



# **Informe sobre sospechas de reacciones adversas asociadas a las vacunas pandémicas frente a la gripe A/H1N1 notificadas al Sistema Español de Farmacovigilancia Humana**

**Informe de Puesta al Día  
del 16 de noviembre de 2009 al 11 de enero de 2010**

El presente informe ha sido elaborado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) para resumir y consolidar la información sobre sospechas de reacciones adversas asociadas a las vacunas pandémicas frente a la gripe A/H1N1 notificadas al Sistema Español de Farmacovigilancia Humana y que se ha ido haciendo pública en informes previos por la propia AEMPS a lo largo de la campaña de vacunación.

La campaña de vacunación frente a la gripe pandémica A/H1N1 se inició el 16 de noviembre de 2009 en todas las Comunidades Autónomas, siguiendo las Recomendaciones Oficiales.<sup>1</sup> Desde el inicio de la vacunación se puso en marcha el Plan de Farmacovigilancia de las Vacunas Pandémicas<sup>2</sup> que incluía, entre otras acciones, un plan para la notificación, manejo y análisis de las sospechas de reacciones adversas comunicadas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano (SEFV-H).

Los casos notificados al SEFV-H describen sospechas de reacciones adversas que surgen de la observación de acontecimientos nocivos para el paciente, no intencionados, que ocurren tras la administración de un medicamento. El origen de los casos es la notificación espontánea por parte de los profesionales sanitarios, comunicada directamente a los Centros Autonómicos de Farmacovigilancia, o bien a través de las compañías farmacéuticas. Toda la información se recoge en una base de datos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios llamada FEDRA. El objetivo de esta base de datos es posibilitar la detección precoz de cualquier riesgo no conocido de los medicamentos una vez comercializados.

<sup>1</sup> Campaña de vacunación frente al nuevo virus gripal pandémico H1N1. Recomendaciones Oficiales. Ministerio de Sanidad y Política Social. Versión 5, 21 de diciembre de 2009. Disponible en: [http://www.aemps.es/actividad/documentos/infInteres/docs/campanaVacunacion\\_H1N1\\_recomenOficiales.pdf](http://www.aemps.es/actividad/documentos/infInteres/docs/campanaVacunacion_H1N1_recomenOficiales.pdf) (Fecha última consulta 11 enero de 2010).

<sup>2</sup> Plan de Farmacovigilancia de las Vacunas Pandémicas, 14 de octubre de 2009, versión 3.2. Disponible en: [http://www.agemed.es/profHumana/farmacovigilancia/planVacunasPandemicas\\_gripeA\\_H1N1.htm](http://www.agemed.es/profHumana/farmacovigilancia/planVacunasPandemicas_gripeA_H1N1.htm) (Fecha última consulta 11 de enero de 2010).

**CORREO ELECTRÓNICO**

fvigilancia@agemed.es

C/ CAMPEZO, 1 – EDIFICIO 8  
28022 MADRID  
TEL: 91 8225330/331  
FAX: 91 8225336

Es necesario advertir que ni la notificación de casos de sospechas de reacción adversa ni su registro en la base de datos FEDRA deben considerarse como prueba de que el medicamento es la causa del acontecimiento que se describe. Esta información debe interpretarse dentro de un contexto más global y con el asesoramiento de personas expertas en su manejo.

En el caso de las vacunas esta valoración es aún más compleja ya que se expone a la vacunación a un número importante de sujetos en un corto periodo de tiempo, por lo que obviamente ocurren episodios tras la vacunación que habrían ocurrido igualmente aunque la vacunación no hubiera tenido lugar. Esto es especialmente relevante para esta campaña, ya que muchas de las personas incluidas en los grupos de riesgo para la vacunación tienen enfermedades crónicas de base que pueden sufrir un agravamiento de su situación clínica que coincida temporalmente con la administración de la vacuna.

## 2. DATOS DEL SISTEMA ESPAÑOL DE FARMACOVIGILANCIA

Dentro del Plan de Farmacovigilancia previsto para las tres vacunas autorizadas en España<sup>3</sup> y en el periodo comprendido entre el 16 de noviembre de 2009 y el 11 de enero de 2010, se ha recibido información de **1.025 notificaciones** que corresponden a un total de **2.828 sospechas de reacciones adversas** (hay que tener en cuenta que una notificación puede incluir más de una sospecha de reacción adversa). Durante el mismo periodo de tiempo se estima que se han administrado cerca de dos millones de dosis de alguna de las tres vacunas.

La gran mayoría de las sospechas de reacciones adversas recibidas durante este periodo se encuentran dentro de lo esperado según la información que se recoge en las fichas técnicas de estas vacunas. De las 2.828 sospechas de reacciones adversas, 955 correspondieron a reacciones en la zona de inyección (34%), 348 a fiebre (12%), 252 a cansancio y malestar general (9%), 241 a dolor muscular y articular (9%), 158 a cefalea (6%), 88 a náuseas y vómitos (3%) y 76 a reacciones alérgicas (3%). Todos estos síntomas fueron generalmente leves y se resolvieron al cabo de unas horas.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, como el resto de agencias europeas, establecía dentro del plan de farmacovigilancia para las vacunas pandémicas una especial vigilancia de determinadas enfermedades y/o síntomas catalogados de interés, por su posible vinculación con otras vacunas utilizadas previamente. Dentro de estas enfermedades y/o síntomas, se han recibido las siguientes notificaciones:

- Cuatro notificaciones de parálisis facial. Se conoce que la incidencia de parálisis facial en España es de 11 a 40 casos por 100.000 habitantes por año,<sup>4</sup> por lo que los

<sup>3</sup> Pandemrix<sup>®</sup>, comercializado por GlaxoSmithKline, Focetria<sup>®</sup>, comercializado por Novartis Vaccines and Diagnostics y Panenza<sup>®</sup>, comercializado por Sanofi Pasteur.

<sup>4</sup> De Diego-Sastre JI, Prim-Espada MP, Fernández-García F. Epidemiología de la parálisis facial de Bell. Rev Neurol 2005;41:287-90.

cuatro casos notificados durante este periodo de vacunación entrarían dentro de lo que sería esperable en la población vacunada.

- Siete notificaciones de trastornos convulsivos, de los cuales tres aparecieron en pacientes con antecedentes previos de epilepsia. En todos estos casos se está evaluando la información para descartar la existencia de causas alternativas puesto que estos trastornos convulsivos aparecieron en pacientes que tenían un diagnóstico previo de epilepsia o en el contexto de afectación general y fiebre, por lo que, en este momento, no es posible descartar ni excluir una vinculación con la vacuna.
- Seis casos de sospecha de Síndrome de Guillain-Barré. Todos estos casos notificados de Síndrome de Guillain-Barré están siendo objeto de estudio puesto que es necesario confirmar por un lado el diagnóstico y, por otro, conocer los resultados de las pruebas de laboratorio que permitirán eventualmente saber las posibles causas de la enfermedad. Hay que recordar que el Síndrome de Guillain-Barré es más frecuente en pacientes que han tenido determinado tipo de infecciones como infecciones respiratorias y gástricas. No obstante, teniendo en cuenta las tasas de Síndrome de Guillain-Barré en la población, 1,26 por 100.000 años-persona,<sup>5</sup> no parece probable que exista un incremento de riesgo asociado a las vacunas pandémicas.
- Se han notificado 2 reacciones anafilácticas que han evolucionado favorablemente. En uno de los pacientes la secuencia temporal permitiría descartar la asociación causal con la vacuna, mientras que en el otro no es posible hacerlo. Aunque las reacciones alérgicas aparecen recogidas en las fichas técnicas de las vacunas, la severidad de estos cuadros hace que continúen siendo objeto de especial estudio, no pudiéndose descartar hasta la fecha su relación con la vacunación.
- Finalmente, dentro del Plan de Farmacovigilancia se ha contemplado un especial seguimiento del grupo de riesgo de embarazadas que han sido vacunadas. Se estima –en función de las dosis administradas de Panenza®– que alrededor de 37.000 mujeres embarazadas han sido vacunadas en este periodo de tiempo. Dentro de este grupo, se han recibido dos notificaciones de aborto espontáneo (terminación de la gestación espontánea o provocada de un embarazo antes de la vigésima semana con un peso menor de 500 g), y una notificación de muerte fetal (muerte del feto de 20 o más semanas completas de gestación o con un peso mayor de 500 g). En este último caso hay un alto índice de sospecha de corioamnionitis, con cultivo placentario positivo a *E. coli* (lo cual descartaría su asociación con la vacunación). También se comunicó inicialmente una muerte fetal espontánea en una mujer embarazada de 27+1 semanas, en la que se descartó una relación causal con la vacuna puesto que se confirmó que la mujer padecía gripe A/H1N1. Es necesario recordar que la gripe es una causa reconocida de pérdida fetal.

<sup>5</sup> Cuadrado JI, de Pedro-Cuesta J, Ara JR, Cemillán CA, Díaz M *et al.* For the Spanish GBS Epidemiological Study Group. Public health surveillance and incidence of adulthood Guillain-Barré syndrome in Spain, 1998–1999: the view from a sentinel network of neurologists. *Neurol Sci* 2004;25:57–65.

Hay que destacar que en España, la tasa de aborto espontáneo para embarazos confirmados en el primer trimestre oscila entre 10-15% y la de muerte fetal se estima 4 muertes fetales/1.000 nacimientos<sup>6</sup> por lo que los casos notificados en mujeres embarazadas que han sido vacunadas entrarían dentro de lo que es esperable en este grupo de población.

### 3. INFORMACIÓN PROCEDENTE DE OTRAS FUENTES

La Agencia Europea de Medicamentos elabora semanalmente informes con los datos sobre sospechas de reacciones adversas asociadas a las vacunas pandémicas autorizadas por procedimiento centralizado en Europa (Pandemrix<sup>®</sup>, Focetria<sup>®</sup> y Celvapan<sup>®</sup>) y que se incluyen en la base de datos de EudraVigilance.<sup>7</sup> Esta base de datos se nutre de los datos aportados por los sistemas de farmacovigilancia nacionales, entre ellos los contenidos en la base de datos FEDRA de la AEMPS.

Se estima que al menos 32,4 millones de personas, incluyendo al menos a 220.000 mujeres embarazadas, se han vacunado con alguna de estas vacunas. Cuando se incluye la información disponible de las vacunas pandémicas Panenza<sup>®</sup> y Fluval P<sup>®</sup>, autorizadas por procedimiento nacional, el total de la estimación aumenta a 36,4 millones de personas vacunadas (incluyendo al menos a 254.500 mujeres embarazadas).

En relación con las reacciones adversas notificadas hasta el momento la gran mayoría no han sido graves. El balance beneficio-riesgo de las vacunas pandémicas utilizadas para la pandemia de gripe A/H1N1 actual sigue siendo favorable. Aunque se ha pedido información adicional y revisiones de algunas reacciones adversas específicas. Entre las reacciones adversas de especial interés destacan:

- Se han comunicado un total de 12 casos de vasculitis o vasculitis leucocitoclástica tras la vacunación. Hasta el momento no se ha podido establecer que la vacuna pudiera estar asociada con vasculitis fuera del contexto de una reacción alérgica.
- Hasta el 27 de diciembre se han notificado 19 casos de Síndrome de Guillain-Barré. Teniendo en cuenta los 32,4 millones de personas vacunadas y la incidencia basal de este problema en la población vacunada (2 casos al año por cada 100.000 personas), estos casos siguen estando por debajo del número esperable.
- También se ha realizado una revisión de los posibles casos de esclerosis múltiple (ya sea un nuevo episodio o recurrencia de la misma). Hasta el 27 de diciembre se han identificado un total de 11 notificaciones de sospecha de esclerosis múltiple en

<sup>6</sup> Bermejo E, Cuevas L y Martínez-Frías ML. Vigilancia epidemiológica de anomalías congénitas en España: análisis de los datos del registro de ECEMC en el periodo 1980-2008. Boletín del ECEMC: Revista de Dismorfología y Epidemiología 2009; Serie V, nº8:64-91.

<sup>7</sup> Weekly updates on pandemic safety monitoring. EMA website. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu/influenza/updates.html> (Fecha última consulta 11 de enero de 2010).

pacientes vacunados. No se ha podido establecer una relación causal de todos estos acontecimientos con la vacuna y el número de casos comunicados en pacientes vacunados es muy inferior al número esperable que ocurriera de forma natural.

- Se han comunicado casos de trombocitopenia, púrpura trombocitopénica idiopática, y trombocitopenia autoinmune, siendo una reacción adversa incluida en la ficha técnica de todas vacunas
- En relación a los casos de crisis epilépticas ocurridas en toda Europa tras la vacunación en pacientes con antecedentes conocidos de epilepsia, algunos de ellos con resultados mortales, no se han podido establecer conclusiones sobre la posibilidad de una relación causal de estos acontecimientos con la vacuna por lo que se ha iniciado una investigación completa de los mismos que aun no ha finalizado.

En relación con la información que publica la Organización Mundial de la Salud (OMS), durante este periodo se ha actualizado la información sobre los países que publican datos sobre los casos de sospechas de reacciones adversas a las vacunas pandémicas pudiendo consultarse en la web del Centro Colaborador de la OMS para la Monitorización de Reacciones Adversas de Uppsala (Suecia).<sup>8</sup>

#### 4. MENSAJES CLAVE

La gran mayoría de las reacciones adversas notificadas hasta el momento son leves y consistentes con los patrones esperados de reacciones adversas descritos en las fichas técnicas de las vacunas.

El balance beneficio riesgo de las vacunas pandémicas utilizadas en nuestro país para la gripe A/H1N1 continua siendo favorables y en la misma línea que en el resto de Europa.

---

<sup>8</sup> Uppsala Monitoring Centre: WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring. A/H1N1 Flu Vaccine Monitoring. Disponible en: <http://www.who-umc.org/DynPage.aspx?id=85898> (Fecha última consulta 11 de enero de 2010).