



INFORME FINAL SOBRE SEGURIDAD DE LAS VACUNAS FRENTE A LA GRIPE A H1N1 PANDÉMICA EN ESPAÑA

Resultados del Plan de Farmacovigilancia de las vacunas pandémicas 16 de noviembre de 2009 a 15 de marzo de 2010

Fecha de publicación: 16 de agosto 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 (SEFV-H) una vez finalizada la campaña de vacunación. A lo largo de la campaña la AEMPS había ido haciendo pública esta información de forma periódica en informes previos.¹

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.² Desde el inicio de la vacunación se puso en marcha el Plan de Farmacovigilancia de las Vacunas Pandémicas³ que incluía, entre otras acciones, un procedimiento para la notificación, manejo y análisis de las sospechas de reacciones adversas comunicadas a través del SEFV-H.

Los casos notificados al SEFV-H describen sospechas de reacciones adversas que surgen de la observación de acontecimientos o eventos nocivos para el paciente, que no son intencionados, y que ocurren tras la administración de un medicamento. El origen de los casos es la notificación espontánea por parte de los profesionales sanitarios, comunicada a los Centros Autonómicos de Farmacovigilancia directamente o a través de las compañías farmacéuticas. Toda la información se recoge en una base de datos de la AEMPS 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.

Es necesario advertir que ni la notificación de casos de sospechas de reacción adversa ni su registro en la base de datos FEDRA debe 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.

¹ Informes sobre sospechas de reacciones adversas notificadas al Sistema Español de Farmacovigilancia Humana. Disponible en: http://www.aemps.es/profHumana/farmacovigilancia/infoReAdver_SEFV-H/home.htm (Fecha última consulta 7 agosto de 2010).

² 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 (Fecha última consulta 16 julio de 2010).

³ 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 (Fecha última consulta 16 julio de 2010).



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.

DATOS DEL SISTEMA ESPAÑOL DE FARMACOVIGILANCIA

Dentro del Plan de Farmacovigilancia previsto para las tres vacunas autorizadas en España⁴ y en el periodo comprendido entre el 16 de noviembre de 2009 y el 15 de marzo de 2010, se ha recibido información de **1.239 notificaciones** que corresponden a un total de **3.306 sospechas de reacciones adversas** (hay que tener en cuenta que una notificación puede incluir más de una sospecha de reacción adversa). Se estima que durante el mismo periodo de tiempo se han vacunado unos dos millones de personas con alguna de las tres vacunas.⁵

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 3.306 sospechas de reacciones adversas, 1.033 correspondieron a reacciones en la zona de inyección (31%), 423 a fiebre (13%), 291 a cansancio y malestar general (9%), 283 a dolor muscular y articular (9%), 186 a cefalea (6%), 126 a reacciones alérgicas (4%) y 103 a náuseas y vómitos (3%). Todos estos síntomas fueron generalmente leves y se resolvieron al cabo de unas horas.

La AEMPS, como el resto de agencias de medicamentos europeas, estableció dentro del plan de farmacovigilancia para las vacunas pandémicas una especial vigilancia de determinadas enfermedades y/o síntomas catalogados como de especial interés, por su posible vinculación con otras vacunas utilizadas previamente. Dentro de estas enfermedades y/o síntomas y durante todo el periodo de este informe, se han recibido las siguientes notificaciones:

Alteraciones neurológicas

Se han notificado un total de seis casos de **parálisis facial** confirmada o bien de cuadros con síntomas compatibles con este diagnóstico. Teniendo en cuenta que la incidencia de parálisis facial en España es de 11 a 40 casos por 100.000 habitantes por año,⁶ el número de casos declarado no sugiere un incremento con la vacunación.

⁴ Pandemrix®, comercializado por GlaxoSmithKline, Focetria®, comercializado por Novartis Vaccines and Diagnostics y Panenza®, comercializado por Sanofi Pasteur.

⁵ Esta cifra se basa en los datos reportados por las Comunidades Autónomas y una extrapolación poblacional en aquellas Comunidades Autónomas que no han suministrado cifras reales de vacunación. A los efectos del cálculo de incidencia se ha utilizado la cifra más baja de la horquilla -1.800.000 dosis- con el objetivo de no subestimar la incidencia de acontecimientos adversos.

⁶ De Diego-Sastre JI, Prim-Espada MP, Fernández-García F. Epidemiología de la parálisis facial de Bell. Rev Neurol 2005;41:287-90.



En cuanto al **Síndrome de Guillain-Barré (SGB)**, se han notificado siete casos de SGB y un octavo caso más con un cuadro de polineuropatía en el que no se pudo llegar al diagnóstico de certeza de SGB. Se ha recabado información de todos ellos y se ha descartado claramente su asociación con la vacuna en dos de ellos. Con la información existente en España y el resto de Europa no se puede establecer ni descartar una asociación entre las vacunas pandémicas y esta enfermedad. En cualquier caso, los datos apuntan a que el riesgo de SGB con las vacunas pandémicas no es distinto al que se ha descrito con las vacunas para la gripe estacional puesto que las cifras de incidencia con una y otra vacuna son muy similares.

Se han notificado siete casos de **trastornos convulsivos**, tres de ellos en personas con antecedentes previos de epilepsia. Para el resto de pacientes no existen suficientes datos que permitan apoyar ni descartar la asociación entre los episodios convulsivos y la vacunación. En cualquier caso, y teniendo en cuenta que las crisis epilépticas pueden ser provocadas por situaciones diversas, es de destacar el pequeño número de casos notificados. La posibilidad de que las vacunas pandémicas pudiese incrementar el riesgo de convulsiones ha sido un asunto objeto de especial preocupación y atención por parte de todas las agencias de medicamentos europeas. Se ha analizado toda la información recabada hasta la fecha en Europa sin que exista ninguna evidencia de que la vacuna aumente el riesgo de convulsiones.

Reacciones alérgicas

Se han notificado dos casos de reacción anafiláctica. En uno de los pacientes el tiempo transcurrido entre la vacunación y la aparición de la reacción permitiría descartar que la causa de la reacción fuera la vacunación. En el otro caso, es probable que la vacunación causara la reacción anafiláctica. Es conocido que estas vacunas pueden producir reacciones alérgicas, y así se describe en la información del medicamento.

Fallos en la vacunación

La notificación de sospechas de reacción adversa también incluye los fallos de la vacunación, es decir la falta de eficacia de la misma, que hace que un paciente vacunado desarrolle una infección por el virus Influenza A/H1N1 un tiempo después de la vacunación, cuando ya debería de estar protegido por el efecto de la vacuna.

Se han notificado tres casos en pacientes que tenían previamente diagnosticada alguna enfermedad grave (neoplasias y HIV). En un caso no se pudo confirmar la infección por virus Influenza A/H1N1 pero sí fue posible en los otros dos. Sin embargo, el corto periodo de tiempo transcurrido entre la vacunación y la aparición de los síntomas de la gripe sugiere que estas personas contrajeron la gripe A antes de ser vacunados.

Notificaciones de abortos en mujeres embarazadas

Se han recibido siete notificaciones de aborto o muerte fetal. En tres de ellos existía un diagnóstico claro alternativo para los eventos notificados (diagnósticos de gripe A/H1N1 y otras



infecciones que causaron el cuadro). En la mayoría de los casos restantes, los propios antecedentes personales de las pacientes ofrecen causas probables de aborto alternativas a la vacunación.

Hay que recordar 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 en 4 muertes fetales/1.000 nacimientos ⁷ por lo que los casos notificados en mujeres embarazadas que han sido vacunadas entrarían dentro de lo que sería esperable en este grupo de población.

INFORMACIÓN PROCEDENTE DE OTRAS FUENTES

Desde el inicio de la campaña de vacunación, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ha elaborado informes parciales con los datos sobre sospechas de reacciones adversas asociadas a las vacunas pandémicas autorizadas por procedimiento centralizado en Europa (Pandemrix®, Focetria® y Celvapan®) y que se incluyen en la base de datos de EudraVigilance.⁸ 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 38.5 millones de personas se han vacunado con alguna de estas vacunas. Cuando se incluye la información disponible de las vacunas pandémicas Panenza® y Fluval P®, autorizadas por procedimiento nacional, el total de la estimación aumenta a 46.1 millones de personas vacunadas.⁶

En relación con las reacciones adversas notificadas se puede concluir que la gran mayoría no han sido graves. El balance beneficio-riesgo de las vacunas pandémicas que se han administrado para la pandemia de gripe A/H1N1, sigue siendo favorable.⁸

Un grupo de expertos constituido por los representantes de todas las agencias nacionales europeas de medicamentos, ha evaluado y valorado en nombre de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) todos los acontecimientos de interés que se han notificado. Uno de los más importantes ha sido el Síndrome de Guillain-Barré, para el que hay todavía estudios en marcha para evaluar si este riesgo realmente existe y, si es así, estimar la frecuencia con la que aparece. Otros acontecimientos de especial interés y seguimiento siguen siendo las convulsiones y la parálisis facial.

Los datos globales de la Unión Europea y los análisis hasta ahora realizados aportan información que concuerda con los análisis y conclusiones detallados en este informe para el ámbito español. Se siguen evaluando a nivel europeo las reacciones adversas con cada tipo de vacuna para delimitar aun más su perfil de seguridad. No parece haber diferencias cualitativas en las sospechas de reacciones adversas entre las vacunas utilizadas. La utilidad de estos datos para

⁷ 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.

⁸ Weekly updates on pandemic safety monitoring. EMA website. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu/influenza/updates.html> (Fecha última consulta 27 de julio de 2010).



realizar una estimación cuantitativa es limitada y además se complica por el hecho de que las distintas vacunas se han utilizado en diferente proporción y con diferente población diana.

En relación con la información que publica la Organización Mundial de la Salud (OMS), durante este periodo se ha ido actualizando 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).⁹

CONCLUSIONES

La gran mayoría de las reacciones adversas notificadas han sido 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 ha sido favorable y en la misma línea que en el resto de países de Europa.

⁹ 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 27 de julio de 2010).