



FARMACOVIGILANCIA DE LAS INMUNIZACIONES MASIVAS DURANTE LA COVID-19

FACULTAD DE FARMACIA

GLORIA GIRÁLDEZ MARÍN



UNIVERSIDAD DE SEVILLA

FACULTAD DE FARMACIA

GRADO EN FARMACIA

**FARMACOVIGILANCIA DE LAS
INMUNIZACIONES MASIVAS DURANTE LA COVID-19**

TRABAJO FIN DE GRADO

Prácticas Tuteladas – Hospital Virgen del Rocío. Farmacia y tecnología farmacéutica.

Revisión bibliográfica

Autor: Gloria Giráldez Marín

Tutor: Javier Bautista Paloma

Cotutor: Francisco José Araujo Rodríguez

Sevilla, julio de 2021.

Abreviaturas:

AEFI Adverse events following immunization (Eventos adversos seguidos a la inmunización)

AEMPS Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

AESEI Adverse events of special interest (Eventos adversos de especial interés)

AVSS Sistema de vigilancia activa sobre la seguridad de las vacunas

CIOMS Consejo para las Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas

EMA European Medicines Agency

FDA Food and Drug Administration

FEDRA Farmacovigilancia Española Datos de Reacciones Adversas

GVSI Global Vaccine Safety Initiative

NERA Programa de notificación espontánea de reacciones adversas

OMS Organización Mundial de la Salud

PRAC Pharmacovigilance Risk Assessment Committee

RAGI Reacciones adversas graves inesperadas

RAM Reacción adversa medicamentos

SAE Eventos adversos graves

SEFV-H Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano

SPEAC Safety Platform for Emergency Vaccines

VAED Enfermedad potenciada asociada a la vacuna

Resumen:

Este documento expone la importancia de la farmacovigilancia, sobre todo en la situación actual, donde la vigilancia a tiempo real de los eventos adversos en la inmunización masiva frente a COVID-19, es esencial para garantizar la seguridad de la población. Sucesos como los ocurridos con el elixir de sulfonamida y la talidomida, fueron desencadenantes importantes en lo que hoy conocemos como farmacovigilancia. También se abarcan otras situaciones relacionadas con la farmacovigilancia de las vacunas y la detección de eventos adversos seguidos a la inmunización y los eventos adversos de especial interés, denominados AESI, y la importancia de estos conceptos en la vacunación frente a COVID-19.

Nuestro objetivo es evaluar los eventos adversos asociados a las vacunas, revisando los métodos asociados a un análisis en tiempo real de la farmacovigilancia de vacunas, así como aquellos parámetros que puedan repercutir en una mejor valoración de la causalidad de un evento adverso con la vacuna. Para ello hemos realizado una revisión a partir de aquellos artículos en la base datos Pubmed que incluían los términos “*adverse event, adverse effect, vaccine, AESI, safety surveillance y post marketing study*” en el título o en el resumen.

Se identifican diferentes variables o parámetros que ayudan a establecer una relación causa-efecto adecuada para la detección, caracterización y evaluación de la causalidad del evento adverso con las vacunas.

Se han identificado como importantes los siguientes factores: la incidencia basal, el tiempo a riesgo para que se produzca el evento, la cobertura de población vacunada, y factores como la edad y el sexo. Todo esto nos sugiere que la farmacovigilancia en vacunas es un proceso complejo donde intervienen diferentes variables que pueden influir en la detección de la señal.

Palabras clave: Evento adverso de especial interés, Evento adverso seguido a la inmunización, Farmacovigilancia, Vacunación.

Índice

1.1 ¿Qué es la farmacovigilancia?	5
1.2. Dónde, cuándo y por qué surge la farmacovigilancia.	6
1.3. Importancia de la farmacovigilancia.	8
1.4. Farmacovigilancia en vacunas.	8
1.5. ¿Qué es Brighton Collaboration?	12
1.6. Detección de AESI.	12
1.7. Farmacovigilancia de las vacunas frente a COVID-19.	14
Objetivos.	16
Metodología de la revisión sistemática.	16
Resultados.	18
4.1 Importancia de la detección de AEFI y AESI en la vigilancia de vacunas.	19
4.1.1. Vigilancia activa y pasiva.	23
4.2. Tiempo a riesgo.	24
4.3. Incidencia basal.	25
4.4. Cobertura de población.	27
4.5. Edad y sexo como factores determinantes.	28
Discusión.	30
Conclusiones.	32
Bibliografía.	34
Anexo 1. Tabla con búsquedas seleccionadas.	38

Introducción.

1.1 ¿Qué es la farmacovigilancia?

Entendemos por farmacovigilancia como “la actividad de Salud Pública que se dedica a analizar y gestionar los riesgos de los medicamentos una vez comercializados” (Iglesias et al., 2003). Se encarga de identificar, cuantificar, evaluar y prevenir riesgos asociados al uso de medicamentos comercializados, esto permite el seguimiento de posibles eventos adversos. Un evento adverso o reacción adversa a un medicamento (RAM) es "cualquier respuesta nociva y no intencionada, que tenga lugar a dosis que se apliquen normalmente en el ser humano para la profilaxis, el diagnóstico o el tratamiento de enfermedades, o para la restauración, corrección o modificación de funciones fisiológicas. Este término incluye también las reacciones adversas derivadas de cualquier uso al margen de los términos de la autorización de comercialización, abuso y errores de medicación". Por lo que son inevitables y el riesgo es inherente al medicamento (RD 577/2013). Una reacción adversa puede ser considerada como muy frecuente ($>1/10$), frecuente (entre $1/100$ y $1/10$), poco frecuente (entre $1/100$ y $1/1.000$), rara (entre $1/1.000$ y $1/10.000$) y muy rara (<1 por 10.000) (Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS), 1996). En resumen, la farmacovigilancia es el conjunto de acciones que se realizan para monitorizar los efectos de los medicamentos que no llegan a identificarse en los ensayos clínicos.

En España existe un sistema de farmacovigilancia llamado Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano (SEFV-H), que facilita la recogida de información sobre efectos adversos que pueden derivar los medicamentos. El objetivo del SEFV-H es aunar todos los posibles casos de eventos adversos. Este organismo se compone de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) y de los Centros Autonómicos de Farmacovigilancia (RD 577/2013) (Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano, 2020).

1.2. Dónde, cuándo y por qué surge la farmacovigilancia.

El mundo comienza a tomar conciencia de lo importante que era tener un seguimiento exhaustivo de los medicamentos en el siglo XX, es en este momento histórico en el que la sociedad, los propios científicos y los gobiernos dan la importancia que merecen a los medicamentos y a sus posibles efectos perjudiciales, tratándolos a estos como un problema de Salud Pública. El primer aviso respecto al riesgo de los medicamentos llega en 1937, en Estados Unidos concretamente, cuando se enlaza la muerte de 107 personas, la mayoría niños, con un fármaco de sulfonamida. Tras este hecho, los medicamentos son supervisados antes de su comercialización basándose en unas normas legales, la Ley Federal de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos, la cual es un conjunto de leyes aprobadas en 1938 en Estados Unidos, que dió autoridad a la FDA (Food and Drug Administration) a supervisar alimentos, medicamentos y cosméticos (Iglesias et al. 2003).

Aproximadamente 30 años después del evento de la sulfonamida, en los sesenta, en Europa, se descubre que el medicamento Contergan® cuyo principio activo era la talidomida, presentaba efectos teratógenos. El producto de la empresa alemana *Chemie-Grünenthal* había sido utilizado como sedante-hipnótico y antiemético en embarazadas, siendo en estas últimas en las que el efecto teratógeno quedó patente. Nacieron más de 10.000 niños con malformaciones. Este hecho es la segunda advertencia que da importancia a la farmacovigilancia y que pone en valor el seguimiento de un medicamento comercializado (Alomar et al., 2019).

Nos encontramos en un periodo histórico de confianza plena en los medicamentos, no solo se valoraba la gran capacidad para curar enfermedades que hasta el momento eran mortales sino que además el descubrimiento de nuevos principios activos era constante, llegando a ser unos 70 nuevos principios activos los que se descubren cada año, estábamos en una época de “revolución de los medicamentos”. Si lo comparamos con los principios activos que se descubren actualmente al año, que no son más de 30, se aprecia la gran diferencia a nivel de nuevas moléculas respecto a esa época (Iglesias et al. 2003). La aparición del primer caso de evento adverso con la

talidomida es en 1958, y 3 años después, en 1961 los casos ascendían a 477. Los casos no solo aparecieron en Alemania, sino que se extendían a Gran Bretaña y Australia. Tras diferentes suposiciones, en 1961, W.Lenz, propuso establecer relación entre el consumo de la talidomida durante el embarazo y las malformaciones, después de un estudio que comparaba casos y controles, confirmándose dicha relación. El 27 de noviembre de 1961 se retiró el medicamento en Alemania y posteriormente fue retirado en otros países (Iglesias et al., 2003).

En Estados Unidos, el papel de la científica Frances Oldham Kelsey fue primordial. Esta científica tuvo un papel fundamental en la vigilancia de nuevos fármacos, participó en la detección de los efectos teratógenos de la sulfonamida mencionado anteriormente y en el suceso de la talidomida, en este último mantuvo sus ideas claras y firmes pese a ciertas presiones por parte de la industria farmacéutica para agilizar los trámites de la FDA. Tras la confirmación de que la talidomida era teratógeno, Frances Oldham Kelsey recibió diferentes distinciones por su gran profesionalidad, evitando que muchos bebés pudieran sufrir los efectos que sí aparecieron en Europa (Watts, 2015).

Estos sucesos desencadenaron una serie de estudios donde se buscaba estimar la aparición de eventos adversos graves a medicamentos, concretamente desde 1966 a 1996, llegando a la conclusión de que estas eran entre la cuarta y sexta causa principal de muerte en 1994, lo cual suponía un problema de salud pública importante (Alomar et al., 2019).

Lógicamente tenemos mucho que agradecer a estos hechos, ya que tuvo importantes consecuencias en farmacovigilancia como el establecimiento de pruebas más minuciosas respecto a la toxicidad en animales y la importancia de los ensayos clínicos, que pasaron a ser una herramienta clave para probar eficacia y seguridad. Todo esto nos llevó a la farmacovigilancia que conocemos hoy día (Iglesias et al., 2003).

1.3. Importancia de la farmacovigilancia.

La necesidad de la farmacovigilancia se hace patente por ciertos motivos. Uno de ellos es que en los ensayos clínicos el número de pacientes que participan es menor a las personas que luego utilizarán el medicamento una vez esté comercializado. Además, nos permitirá descubrir reacciones adversas infrecuentes, con un periodo de latencia prolongado, al tener los ensayos clínicos una duración limitada, y pudiendo detectar interacciones nuevas, debido a que en los ensayos clínicos suele existir una exclusión de tratamientos concomitantes.

1.4. Farmacovigilancia en vacunas.

Respecto a la farmacovigilancia de vacunas, en el Consejo para las Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (CIOMS) en el año 2012, se define farmacovigilancia de vacunas como “la ciencia y las actividades relacionadas con la detección, evaluación, entendimiento y comunicación de los eventos adversos que ocurren a continuación de la inmunización, problemas relacionados con la inmunización, y la prevención de efectos indeseados a la vacuna o inmunización”(World Health Organization, 2012).

Así mismo, el concepto de “un evento adverso tras la inmunización” (Adverse Event Following Immunization, AEFI en inglés) se define como un evento médico adverso que se presenta tiempo después de la inmunización y que no necesariamente tiene una relación causal con el uso de la vacuna (World Health Organization, 2012).

Cuando una vacuna se encuentra en la fase previa a la comercialización es primordial obtener datos de seguridad y eficacia de la misma para poder determinar si es lícito o no que esta sea administrada a la población objetivo de la misma, estas variables se evalúan en la fase II y III del desarrollo de un nuevo medicamento (Armijo y González, 2001). En el caso de que la relación beneficio/riesgo sean favorables, esta será autorizada y comienza una segunda parte del estudio de esta vacuna, la fase IV que consiste en la valoración de la seguridad en condiciones reales, ya que en esta fase pueden aparecer eventos adversos poco frecuentes por la propia diversidad

genética o la inclusión de población poco representada en los ensayos, como pueden ser personas con diferentes comorbilidades. Es importante detectarlos de forma acelerada para poder actuar en salud pública, puesto que en las campañas de vacunación se pueden llegar a administrar miles de dosis en un solo día (Elmgren et al., 2013) (Armijo y González, 2001).

Respecto a las reacciones adversas graves inesperadas (RAGI), estas pueden aparecer en el momento en el que una vacuna empieza a administrarse en una población mucho mayor a la de los ensayos clínicos, en estos ensayos pueden aparecer RAGI pero pasar desapercibidos por no tener peso estadístico, en el mundo real los sistemas de vigilancia deberán ser capaces de detectarlas y anticipar una respuesta. En el caso de que un RAGI aparezca en un ensayo clínico, habitualmente se detiene para estudiar las causas, y una vez analizadas y en función de los resultados, este ensayo se detendrá temporalmente o se suspenderá definitivamente. Lo ideal es que las reacciones adversas graves se puedan enlazar con la variabilidad individual de la persona que la padece lo cual facilita el diagnóstico y también afecta a la confianza de la población objetivo de dicha vacuna, ya que se especifica en qué casos ocurren estos eventos. Lo cierto es que aunque algunos eventos adversos graves estén documentados como AEFI de ciertas vacunas, la baja frecuencia de estos provoca gran dificultad para relacionarlos de forma clara y evidente con la vacuna ya que la relación entre estos eventos y la variabilidad genética necesita años para corroborarse de manera fiable (Elmgren et al., 2013) (Clothier, 2020).

En referencia al registro de eventos adversos graves (SAE), según la definición de la OMS, se considera grave “aquella reacción adversa que es mortal o potencialmente mortal, que ocasiona una discapacidad permanente o significativa o que requiere hospitalización o la prolonga. A efectos de notificación, también son tratadas como graves aquellas sospechas de reacción adversa que se consideren importantes desde el punto de vista médico, aunque no cumplan los criterios anteriores”. Por ejemplo, la anafilaxia se considera un SAE ya que aunque con una intervención a tiempo puede no tener consecuencias, es un evento potencialmente fatal. A la hora de registrar un

SAE se hace inmediatamente, y la gravedad de estos eventos se evalúan en función del tratamiento requerido y el resultado del evento. Esta definición de evento adverso grave es según las directrices de la ICH (Conferencia Internacional sobre armonización de requisitos técnicos para el registro de productos farmacéuticos para uso humano) (Enwere et al., 2015) (Clothier, 2020).

Si nos centramos en ejemplos concretos de farmacovigilancia de vacunas, podemos hablar de la valoración de seguridad de la vacuna antimeningocócica conjugada del grupo A, en la cual se hizo una evaluación inmediata, durante los siguientes 30-60 minutos después de la administración de la vacuna, en esta evaluación se vigilaba cualquier tipo de evento adverso que pueda aparecer inmediatamente después de la vacuna. En este tiempo se suelen detectar reacciones de hipersensibilidad, reacción local, etc (Enwere et al., 2015).

Otro ejemplo de farmacovigilancia de vacunas lo encontramos con la vacuna del papiloma (vacuna contra el VPH-16/18), en julio de 2010 se habían administrado unas 4,5 millones de dosis de dicha vacuna en Reino Unido, los eventos que se notificaron con más frecuencia estaban relacionados con episodios de nerviosismo y ataques de pánico relacionados con la vacunación, el 17% fueron reacciones en el lugar de la inyección y el 11% reacciones alérgicas. Tras dos años de vacunación, la agencia reguladora encargada del seguimiento determinó que el beneficio/riesgo era positivo y por tanto la vacunación era una decisión acertada. El fallecimiento de un adolescente vacunado desencadenó la puesta en cuarentena de la vacuna por parte de la empresa farmacéutica, tras la demostración de que el fallecimiento no estaba ligado al proceso de inmunización, la vacuna salió de la cuarentena pero ante la inquietud de la población, se optó por hacer unos informes periódicamente informando respecto eventos adversos, y estableciéndose un método de farmacovigilancia y que actualmente es imitado en España, ya que la AEMPS publica de forma periódica informes sobre las vacunas autorizadas frente a COVID-19 (Angelo et al. 2014).

En la historia de la farmacovigilancia de vacunas han surgido diferentes iniciativas con el fin de apoyar y coordinar la farmacovigilancia a nivel mundial: la *iniciativa Centinela*, es una de ellas, creada por la FDA, esta se centraba en llevar a cabo un programa de monitoreo rápido de la seguridad de la inmunización posterior a la autorización, esta iniciativa fue utilizada con la vacuna contra Influenza en ancianos, gracias a los datos que iban proporcionando diferentes servicios médicos. Otra iniciativa a destacar a nivel internacional, es un proyecto europeo para la comunicación y vigilancia de eventos adversos en vacunas, proyecto-VAESCO, esta iniciativa promovía la vigilancia a tiempo real con datos de las bases de datos de historia clínica, lo cual permite una identificación rápida de eventos adversos además de mejorar la confianza de la población respecto a la seguridad de las vacunas (Elmgren et al., 2013).

La OMS junto a diferentes expertos en vacunas han desarrollado diferentes estrategias para optimizar la farmacovigilancia a nivel mundial, unificando criterios y mejorando los sistemas de identificación de AEFI como prioridad para mantener la seguridad de las vacunas, dentro de esta estrategia entra la creación una iniciativa llamada Global Vaccine Safety Initiative (GVSI), dentro de esta iniciativa existe un proyecto con ocho objetivos (Clothier, 2020):

- Detección de AEFI
- Investigación de señales de seguridad
- Comunicación sobre la seguridad de las vacunas
- Herramientas y métodos
- Marco regulador de la farmacovigilancia
- Asistencia técnica y formación
- Análisis y respuesta mundial
- Intercambio de información

1.5. ¿Qué es *Brighton Collaboration*?

Brighton Collaboration es una “comunidad no gubernamental que tiene como objetivo promover y mejorar la seguridad de las vacunas.” Debido a la rapidez que hoy día se distribuyen las vacunas y a la población tan amplia a la que abarca, es necesario estandarizar la información para que sea igual de accesible y válida para todos los profesionales sanitarios (Brighton Collaboration, 2021).

Sin embargo, para su origen nos remontamos al año 1999, cuando el Dr. Robert Chen pidió mejorar la calidad de los datos de seguridad de las vacunas en una conferencia sobre vacunas en *Brighton*, Inglaterra.

En 2007, la FDA recomienda el uso de definiciones estandarizadas de casos de Brighton Collaboration.

En 2008, la EMA recomienda el uso de los estándares de Brighton Collaboration.

En 2010, Brighton Collaboration contribuye al análisis del panorama mundial de la seguridad de las vacunas de la OMS.

En 2020, el Comité Asesor Mundial sobre Seguridad de las Vacunas (GACVS) de la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomendó que “cualquier revisión de la seguridad de las nuevas vacunas se base en las plantillas estandarizadas de Brighton Collaboration apropiadas para la **evaluación de riesgo-beneficio de las vacunas** (por plataformas tecnológicas) cuando estén disponibles y aprobados, que ofrecen un enfoque estructurado para evaluar la seguridad ” (Brighton Collaboration, 2021).

1.6. Detección de AESI.

Comenzando por definir el concepto de AESI, es un “evento de importancia médica que tiene el potencial de ser asociado causalmente a una vacuna y que necesita ser cuidadosamente monitoreado y confirmado por estudios específicos”. Este necesita ser investigado para poder comprender el por qué ocurre y establecer sus características (World Health Organization, 2020).

Es importante cuando aparece una señal saber distinguir entre un AESI y un AEFI. En primer lugar hablamos de señal cuando, según CIOMS, aparece información

acerca de una asociación causal o nueva información sobre una asociación ya conocida, entre una acción, como la vacunación, y un evento. A la hora de detectar un AEFI se presta atención a cualquier evento inesperado, un evento esperado que varía significativamente su incidencia, eventos que aparecen separados en el tiempo al momento de la administración de la vacuna, etc, (Clothier, 2020).

La identificación de un AESI, se lleva a cabo gracias a un sistema de vigilancia activa sobre la seguridad de las vacunas (AVSS) por parte del profesional sanitario que se encarga de precisar si el evento en cuestión está enlazado a la vacunación, independientemente de cuál sea el estado de inmunización. Este sistema de vigilancia aúna toda la información relativa a eventos post-vacunación (AEFI), teniendo en cuenta las características de la población que los presenta, de forma que puede establecer la incidencia y el riesgo relativo de estos eventos (World Health Organization, 2020).

Es importante conocer que existen grupos asesores para la autorización de una vacuna que se encargan, además de asegurar la vigilancia activa para detectar AESI, de revisar el plan de gestión y valorar beneficios/riesgos. Estos son grupos asesores técnicos de inmunización nacionales (NITAGS) y grupos asesores técnicos de inmunización regionales (RITAGS) (World Health Organization, 2020).

Pese a la rigurosidad en los ensayos con vacunas y lo mucho que se vigila la aparición de cualquier evento que pueda ser un AESI, hay un porcentaje de población que desconfía mucho de estas, ya que hace años se llegó a relacionar, por ejemplo, con la aparición de la enfermedad llamada trastorno del espectro autista (TEA) o autismo en niños, la explicación a esto es sencilla, y es que el diagnóstico de esta enfermedad llegaba siempre después de que ese niño hubiese pasado por varios procesos de inmunización, pero nunca se llegó a demostrar que la causa de esta enfermedad fuesen las vacunas. Esta mala publicidad provoca que todavía hoy siga habiendo desconfianza hacia las vacunas, por un supuesto AESI falso (Aps et al., 2018).

Respecto a los AESIS relacionados con una vacuna en concreto, como la vacuna del papiloma humano, esta se ha relacionado con AESIS como el Síndrome de Guillain-Barré o el Síndrome de Taquicardia Ortostática Postural, ambas enfermedades afectan al sistema nervioso y aunque algunos estudios han relacionado estas enfermedades como AESIS de estas vacunas, la OMS no lo ha relacionado y afirma que no se han notificado eventos adversos graves relacionados con estas vacunas tras su administración a millones de personas y además afirma que la frecuencia de dichas enfermedades es similar a las anteriores a la vacunación. (Aps et al., 2018)

1.7. Farmacovigilancia de las vacunas frente a COVID-19.

Centrándonos en las vacunas COVID-19, los sistemas de farmacovigilancia debían estar preparados para llevar a cabo una vigilancia activa y publicación de información a tiempo real ya que la necesidad de información es evidente y eso obliga a acelerar los procesos de actualización sobre todo respecto a la seguridad de las mismas. Además de la rapidez en la actualización, es necesario que ante cualquier problema de seguridad se actúe de manera rápida y eficaz, detectando AEFI y AESI (World Health Organization, 2020).

Para esta vigilancia activa de las vacunas de COVID-19, la guía CIOMS (guía de pautas éticas internacionales para la investigación biomédica en seres humanos) establece una pauta de actuación para los sistemas AVSS y además determina cómo actuar ante ciertos hechos que pueden precisar, por ejemplo, de un ensayo post-comercialización. Es importante saber cómo actuar ante diferentes tipos de AESI ya que es muy probable que cualquier evento de cierta importancia se notifique debidamente si esta aparece poco tiempo después de la vacunación, en cambio, si ocurre algún evento de forma tardía, es probable que este no se relacione con la vacuna y no se tenga en cuenta para la farmacovigilancia, es en esta última situación en la que los sistemas de farmacovigilancia tienen un papel fundamental a la hora de detectarlos y relacionarlos con la vacunación. Uno de los eventos relacionados con la vacunación que pueden aparecer de forma tardía es la enfermedad potenciada

asociada a la vacuna (VAED) o la inmunopatogénesis (World Health Organization, 2020).

Los diferentes perfiles de reactividad de la población eran esperables tras la vacunación contra COVID-19, debido a la diversidad en la población objetivo, diversidad de edad, comorbilidades, medicamentos concomitantes, etc. Algunos de los AESI detectados como enfermedad de las arterias coronarias, enfermedad cerebrovascular en el caso de los ancianos, podrían haberse detectado en ausencia de inmunización, esto es importante diferenciarlo para que no se atribuyan, equivocadamente, a la vacuna ciertos eventos adversos de gravedad (World Health Organization, 2020).

La campaña de vacunación ha sido una campaña de inmunización masiva, lo que significa que en muy poco tiempo se inmuniza a mucha población por lo que la detección de cualquier AEFI y AESI es esencial para poder paralizar la vacunación en caso de ser necesario. La población siente preocupación por esta situación, por lo que es esencial que los sistemas de AVSS obtengan y procesen datos de vigilancia a tiempo real (World Health Organization, 2020).

Actualmente el proceso de vacunación en España, se está llevando a cabo con las 4 vacunas autorizadas: Comirnaty (Pfizer), COVID-19 Vaccine Moderna, Vaxzevria (Astrazeneca) y COVID-19 Vaccine Janssen. En el 5º informe de farmacovigilancia de la AEMPS a fecha de 7 de mayo de 2021, se determina que (AEMPS, 2021):

- La efectividad de la vacunación frente a la infección sintomática y asintomática ha sido del 81% al 88% según el tipo de estudio.
- La efectividad para evitar la hospitalización y el fallecimiento ha resultado del 71% y del 82% respectivamente.
- Se estima que hasta el 4 de abril, la campaña de vacunación ha evitado, al menos, 17.000 casos de COVID-19 y 3.500 fallecimientos por este motivo (AEMPS, 2021).

Objetivos.

OBJETIVO GENERAL:

Aproximación a los métodos de evaluación de eventos adversos asociados a las vacunas. Estado del arte de los estudios en farmacovigilancia de vacunas.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

1. Revisión de los métodos asociados a un análisis en tiempo real de la farmacovigilancia de vacunas.
2. Búsqueda de los parámetros que puedan influir en valorar la causalidad de un evento adverso.

Metodología de la revisión sistemática.

En primer lugar, se hizo una búsqueda rápida acerca de la farmacovigilancia de vacunas y su historia, para situar el tema y poner en pie la introducción de la revisión, a través de Google Scholar, en la que se seleccionaron 5 artículos, que son los siguientes: Alomar et al., 2019; Armijo y González, 2001; Elmgren et al., 2013; Enwere et al., 2015 e Iglesias et al., 2003.

Para dar respuesta a los objetivos de este informe se ha llevado a cabo una búsqueda de información a través de diferentes fuentes haciendo una revisión sistemática de la literatura publicada en la base de datos Pubmed (Pubmed, 2021).

Las revisiones y artículos que se seleccionaron posteriormente fueron revisiones sistemáticas y metanálisis. Además, se realizó una búsqueda a partir de la información disponible en las webs de la US Food Drug Administration, Brighton Collaboration, de la Organización Mundial de la Salud y en la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Búsqueda hasta el 7 de junio de 2021.

La búsqueda en la base de datos Pubmed, se hizo a partir de las siguientes palabras claves y términos MESH: adverse event, adverse effect, vaccine, AESI, safety

surveillance y post marketing study. Restringiendo la búsqueda a revisiones sistemáticas y revisiones en general. El periodo de búsqueda se realiza desde el 1 enero del 2016 hasta el 7 de junio de 2021, obteniéndose los siguientes resultados:

N° DE BÚSQUEDA	BÚSQUEDA	FILTROS	RESULTADOS
1	“Adverse event*” {Title/Abstract}	Review, Systematic review	34273
2	“Adverse effect*” {Title/Abstract}	Review, Systematic review	42693
3	“post marketing stud* {Title/Abstract}	Review, Systematic review	113
4	“safety surveillance” {Title/Abstract}	Review, Systematic review	123
5	AESI {Title/Abstract}	Review, Systematic review	3
6	Vaccine* {Tittle}	Review, Systematic review	16580
7	#1 or #2		73420
8	#3 or #4 or #5 #		238
9	#6 and #7		734
10	#6 and #8		38
11	#9 or #10		755
12	#11, from 2016 - 2021#		266

Los criterios de inclusión que se utilizaron en la búsqueda fueron los siguientes:

- Artículos que pudiéramos obtener íntegros.
- Artículos en inglés o español.
- Artículos relacionados que ayuden a dar respuesta a nuestro objetivo.

Los criterios de exclusión fueron los siguientes:

- Artículos que trataban temas de fabricación, aplicaciones y eficacia.
- Artículos que no tuvieran acceso permitido.
- Artículos que recopilan información de estudios controlados, como ensayos clínicos.

Con el objeto de identificar aquellos estudios de interés para su lectura a texto completo, en primer lugar se revisó el título y el resumen de todas las referencias localizadas en la búsqueda bibliográfica. Posteriormente, para obtener el conjunto final de estudios incluidos, se aplicaron los criterios de selección establecidos a todos los artículos recuperados. Finalmente se han utilizado 14 artículos (Anexo 1), con los cuales se ha podido responder a los diferentes objetivos de esta revisión.

Los análisis de la bibliografía de los artículos seleccionados nos ha permitido identificar otras publicaciones directamente relacionadas con los aspectos más relevantes de nuestro estudio. Para el análisis del árbol de referencias o búsqueda por referencia citada se ha utilizado la base de datos Web of Science (Web of Science (WOS), 2021).

Respecto a la organización de la bibliografía, se ha llevado a cabo a partir de un programa de gestión bibliográfica denominado Zotero.

Resultados.

En la difícil tarea de evaluar y estudiar la causalidad de las posibles señales que ocurren tras un proceso de vacunación, y poder clasificarlas como evento adverso o no, se han identificado y estudiado una serie de parámetros que pueden influir en el valor e interpretación de los datos obtenidos. Estas variables son: el tiempo a riesgo, la incidencia basal, distinción entre AEFI y AESI, la cobertura de vacunación poblacional, la edad y el sexo.

4.1 Importancia de la detección de AEFI y AESI en la vigilancia de vacunas.

Una vacuna es un medicamento con requerimientos de seguridad más altos, esto se debe a dos motivos principalmente, el primero que se administra a personas sanas y el segundo que generalmente la autorización de una vacuna va seguida de una inmunización masiva de la población para conseguir los objetivos de inmunidad (Bonhoeffer et al., 2002).

Existe un procedimiento para relacionar un evento que ocurre en un sujeto inmunizado por una vacuna, con dicha vacuna. Ya que, cualquier evento que ocurra después de una inmunización no debe darse por hecho que va relacionado con ella sino hay que establecer relaciones causa-efecto que lo justifiquen y estandarizar la detección de cada AEFI (Bonhoeffer et al., 2002).

El procedimiento es el siguiente, se establecen grupos de trabajo de diferentes países, estos grupos mediante revisiones bibliográficas, conferencias, etc, establecen la definición de un AEFI concreto. Esta definición será revisada por un grupo de expertos en la materia y de expertos en seguridad de vacunas, tras el doble chequeo de las definiciones, estas pueden aplicarse a cualquier evento que se ajuste a las mismas y así definir o no un evento como AEFI. Esta estandarización de los casos de AEFI se estableció por parte de la Brighton Collaboration (Bonhoeffer et al., 2002). Después de establecer las definiciones estandarizadas y ver que los eventos se ajusten a ellas, el segundo paso es determinar que el tiempo transcurrido desde el proceso de inmunización hasta la manifestación del posible evento es lógico. Para que la causalidad se pueda demostrar es esencial que el tiempo encaje (Di Pasquale et al., 2016).

Existe una plataforma llamada SPEAC (Safety Platform for Emergency Vaccines) que ha establecido un método para caracterizar los AESI de las vacunas, definidos por la Brighton. Esto permite dar a cada uno la importancia que merecen además de caracterizar la vinculación con la vacuna. SPEAC estableció los siguientes criterios (Law, 2021):

- Relación comprobada entre el evento y la vacunación.
- Relación probada con la vacuna en desarrollo.
- Preocupación sobre la inmunopatogénesis.
- Preocupación por la replicación viral durante el desarrollo de la enfermedad potenciada.
- Preocupación por haberse demostrado en animales, por ejemplo.

Cuando nos encontramos con un evento que se ajusta a alguno de estos criterios lo incluimos como AESI de esa vacuna. En la Figura 1 se observa como se caracteriza cada AESI con los criterios mencionados (Law, 2021).

BODY SYSTEM	AESI TYPE	RATIONALE FOR INCLUSION AS AN AESI (SEE FOOTNOTE)
Neurologic	Generalized convulsion	1, 2, 4
	Guillain-Barré Syndrome (GBS)	2
	Acute disseminated encephalomyelitis (ADEM)	3
Hematologic	Thrombocytopenia	1, 2
Immunologic	Anaphylaxis	1, 2
	Vasculitides	3, 4
Other	Serious local/systemic AEFI	1, 2

1. Proven association with immunization encompassing several different vaccines
2. Proven association with vaccine that could theoretically be true for CEPI vaccines under development
3. Theoretical concern based on immunopathogenesis.
4. Theoretical concern related to viral replication during wild type disease.
5. Theoretical concern because it has been demonstrated in an animal model with one or more candidate vaccine platforms.

Figura 1. Clasificación de AESI según la estandarización de *Brighton Collaboration*. Extraída de (Law, 2021).

Respecto a los eventos específicos aparecidos tras la vacunación frente a COVID-19 se han considerado los siguientes eventos (Figura 3) como AESI relevantes según los criterios establecidos por SPEAC, mencionados anteriormente:

BODY SYSTEM	COVID-19 (red font identifies AESI with existing published Brighton Case Definitions)	RATIONALE FOR INCLUSION AS AN AESI (SEE FOOTNOTE)
Immunologic	Enhanced disease following immunization	1 formalin-inactivated measles/RSV vaccines; HIV vaccine 2 Chimeric Yellow Fever Dengue vaccine 5 mouse models SARS/MERS-CoVs
	Multisystem inflammatory syndrome in children	3, 4
Respiratory	Acute respiratory distress syndrome (ARDS)	3, 4
Cardiac	Acute cardiac injury including: <ul style="list-style-type: none"> • Microangiopathy • Heart failure and cardiogenic shock • Stress cardiomyopathy • Coronary artery disease • Arrhythmia • Myocarditis, pericarditis 	3, 4
Hematologic	Coagulation disorder <ul style="list-style-type: none"> • Deep vein thrombosis • Pulmonary embolus • Cerebrovascular stroke • Limb ischemia • Hemorrhagic disease 	3, 4
Renal	Acute kidney injury	3, 4
Gastrointestinal	Liver injury	3, 4
Neurologic	Guillain Barré Syndrome	4
	Anosmia, ageusia	3, 4
	Meningoencephalitis	1, 4
Dermatologic	Chilblain-like lesions	3, 4
	Single organ cutaneous vasculitis	3, 4
	Erythema multiforme	3, 4

1. Proven association with immunization encompassing several different vaccines
2. Proven association with vaccine that could theoretically be true for CEPI vaccines under development
3. Theoretical concern based on immunopathogenesis.
4. Theoretical concern related to viral replication during wild type disease.
5. Theoretical concern because it has been demonstrated in an animal model with one or more candidate vaccine platforms.

Figura 2. Clasificación de AESI de vacunas COVID-19 según la estandarización de Brighton Collaboration. Extraída de (Law, 2021).

Un evento adverso de especial interés es por ejemplo la enfermedad potenciada asociada a la vacuna, que consiste en una reacción inmune ante la enfermedad que presenta más riesgos que si esta hubiese ocurrido antes de la vacunación, esto está asociado a una intensificación dependiente de anticuerpos (Haynes et al., 2020).

El Síndrome de Guillain-Barré, es otro AESI clasificado, según algunos estudios tiene picos de incidencia en grupos de edades bajas y altas, siendo un 50% más probable padecerla por cada 10 años de aumento de edad (Gubernot et al., 2021). Este síndrome, es un tipo de evento raro y es necesaria una población abundante para determinar su incidencia (Moro et al., 2019). Si comparamos la incidencia de dicho síndrome tras la vacunación contra la gripe H1N1, se extraen de diferentes estudios la conclusión de que aumentaron los casos tras la vacunación aunque hay que destacar que más de la mitad de los diagnosticados estuvieron expuestos a algún factor de riesgo antes de la vacunación (Gubernot et al., 2021). En 1976, en la campaña de vacunación frente a la gripe porcina se asoció esta vacuna con dicho síndrome (Moro et al., 2019). Otro dato importante es que la incidencia de este síndrome aumentó después del periodo de pandemia, de 0.93/100.000 a 2.43/100.000 lo que hace pensar que pudiera ser derivado de la infección por COVID-19, esta asociación aún está en estudio (Gubernot et al., 2021).

Para la detección de “eventos raros” o “muy raros” existen los estudios colaborativos, se trata de un convenio entre diferentes países que permite aunar información recopilada en la farmacovigilancia de determinada vacuna, lo cual aporta mucha información y puede ser muy útil para este tipo de eventos ya que si no se unieran los datos tendríamos casos insuficientes para poder estudiarlos. Además, este tipo de estudios permite la investigación en poblaciones menos numerosas como pueden ser las embarazadas. Este estudio se hizo, por ejemplo, en Europa a través de la iniciativa VAESCO, para investigar la posible relación entre la vacuna frente a Influenza y el Síndrome de Guillain-Barré. Otro ejemplo de estudio colaborativo fue el llevado a cabo entre Suecia y Dinamarca sobre la vacuna frente al papiloma humano y su relación con enfermedades autoinmunes (Dodd et al., 2021).

Es importante tener en cuenta, a la hora de detectar un evento adverso y su asociación con la vacuna, los posibles errores que se pueden cometer, por ejemplo, hay que prestar atención a eventos que por las características de la población vacunada sean más probables que aparezcan y no por ello tiene que ser derivado de la vacuna, es

decir, si vacunamos a población con problemas crónicos, como enfermedades cardiovasculares, y aparecen eventos cardiovasculares habría que valorar si esta población ya tiene una tasa de incidencia basal más alta en este tipo de eventos, por ejemplo un infarto agudo de miocardio (Moro et al., 2019).

4.1.1. Vigilancia activa y pasiva.

Para la detección de AEFI, el seguimiento puede ser activo o pasivo. La vigilancia activa trata de determinar las incidencias de AEFI ya estandarizados, en poblaciones representativas, este sistema de vigilancia tiene como virtud que se conoce la población total sobre la que se mide la incidencia. Tras determinar la incidencia, se compara con una población seleccionada que no haya recibido la vacuna o se escoge a la misma población vacunada, pero se estudia su incidencia tiempo antes de la vacunación (Chandler, 2020).

En el caso de la vigilancia pasiva, es en la que se sustenta la farmacovigilancia, está basada en la información espontánea que se notifica en las diferentes plataformas, como pueden ser VAERS (Sistema de notificación de eventos adversos de vacunas en EEUU) o Eudravigilance (Base de datos de notificación de eventos adversos en Europa). En este tipo de vigilancia se investiga si aparece alguna relación alterada un evento concreto y una vacuna concreta, basándonos en los informes de eventos adversos, respecto a los esperados (Chandler, 2020). VAERS está considerado como un sistema de notificación importante, ya que sus notificaciones tienen una enorme repercusión debido a su gran capacidad de detectar eventos adversos raros. VAERS junto a Vaccine Safety Data Link (VSD) son dos proyectos de farmacovigilancia de vacunas de EEUU, llevados a cabo por Centro de Control y Prevención de Enfermedades (CDC) de EEUU (Moro et al., 2016).

Para un seguimiento correcto de farmacovigilancia, se combinan ambos tipos de vigilancia (Chandler, 2020).

4.2. Tiempo a riesgo.

El tiempo que tarda en aparecer un evento adverso tras un proceso de inmunización es a lo que nos referimos con tiempo a riesgo. En función de este tiempo variará la posibilidad de establecer una relación de causalidad entre la vacunación con el evento en cuestión. Conocer el tiempo a riesgo de un evento adverso de importancia es muy beneficioso, a la hora de detectarlo a tiempo en los sujetos vacunados y disminuir las consecuencias que este pudiera tener en la población (Mahaux et al., 2016).

Otro de los factores a tener en cuenta para evaluar el tiempo que debemos estar alerta para detectar un evento adverso, es decir, la ventana de posible aparición del evento adverso, es que tenemos que diferenciar entre procesos de vacunación de una sola dosis o de más de una, ya que variará el cálculo de días de dicha ventana. En el caso de vacunación con más de una dosis, hay que determinar si los periodos de riesgo se solapan o si estos son menores al tiempo entre dosis y por tanto serían periodos independientes (Mahaux et al., 2016).

Una información más detallada de diferentes tiempos de riesgo la encontramos en la siguiente tabla, basada en información extraída de una actualización sobre la monitorización sobre COVID-19 por parte de la FDA, aparecen AESI que han ocurrido tras la campaña de vacunación. En ella se determina la ventana de riesgo de aparición de cada evento adverso y el tiempo en estudio tras la vacunación, que en todos los eventos es de un año. El tiempo a riesgo más amplio, de 1 a 42 días, lo encontramos en eventos como Síndrome de Guillain-Barré, Parálisis de Bell, encefalomiелitis, narcolepsia, apendicitis, miocarditis, pericarditis, trombocitopenia inmunitaria, mielitis transversa y síndrome inflamatorio multisistémico. En la ventana de riesgo de 1 a 28 días destacan un accidente cardiovascular hemorrágico y no hemorrágico, infarto agudo de miocardio, trombosis venosa profunda y coagulación intravascular diseminada. Y en el periodo de 0 a 1 día estaría la anafilaxia (FDA, 2021).

Tabla 1. AESI más frecuentes, ventana de seguimiento y tiempo a riesgo de cada uno de ellos. Basada en información de (FDA, 2021).

AESI	Grupos de edad de interés	Clean window (Ventana de seguimiento)	Risk window (Tiempo a riesgo)
Síndrome Guillain-Barré	Todos	365 días	1-42 días
Parálisis de Bell	Todos	365 días	1-42 días
Anafilaxia	Todos	365 días	0-1 días
Encefalomiелitis	Todos	365 días	1-42 días
Narcolepsia	Todos	365 días	1-42 días
Apendicitis	Todos	365 días	1-42 días
Accidente cardiovascular no hemorrágico	Todos	365 días	1-28 días
Accidente cardiovascular hemorrágico	Todos	365 días	1-28 días
Infarto agudo de miocardio	Todos	365 días	1-28 días
Miocarditis/Pericarditis	Todos	365 días	1-42 días
Trombosis venosa profunda	Todos	365 días	1-28 días
Embolia pulmonar	Todos	365 días	1-28 días
Coagulación intravascular diseminada	Todos	365 días	1-28 días
Trombocitopenia inmunitaria	Todos	365 días	1-42 días
Mielitis transversa	Todos	365 días	1-42 días
Síndrome inflamatorio multisistémico	Todos	365 días	1-42 días

Tras la evaluación del tiempo post-vacunación al que aparece un evento adverso, concretamente en el caso de eventos tromboembólicos relacionados con las vacunas frente a COVID-19, estaríamos en una media de entre 4 y 20 días post inmunización (Angeli et al., 2021).

4.3. Incidencia basal.

La incidencia de un evento adverso evalúa la dinámica de un acontecimiento adverso en un grupo en estudio durante un tiempo determinado. A través de los estudios de cohortes podemos obtener las tasas de incidencia de ciertos eventos adversos provocados por un medicamento en estudio (ANMAT, 2009)

Cuando hablamos de incidencia basal de un evento, nos referimos a los casos de este en la población sin que en ellos interfiera la vacuna. La tasa de incidencia basal también es conocida como incidencia de fondo, en la que vemos el número de casos que ocurren de manera natural y en una población equivalente demográficamente (Mahaux et al., 2016). Nos interesa comparar la incidencia basal con la nueva incidencia de un evento adverso para poder determinar con certeza si los casos ocurridos tras la vacunación exceden los esperados.

En ocasiones, para obtener los datos de incidencia basal de ciertos eventos adversos, pueden extraerse de la incidencia que se da en el brazo control del ensayo clínico, ya que este no estará expuesto a la vacuna en estudio, aunque estos datos pueden estar influidos por el propio “efecto placebo” y podemos obtener incidencias erróneas y no similares a las ocurridas en la población real (Haynes et al., 2020).

Relacionado con la incidencia basal se encuentra el proyecto ACCESS, es un estudio europeo financiado por la EMA y que España lleva a cabo a través del programa BIFAP. El programa BIFAP es un proyecto español que participa en diversos proyectos europeos para garantizar la seguridad de las vacunas. El objetivo principal del proyecto ACCESS es calcular las incidencias basales de diversos AESI y analizar a través de FEDRA los posibles aumentos de casos respecto a los esperados. Hoy día se trabaja para conocer las incidencias basales por año, de 37 AESI definidos por la AEMPS, desde el año 2017 hasta 2020 (antes del comienzo de la vacunación) (AEMPS, 2020).

Si nos centramos en las vacunas frente a COVID-19, los estudios acerca de la incidencia de eventos adversos tromboembólicos están siendo determinantes debido a la preocupación de la población respecto a este tema. Comparando la incidencia de dichos eventos en las vacunas Vaxzevria y COVID-19 Vaccine Janssen, el PRAC de la EMA tras la observación exhaustiva de los casos de trombosis, entre los que hubo algunos con el fallecimiento de los pacientes como desenlace, determinó que es poco frecuente o muy raro que coincidan en un sujeto vacunado niveles de plaquetas bajos (factor de riesgo para este evento) y coágulos, además es importante tener en cuenta que la propia enfermedad tiene una incidencia mucho mayor de eventos tromboembólicos, por lo que la relación beneficio-riesgo seguía siendo positiva. Para llegar a esta conclusión, se estudió la incidencia esperable en una semana y un mes en una población equivalente a la población que ya había sido inmunizada tras lo que se determinó que no aumentaban estos casos tras la vacunación, sino que la incidencia era similar a la esperable sin vacuna (Angeli et al., 2021).

4.4. Cobertura de población.

Con cobertura de población nos referimos al porcentaje de población que está vacunado al momento en el que se contrasta dicha información. Es importante que el porcentaje sea alto para lograr la inmunidad de grupo y mantenga a la población libre de la enfermedad, en el momento en el que la cobertura de la vacuna baja, aumentarían los casos de la enfermedad (Di Pasquale et al., 2016).

Tras programas de inmunización masivos en los que la población queda prácticamente libre de la enfermedad, y por tanto exista un descenso de preocupación por la enfermedad en cuestión, es importante la responsabilidad de la vacuna ante esta situación de inmunidad, ya que si la población deja de vacunarse, aumentará la incidencia de la enfermedad (Bonhoeffer et al., 2002).

También es importante para mantener una cobertura de población alta, que haya transparencia informativa sobre los eventos que puedan estar ocurriendo con la vacunación, evitando informaciones falsas que creen desconcierto y provoquen en ciertos sectores de población el rechazo a la vacuna, ya que eso disminuiría la cobertura de población. Este

descenso de confianza y por tanto de vacunación, llevaría a un aumento de incidencia de la enfermedad como se observa en el siguiente gráfico (Figura 4) (Bonhoeffer et al., 2002).

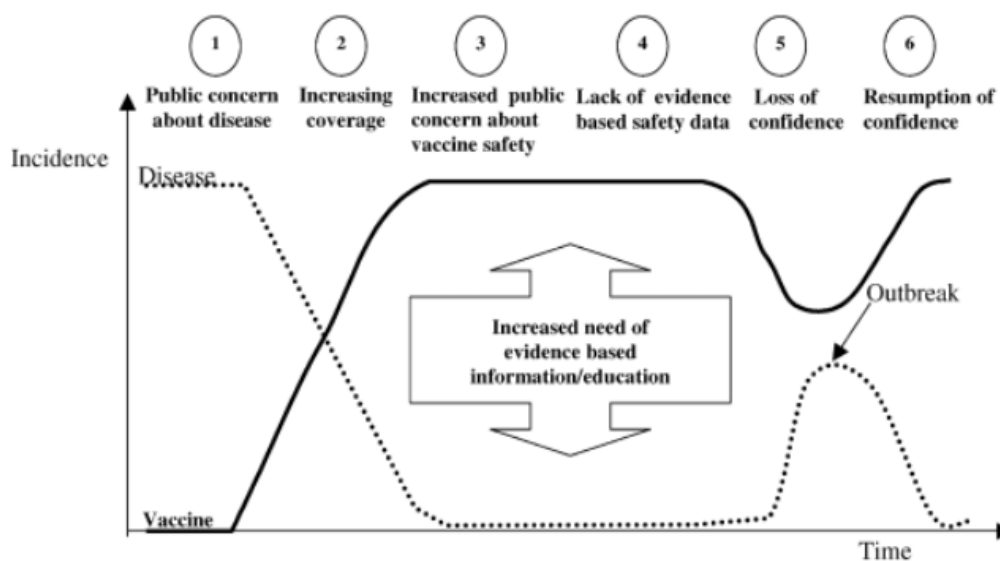


Figura 4. Gráfico que muestra la incidencia de enfermedad frente al índice de vacunación. Extraída de (Bonhoeffer et al., 2002).

Un ejemplo de esto lo podemos ver en el descenso de cobertura de población en Vietnam en 2013, en la vacunación contra la hepatitis B, la cual descendió de 75,6% a 56% debido a la aparición de algunos eventos graves, esto se tradujo en un aumento en los fallecimientos futuros, unos 17.000 fallecimientos y 90.000 infecciones crónicas más, debidos a esta bajada de vacunación. Estos datos se concluyeron a partir de un modelo matemático (Gidudu et al. 2020).

Para mantener una cobertura de población alta, la evaluación de causalidad entre el evento en estudio y la vacuna debe hacerse de manera rápida y transparente. Esta evaluación de causalidad, se lleva a cabo a partir de un procedimiento establecido por la OMS en 2013, según afirma Joshi et al. 2018, estos pasos serían: evaluar si el evento en cuestión reúne características suficientes para determinar que la vacuna sea una posible causa; comprobar los parámetros que asocian el evento a la vacuna; aplicar un método que permita confirmar la causalidad y por último clasificar el evento según la estandarización de la Brighton. Las conclusiones de este proceso pueden ser: que se confirme la causalidad de manera consistente; resultado indeterminado, esto podría ser por falta de tiempo por lo que es importante la revisión periódica; podemos obtener un resultado insuficiente, que no permite establecer relación ya que podrían ser coincidentes; y por último podríamos obtener un resultado inclasificable, por no tener información adecuada para comprobar la relación, pudiendo revisar periódicamente este hecho por si en un futuro se llega a otra conclusión (Joshi et al., 2018).

4.5. Edad y sexo como factores determinantes.

La probabilidad de que se produzca un evento adverso se ve influida (entre otras cosas) por la fisiología del sujeto que recibe la vacuna, siendo diferente la farmacocinética entre diferentes personas ya que afecta el sexo, la edad, situación de embarazo (Armijo y Gonzalez, 2001).

La eficacia de las vacunas también puede variar en función de la edad, por ejemplo es el caso de la vacuna contra el virus del papiloma humano, en los estudios desarrollados en mujeres de diferentes edades con esta vacuna, se llegó a la conclusión de que la eficacia de esta era menor a medida que el sujeto vacunado era mayor (Arbyn and Xu, 2018).

Respecto al sexo, parece que existen evidencias que indican que afecta tanto a la aparición de eventos adversos como a la eficacia de las vacunas, debidas en teoría a las diferencias hormonales y en la fisiología de los órganos sexuales. A partir de la recopilación de datos a lo largo del tiempo y de diferentes vacunas, se puede determinar que respecto a datos de eficacia parece que las mujeres presentan anticuerpos más duraderos en el tiempo, por ejemplo en la vacuna frente a rubéola, sarampión y paperas (Vacuna Triple Vírica), se demostró que 14 años después de la vacuna, las mujeres presentaban más anticuerpos y más protección ante una posible infección. Se cree que en esta diferencia pueden tener gran parte de culpa las hormonas, aunque no solo estas son la causa de las diferencias, ya que se aprecia diferencias en vacunas que se administran antes de la pubertad. En la vacuna frente a influenza estacional o gripe, se observaron datos de mayor inmunidad en mujeres, incluso si estas recibían una dosis menor que sus equivalentes masculinos (Fischinger et al., 2019).

En referencia a los datos de eventos adversos, se ha demostrado mayor respuesta inflamatoria por parte del sexo femenino, mayor tasa de eventos adversos en estas, y una respuesta más intensa frente a adyuvantes de las vacunas, lo cual puede ser una diana importante sobre la que estudiar para disminuir eventos adversos en este sector de la población. Tras la observación de que en algunos casos la inmunidad se mantiene alta incluso a dosis menores, esta podría ser otra línea de actuación para disminuir los eventos adversos en mujeres (Fischinger et al., 2019).

Si nos centramos en las vacunas frente a COVID-19, según la AEMPS, hasta el 25 de abril, se habían notificado 17.297 eventos adversos, o lo que es lo mismo, se notificaron 121 eventos adversos por cada 100.000 dosis administradas. Hasta dicha

fecha, las notificaciones pertenecían a 3.200 hombres de los cuales 401 eran mayores de 65 años y a 13.839 mujeres de las cuales 880 eran mayores de 65 años. De las 17.297 notificaciones, 3.171 fueron graves (AEMPS, 2021).

Tabla 2. Distribución de las notificaciones de eventos adversos por edad y sexo. Extraída del 5º Informe de la AEMPS (AEMPS, 2021).

Grupo de edad	Hombre	Mujer
Mayor de 65 años	401	880
Adulto (18 – 65 años)	2.799	12.959

Se aprecia a través de la tabla anterior, una diferencia bastante importante entre hombres y mujeres que han presentado eventos adversos, ya que destaca el alto número de mujeres respecto a hombres, el 81% concretamente eran notificaciones de mujeres, lo cual avalaría las afirmaciones mencionadas anteriormente (AEMPS, 2021).

Discusión.

La vacunación es una de las intervenciones de salud pública con más éxito y rentables (Moro et al., 2019), sin embargo, el hecho de estar administrando un medicamento a usuarios sanos hace que el concepto de seguridad tenga más peso. La importancia de una buena vigilancia de los posibles eventos adversos, algo que puede repercutir en la confianza de la opinión pública, y una buena evaluación de los mismos, facilita una detección a tiempo de un evento grave y evitaría males mayores. Además, es esencial establecer de forma clara y correcta una relación de causalidad entre el evento en estudio y la vacuna en seguimiento, siendo una tarea nada fácil.

Para saber que la causa de un evento es la vacuna hay que conocer muy bien los tiempos de aparición de estos eventos, posibles factores que hayan podido desencadenar el evento, sin que la vacuna haya afectado, etc. Es por la complejidad

de establecer esa relación por lo que existen diversos modelos y diversas variables para confirmar la posible relación causa-efecto.

En 2020, en plena crisis pandémica, en la que nos encontramos actualmente, surgía la necesidad de unas vacunas que garantizaran la inmunización de la población frente a COVID-19. Estas debían ser desarrolladas en tiempo record además de garantizar la seguridad de la población objetivo ya que, al administrarse a personas sanas, el requerimiento sobre su seguridad es aún más alto. La gran expectación alrededor del desarrollo de estas vacunas provocó en la población un aumento de interés hacia ciertos procedimientos a los que hasta el momento no se les había prestado atención. Así es como en apenas unos meses ha crecido exponencialmente el interés por la farmacovigilancia, tarea que lleva implantada muchos años pero que pasaba más desapercibida para ciertos sectores de la población.

Debemos destacar que la farmacovigilancia es un sector sanitario en continua actualización y avance, ya que a diario aparecen nuevos eventos adversos, nuevos medicamentos que podrían provocar interacciones cruzadas, etc.

Por ello nunca se puede dar por terminado el seguimiento a ningún medicamento, en este caso como nos hemos centrado en las vacunas, aunque pasen los años los sistemas de farmacovigilancia seguirán actualizando y valorando los beneficios/riesgos de cada una de ellas, garantizando así la seguridad de la población.

Es indispensable, por tanto, aplicar las variables investigadas a estas vacunas recientemente autorizadas. Por ejemplo, los eventos tromboembólicos ocurridos tras la vacunación con diferentes vacunas autorizadas frente a COVID-19 han causado gran revuelo mediático y ha provocado que la población cuestione la seguridad de las mismas, sin embargo, la incidencia de estos ha sido baja, tanto es así que la OMS y la AEMPS ha recomendado continuar con la vacunación tras valorar todas las variables expuestas.

Esta revisión bibliográfica se ha llevado a cabo a partir de la búsqueda en Pubmed, seleccionando artículos que trataran la farmacovigilancia desde el punto de vista de la actuación ante una señal, para clasificarla como evento adverso o no. Además de artículos que tuvieran información histórica respecto a la farmacovigilancia, que pusiera en situación los comienzos de la misma. Asimismo, se han utilizado bases de datos pertenecientes a la AEMPS o la OMS para extraer información.

La revisión tiene limitaciones y fortalezas:

- Podemos destacar algunas limitaciones en esta revisión: hemos basado la búsqueda en una base de datos, descartando otras como Embase o Scopus que podrían haber completado más la información; se ha acotado la búsqueda a revisiones pudiendo dejar fuera otros artículos de interés; los datos de incidencias basales que he comentado podrían cambiar en otros artículos diferentes a los que me he basado, además no se ha evaluado la calidad de cada artículo de forma exhaustiva.
- Como fortalezas podemos poner en valor que la revisión está basada en la farmacovigilancia de diversas vacunas que completan la información que tenemos hasta el momento de las vacunas frente a COVID-19.

Conclusiones:

1. De la revisión realizada no se ha encontrado ninguna publicación que abarque todas las variables en las que se basa la farmacovigilancia.
2. La valoración del tiempo a riesgo es una variable fundamental para asociar de forma coherente un evento con su causa.
3. Podemos conocer la incidencia basal de un evento a través del brazo control de un ensayo clínico o basándonos en datos de incidencia en la población real. Esta información nos permite realizar análisis de desproporcionalidad.

4. La estandarización de los AESI por parte de la Brighton ha permitido unificar definiciones y de esta forma poder compartir información entre las diferentes organizaciones de farmacovigilancia.
5. La cobertura de población está asociada a un proceso transparente de farmacovigilancia. El número de notificaciones es esperable que sea proporcional a la población vacunada.
6. Se identifican la edad y el sexo como factores que influyen en la incidencia de muchos eventos adversos. En el caso de las vacunas COVID-19, por ejemplo, se aprecian diferencias significativas de frecuencia de eventos adversos entre hombres y mujeres.
7. En conclusión, la farmacovigilancia en vacunas es un proceso complejo donde intervienen diferentes variables que pueden influir en la detección de la señal.

Bibliografía.

Adverse Drug Reaction Terms. Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS). World Health Organization. 1.996 {ISBN 9789290360643}

AEMPS - Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. 5º Informe de Farmacovigilancia sobre Vacunas COVID-19. 2021 [Consultado en mayo 2021]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/boletines-aemps/boletin-fv/2021-boletin-fv/5o-informe-de-farmacovigilancia-sobre-vacunas-covid-19/>

Alomar M, Palaian S, Al-Tabakha MM. Pharmacovigilance in perspective: drug with drawals, data mining and policy implications. F1000Res. 2019; 8: 2109.

Angeli F, Spanevello A, Reboldi G, Visca D, Verdecchia P. SARS-CoV-2 vaccines: Lights and shadows. Eur J Intern Med. 2021; 88: 1-8.

Angelo M-G, Zima J, Tavares Da Silva F, Baril L, Arellano F. Post-licensure safety surveillance for human papillomavirus-16/18-AS04-adjuvanted vaccine: more than 4 years of experience. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2014; 23(5): 456-65.

ANMAT, Ministerio de Salud, Secretaría de Políticas, Regulación e Institutos. Guía de buenas prácticas de farmacovigilancia 2009. [Consultado en mayo 2021]. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/docs/Guia_BPF.pdf

Aps LR de MM, Piantola MAF, Pereira SA, de Castro JT, Santos FA de O, Ferreira LC de S. Adverse events of vaccines and the consequences of non-vaccination: A critical review. Rev Saude Publica. 2018; 52: 40.

Arbyn M, Xu L. Efficacy and safety of prophylactic HPV vaccines. A Cochrane review of randomized trials. Expert Rev Vaccines. 2018; 17(12): 1085-91.

Armijo J, González Ruiz M. Estudios de seguridad de medicamentos: método para detectar reacciones adversas y valoración de la relación causa-efecto. García A, Gandía L, editores. El ensayo clínico en España. Madrid: Farmaindustria; 2001. p. 161-190.

Bonhoeffer J, Kohl K, Chen R, Duclos P, Heijbel H, Heininger U, et al. The Brighton Collaboration: addressing the need for standardized case definitions of adverse events following immunization (AEFI). *Vaccine*. 2002; 21(3–4), 298–302.

Brighton Collaboration. 2021. [Consultado en mayo 2021]. Disponible en: <https://brightoncollaboration.us/>.

Chandler RE. Optimizing safety surveillance for COVID-19 vaccines. *Nat Rev Immunol*. 2020; 20(8): 451-2.

Clothier HJ. Adverse events following immunisation (AEFI): Optimising passive surveillance to improve immunisation safety in Victoria. [Tesis de doctorado no publicada]. University of Melbourne, 2020. [Consultado en mayo 2021]. Disponible en: <https://minerva-access.unimelb.edu.au/handle/11343/241999>

Council for International Organizations of Medical Sciences, World Health Organization (WHO). Definition and application of terms for vaccine pharmacovigilance: Report of CIOMS/WHO Working Group on Vaccine Pharmacovigilance. Ginebra, Suiza: World Health Organization; 2012.

World Health Organization. (2020). COVID-19 vaccines: safety surveillance manual. World Health Organization. [Consultado en mayo 2021]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/338400>

Di Pasquale A, Bonanni P, Garçon N, Stanberry LR, El-Hodhod M, Tavares Da Silva F. Vaccine safety evaluation: Practical aspects in assessing benefits and risks. *Vaccine*. 2016; 34(52): 6672-80.

Dodd C, Andrews N, Petousis-Harris H, Sturkenboom M, Omer SB, Black S. Methodological frontiers in vaccine safety: qualifying available evidence for rare events, use of distributed data networks to monitor vaccine safety issues, and monitoring the safety of pregnancy interventions. *BMJ Glob Health*. 2021; 6(Suppl 2):e003540.

El programa BIFAP en la vigilancia de la seguridad de las vacunas frente a la COVID-19. AEMPS 2020. [Consultado en mayo 2021]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentosusohumano-3/seguridad-1/2020-seguridad-1/el-programa-bifap-en-la-vigilancia-de-la-seguridad-de-las-vacunas-frente-a-la-covid-19/>

Elmgren L, Li X, Wilson C, Ball R, Wang J, Cichutek K, Pflederer M, et al. A global regulatory science agenda for vaccines. *Vaccine*. 2013;31 Suppl 2:B163-75.

Enwere GC, Paranjape G, Kulkarni PS, Ginde M, Hartmann K, Viviani S, et al. Safety Monitoring in Group A Meningococcal Conjugate Vaccine Trials: Description, Challenges, and Lessons. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2015;61 Suppl 5:S501-506.

Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. 2020. [Consultado en mayo 2021]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/farmacovigilancia-de-medicamentos-de-uso-humano/>

Fischinger S, Boudreau CM, Butler AL, Streeck H, Alter G. Sex differences in vaccine-induced humoral immunity. *Semin Immunopathol*. 2019; 41(2): 239-49.

Gidudu JF, Shaum A, Habersaat K, Wilhelm E, Woodring J, Mast E, et al. An approach for preparing and responding to adverse events following immunization reported after hepatitis B vaccine birth dose administration. *Vaccine*. 2020; 38(49): 7728-40.

Gubernot D, Jazwa A, Niu M, Baumblatt J, Gee J, Moro P, et al. U.S. Population-Based background incidence rates of medical conditions for use in safety assessment of COVID-19 vaccines. *Vaccine*. 2021; 39(28): 3666-77.

Haynes BF, Corey L, Fernandes P, Gilbert PB, Hotez PJ, Rao S, et al. Prospects for a safe COVID-19 vaccine. *Sci Transl Med*. 2020; 12(568): eabe0948.

Iglesias F de A, Sanz MM, Corominas DM, García GM-S. La farmacovigilancia en una agencia de regulación de medicamentos: fines y estrategias. *Rev Pediatr Aten Primaria* 2003; 5: 683-706.

Joshi J, Das MK, Polpakara D, Aneja S, Agarwal M, Arora NK. Vaccine Safety and Surveillance for Adverse Events Following Immunization (AEFI) in India. *Indian J Pediatr*. 2018; 85(2): 139-48.

Law B. SO2-D2.1. Priority List of COVID-19 Adverse events of special interest: Quarterly update. Brighton Collaboration US. [Consultado en mayo 2021]. Disponible en: https://brightoncollaboration.us/wp-content/uploads/2021/01/SO2_D2.1.2_V1.2_COVID-19_AESI-update_V1.3.pdf

Mahaux O, Bauchau V, Van Holle L. Pharmacoepidemiological considerations in observed-to-expected analyses for vaccines. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2016;25(2):215-22.

Moro PL, Haber P, McNeil MM. Challenges in evaluating post-licensure vaccine safety: observations from the Centers for Disease Control and Prevention. *Expert Rev Vaccines*. 2019; 18(10): 1091-101.

Moro PL, Li R, Haber P, Weintraub E, Cano M. Surveillance systems and methods for monitoring the post-marketing safety of influenza vaccines at the Centers for Disease Control and Prevention. *Expert Opin Drug Saf*. 2016; 15(9): 1175-83.

Pubmed. PubMed National Library of Medicine. 2021 [Consultado en mayo 2021]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>

Real Decreto 577/2013, de 26 de julio, por el que se regula la Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano. BOE nº 179, 27 de julio de 2013.

U.S. Food and Drug Administration . VRBPAC February 26, 2021 Meeting Announcement; [Consultado en mayo 2021]. Disponible en: <https://www.fda.gov/advisory-committees/advisory-committee-calendar/vaccines-and-related-biological-products-advisory-committee-february-26-2021-meeting-announcement>

Watts G. Frances Oldham Kelsey. Lancet. 2015; 386(10001): 1334.

Web of Science. Web of Science [v.5.35] - All Databases Basic Search; [Consultado en mayo 2021]. Disponible en: <https://www.recursoscientificos.fecyt.es>

Anexo 1. Tabla con búsquedas seleccionadas.

Bonhoeffer et al., 2002	The Brighton Collaboration: addressing the need for standardized case definitions of adverse events following immunization (AEFI).
Di Pasquale et al., 2016	Vaccine safety evaluation: Practical aspects in assessing benefits and risks.
Haynes et al., 2021	Prospects for a safe COVID-19 vaccine.
Gubernot et al., 2021	U.S. Population-Based background incidence rates of medical conditions for use in safety assessment of COVID-19 vaccines.
Dodd et al., 2021	Methodological frontiers in vaccine safety: qualifying available evidence for rare events, use of distributed data networks to monitor vaccine safety issues, and monitoring the safety of pregnancy interventions.
Angeli et al., 2021	SARS-CoV-2 vaccines: Lights and shadows.
Gidudu et al., 2020	An approach for preparing and responding to adverse events following immunization reported after hepatitis B vaccine birth dose administration.

Fischinger et al., 2019	Sex differences in vaccine-induced humoral immunity.
Arbyn y Xu, 2018	Efficacy and safety of prophylactic HPV vaccines. A Cochrane review of randomized trials.
Moro et al., 2019	Challenges in evaluating post-licensure vaccine safety: observations from the Centers for Disease Control and Prevention
Chandler, 2020	Optimizing safety surveillance for COVID-19 vaccines.
Mahaux et al., 2016	Pharmacoepidemiological considerations in observed-to-expected analyses for vaccines.
Joshi et al., 2018	Vaccine Safety and Surveillance for Adverse Events Following Immunization (AEFI) in India.
Moro et al., 2016	Surveillance systems and methods for monitoring the post-marketing safety of influenza vaccines at the Centers for Disease Control and Prevention.