizante fronte á ómicron (sublinaxes BA.1, BA.2, BA.4 e BA.5), pero a niveis reducidos (por exemplo, nun estudo, 344 veces menos para BA.1 e 9 veces menos para BA.2) comparado coa variante delta.

Recibiuse unha notificación de sospeita de reacción adversa de fibrilación auricular con Evusheld[®]. Descrita en Micromedex.

Finalmente, lémbrales aos profesionais sanitarios:

- **A obriga de notificar todos os acontecementos adversos e de lles dar prioridade aos casos graves e aos inesperados, con medicamentos novos ou con seguimento adicional.**
- **Que todo erro de medicación que causa dano é unha reacción adversa, polo que debe ser notificada a través do seu apartado correspondente en www.notificaram.es.**

Recentemente, realizouse unha infografía interactiva para os pacientes na que se recollen conceptos de farmacovixilancia e como se notifican as sospeitas de reaccións adversas.

Galego: <https://view.genial.ly/62b36fe043022d00118ed98b>

Castelán: <https://view.genial.ly/61eda22116538001392c6c0>

Glosario de termos

EMA: É a sigla de Axencia Europea de Medicamentos. Este organismo garante a avaliación científica, a supervisión e o seguimento dos medicamentos de uso humano e veterinario na Unión Europea (UE).

FEDRA: É a sigla de Farmacovixilancia Española Datos das Sospeitas das Reaccións Adversas. Trátase dunha base de datos que contén as notificacións de sospeitas de reaccións adversas a medicamentos (RAM) de uso humano, así como dos acontecementos adversos ocorridos despois da vacinación.

MedDRA: Polas súas siglas en inglés, significa Dicionario médico para actividades reguladoras. Trátase dunha terminoloxía médica normalizada e publicada polo Consello Internacional de Harmonización que se emprega particularmente para a codificación de efectos adversos en informes de estudos clínicos e en bases de datos de farmacovixilancia e para facilitar as procuras nestas bases de datos. A terminoloxía MedDRA ten unha estrutura xerárquica de cinco niveis. Algúns destes niveis empréganse para codificar efectos adversos e outros deséñanse para agrupar termos relacionados para as procuras en bases de datos. [intguide_25_0_Spanish.pdf \(meddra.org\)](#)

PT: Polas súas siglas en inglés, significa termo preferente. Pode ser un signo, síntoma, enfermidade, diagnóstico, indicación terapéutica, procedemento médico ou cirúrxico ou características de antecedentes médicos, sociais ou familiares. Os termos preferentes escóllense para ser tan específicos e autodescritivos como sexa posible.

SEFV-H: É a sigla de Sistema Español de Farmacovixilancia de Medicamentos de Uso Humano. Trátase dun sistema de farmacovixilancia para facilitar a recollida da información sobre os efectos adversos que poden ocasionar os medicamentos. Ten como obxectivo principal reunir os casos de sospeita de reacción adversa a medicamentos (RAM) que identifican os profesionais sanitarios ou os cidadáns.

SOC: Polas súas siglas en inglés, significa clasificación por grupos e sistemas. Os 27 grupos SOC da terminoloxía MedDRA integran termos agrupados do nivel alto segundo a etioloxía de efectos adversos (por exemplo, SOC "Infeccións e infestacións"), o lugar de manifestación (por exemplo, SOC "Trastornos gastrointestinais") ou o propósito (por exemplo, SOC "Procedementos médicos e cirúrxicos").

Bibliografía

1. Memoria de actividades do ano 2021. Comité Técnico do Sistema Español de Farmacovixilancia de Medicamentos de Uso Humano.
2. Notificacións dadas de alta en FEDRA con data de alta do 27/12/2020 ao 09/07/2022 para os acontecementos adversos notificados coas vacinas covid-19 en Galicia.
3. Fichas técnicas <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>.
4. Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios. Notas informativas da AEMPS. <https://www.aemps.gob.es/acciones-informativas/notas-informativas-de-la-aemps/?cat=49&tag=seguridad-8>.
5. Warkentin T., Cuker A. Covid-19: Trombocitopenia trombótica inmune inducida pola vacina (VITT). En UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Acceso o 12 de maio de 2022).
6. Norwegian Institute of Public Health. Increased incidence of menstrual changes among young women after coronavirus vaccination.
7. Edelman A. et al. Association Between Menstrual Cycle Length and Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Vaccination, a U.S. Cohort. *Obstetrics & Gynecology*: January 5, 2022 - doi: 10.1097/AOG.00000000000046953.
8. Laganà A. S., Veronesi G., Ghezzi F., Ferrario M. M., Cromi A., Bizzarri M., Garzon S., Cosentino M. Evaluation of menstrual irregularities after COVID-19 vaccination: Results of the MECOVAC survey. *Open Med (Wars)*. 2022 Mar 9;17(1):475-484. doi: 10.1515/med-2022.
9. Muhaidat N., Alshrouf M. A., Azzam M. I., Karam A. M., Al-Nazer M. W., Al-Ani A. Menstrual Symptoms After COVID-19 Vaccine: A Cross-Sectional Investigation in the MENA Region. *Int J Womens Health*. 2022 Mar 28;14:395-404. doi: 10.2147/IJWH.S352167. PMID: 35378876; PMCI.
10. Mc Intosh K. Covid-19: Epidemioloxía, viroloxía e prevención. En UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Acceso o 11 de xullo de 2022).
11. Informes periódicos de farmacovixilancia de vacinas covid-19. En <https://www.aemps.gob.es/la-aemps/ultima-informacion-de-la-aemps-acerca-del-covid%E2%80%9119/vacunas-contrala-covid%E2%80%9119/farmacovigilancia-de-vacunas/informes-periodicos-de-farmacovigilancia-de-vacunas-covid-19/>.
12. MedDRA e farmacovixilancia: unha ferramenta complexa e pouco avaliada [Internet]. Blog Saúde e fármacos. 2022. Recuperado a partir de: https://www.saludyfarmacos.org/lang/es/boletin-farmacos/boletines/feb201701/mebdra_06/.
13. AEMPS. [Internet]. Madrid; 2022. Recuperado a partir de: https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/farmacovigilancia-de-medicamentos-de-uso-humano/#sisteEspañol_FV.
14. Real decreto 577/2013, do 26 de xullo, polo que se regula a farmacovixilancia de medicamentos de uso humano. Ministerio de Sanidade, Servizos Sociais e Igualdade, BOE núm. 179, do 27 de xullo de 2013. Referencia: BOE-A-2013-8191.



Lémbraleslles aos profesionais sanitarios a obriga de notificar as sospeitas de reaccións adversas dos medicamentos autorizados, incluídas as detectadas en medicamentos usados en condicións diferentes ás autorizadas. Estas notificacións enviaranse o máis rapidamente posible ao centro autonómico de farmacovixilancia correspondente, consonte o artigo 6.1 do Real decreto 577/2013.

Como se notifica?

A través do formulario electrónico de notificación, dispoñible en:

<https://www.notificaram.es>

RAM que deben ser notificadas

TODAS as sospeitas de reaccións adversas ou acontecementos adversos, aínda que se lles dará prioridade a:

- TODAS as sospeitas de reaccións con medicamentos novos e con seguimento adicional (identificadas co pictograma do triángulo negro invertido ▼).
- TODAS as sospeitas de reaccións inesperadas.
- TODAS as sospeitas de reaccións graves.
- Cando as sospeitas de reaccións adversas sexan consecuencia dun erro de medicación, especificarase esta circunstancia na tarxeta amarela (formato papel ou formulario electrónico).

Autores: A. Gil Valiño
J. A. Valcárcel Nogueira

Revisoras: Carmen Casal Llorente, Raquel Montans Garcia,
Ana Belén Ponce Piñón

ISSN: 1887-0538

Centro de Farmacovixilancia de Galicia
Subdirección Xeral de Farmacia
Servizo Galego de Saúde
Edificio administrativo de San Lázaro
15781 Santiago de Compostela
Tfno.: 881 543 677; 881 547 453
Correo electrónico: farmacovixilancia@sergas.es



SERVIZO
GALEGO
DE SAÚDE



Xacobeo 21-22