

doi: 10.30827/ars.v65i1.29180

Artículos originales

Vacunas frente a la COVID-19: perfil de seguridad tras un año de seguimiento

COVID-19 vaccines: safety profile after one year of follow-up

Alba María Fernández-Varela¹  0009-0008-1521-8121

Mónica Granero-López¹

Alejandro Rodríguez-Rodríguez¹

Isaura Rodríguez-Penín¹

¹Complejo Hospitalario Universitario de Ferrol, A Coruña, España.

Correspondencia

Alba María Fernández-Varela
albafernandezvarela02@gmail.com

Recibido: 08.10.2023

Aceptado: 10.11.2023

Publicado: 20.12.2023

Financiación

Sin financiación.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no presentar conflicto de intereses.

Resumen

Introducción: Tras declararse la pandemia mundial por el coronavirus COVID-19, se instauraron medidas para combatirlo, destacando la existencia de vacunas frente a la COVID-19: dos de ARN mensajero [ARNm] y dos de vector viral no replicante [VVNR].

Nuestro objetivo fue contribuir a la ampliación del perfil de seguridad de dichas vacunas mediante la detección y notificación de reacciones adversas (RAs) en un área sanitaria con 174.398 tarjetas sanitarias durante el año 2021.

Método: Estudio observacional descriptivo retrospectivo realizado en un hospital de segundo nivel. Las fuentes de detección de las RAs fueron: Sistema de Codificación del Centro al Alta del Paciente Ingresado [SIAC] y notificación espontánea. Los datos empleados fueron extraídos de la historia clínica electrónica y recogidos en un documento de Microsoft Excell.

Resultados: De las 654 RAs detectadas, 36 pertenecieron a vacunas frente a la COVID-19, detectándose el 72 % mediante notificación espontánea y siendo el 91,67 % graves. Se produjeron en 29 pacientes (mediana de edad: 61 años; 51,72 % mujeres), dos de ellos con infección previa por COVID-19. El 50 % de las RAs sucedieron tras la segunda dosis. Destacaron: trombosis venosa profunda (TVP), tromboembolismo pulmonar (TEP) y miopericarditis con vacunas de ARNm; y vasculitis y miocarditis en VVNR.

Conclusiones: Aunque la bibliografía disponible señala que la frecuencia de RAs graves con dichas vacunas suele ser rara, resulta importante su seguimiento. El alto porcentaje de RAs detectadas por notificación espontánea refleja la implicación de los profesionales sanitarios en la ampliación del perfil de seguridad.

Palabras clave: vacunas; COVID-19; seguridad; farmacovigilancia.

Abstract

Introduction: After declaring the global pandemic due to the coronavirus COVID-19, measures were established to combat it, highlighting the existence of COVID-19 vaccines: two messenger RNA [mRNA] and two non-replicating viral vector [VVNR].

Our objective was to contribute to expanding the safety profile of these vaccines through the detection and notification of adverse reactions (ARs) in a health area with 174,398 health cards during the year 2021.

Method: Retrospective descriptive observational study carried out in a second level hospital. The sources of detection of the ADRs were: Coding System of the Center at the Discharge of the Admitted Patient [SIAC] and spontaneous notification. The data used were extracted from the electronic medical record and collected in a Microsoft Excell document.

Results: Of the 654 ARs detected, 36 belonged to COVID-19 vaccines, 72 % being detected by spontaneous notification and 91.67 % being serious. They occurred in 29 patients (median age: 61 years; 51.72 % women), two of them with previous COVID-19 infection. 50 % of the ARs occurred after the second dose. They highlighted: deep vein thrombosis (DVT), pulmonary thromboembolism (PTE) and myopericarditis with mRNA vaccines; and vasculitis and myocarditis in VVNR.

Conclusions: Although the available bibliography indicates that the frequency of serious ARs with these vaccines is usually rare, their follow-up is important. The high percentage of ADRs detected by spontaneous notification reflects the involvement of healthcare professionals to expanding the safety profile.

Keywords: vaccines; COVID-19; safety; pharmacovigilance.

Puntos clave

Las vacunas frente a la COVID-19 constituyeron una medida imprescindible para hacer frente a la pandemia mundial por coronavirus. Dada su reciente comercialización, la evidencia científica disponible acerca de su perfil de seguridad no es muy amplia.

Con este estudio se pretende ampliar el perfil de seguridad de las vacunas frente a la COVID-19, así como incidir en la importancia de la notificación de RAs por parte de los profesionales sanitarios contribuyendo así a la primera de las premisas.

Los resultados obtenidos en el estudio contribuyen a la ampliación de la evidencia científica disponible sobre el tema. Con su publicación, otros profesionales sanitarios podrían consultarlos y profundizar en el perfil de seguridad de las vacunas frente a la COVID-19.

Introducción

En diciembre de 2019, un brote de coronavirus tipo 2 causante del Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS-CoV-2) precipitó una crisis mundial. Ya en 2002, la región de Guangdong en China fue considerada zona de alto riesgo de brote por coronavirus tras la epidemia de SARS-CoV-1 ese mismo año. En este caso, fue el mercado mayorista de mariscos de la ciudad de Wuhan el epicentro de la actual pandemia por COVID-19⁽¹⁾.

Dicho virus produce infecciones respiratorias en humanos tras su transmisión a través de gotas respiratorias. Entre las medidas instauradas para impedir su propagación se aplicaron acciones inmediatas destinadas a la prevención de infecciones respiratorias (distanciamiento social y cuarentena, desinfección de manos y uso de mascarillas protectoras) y la adquisición de la inmunidad de grupo a través de la administración de vacunas específicas⁽²⁾.

El desarrollo de vacunas frente al coronavirus COVID-19 (2 de ARN mensajero [ARNm] y 2 de vector viral no replicante [VVNR]) resultó imprescindible para hacerle frente. Las administradas en nuestro hospital durante el año 2021 fueron comercializadas entre diciembre de 2020 y marzo de 2021⁽³⁻⁷⁾.

El 27 de diciembre de 2020 se inició en España la estrategia nacional de vacunación contra la COVID-19. La administración de dichas vacunas no estuvo exenta de reacciones adversas (RAs) que fue necesario notificar al Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano (SEFV-H) al tratarse de fármacos sujetos a seguimiento adicional^(3,4,5,6). Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), a 9 de noviembre de 2022 se habían administrado a nivel mundial un total de 12.885.748.541 dosis de vacunas frente a la COVID-19⁽⁸⁾.

El objetivo de nuestro trabajo fue describir el perfil de RAs de vacunas frente a la COVID-19 notificadas durante el año 2021 en un hospital de segundo nivel, ampliando así su perfil de seguridad. Los datos de Farmacovigilancia de vacunas frente a la COVID-19 son necesarios para la posterior actualización y publicación de los Informes de Farmacovigilancia de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)⁽⁹⁾.

Métodos

Se llevó a cabo un estudio observacional descriptivo retrospectivo, desde enero a diciembre de 2021, de las RAs por vacunas frente a la COVID-19 detectadas en nuestra área sanitaria, que atendió a 174.398 tarjetas sanitarias. Dicha detección se efectuó a través del SIAC o mediante notificación espontánea. En el primer caso, es el facultativo médico del Servicio de Documentación Clínica del hospital quien envía al Servicio de Farmacia (SF) un listado de pacientes dados de alta, en cuyo informe de alta figura algún código diagnóstico relacionado con RAs al ingreso o durante la estancia hospitalaria. En el segundo supuesto es el profesional sanitario quien detecta la RA y la comunica al responsable de Farmacovigilancia del SF para que proceda a su valoración y posterior notificación.

El estudio cuenta con la aprobación del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos de Galicia (CEIm-G). Los datos se han obtenido de la historia clínica electrónica y fueron recogidos en una hoja de Microsoft Excell para su posterior explotación, siendo previamente seudonimizados. Se recogieron los siguientes: datos demográficos (edad, sexo); existencia o no de infección por COVID-19 confirmada mediante estudio microbiológico de muestra de exudado nasofaríngeo; gravedad de las RAs (leve, moderada, grave, mortal); tipo de vacuna administrada (ARNm, VVNR); número de dosis responsable de la RA y tiempo transcurrido desde la administración de la vacuna hasta la aparición de los síntomas.

Resultados

En el año 2021, en nuestra población de pacientes se detectaron 654 RAs a medicamentos: 600 a través de SIAC y 54 mediante notificación espontánea. De ellas, fueron 36 las RAs frente a vacunas contra la COVID-19 notificadas. El 72% de estas RAs se detectaron mediante notificación espontánea. En cuanto a su gravedad, 2 fueron moderadas, 33 graves y 1 mortal. Sucedieron en 29 pacientes. La mediana de edad de la población a estudio fue de 61 años [Rango: 21-93] y el 51,72 % eran mujeres.

Dos pacientes tuvieron infección previa por coronavirus confirmada mediante estudio microbiológico, experimentando ambos RAs graves: uno de ellos tras la primera dosis [RA: anemia hemolítica severa] y el otro paciente tras la tercera dosis [RA: Accidente cerebrovascular (ACV) isquémico].

Veintidós pacientes recibieron vacunas de ARNm y 7 pacientes de VVNR. En total, con la primera dosis administrada se produjeron 8 RAs (4 ARNm, 4 VVNR), 18 con la segunda (15 ARNm, 3 VVNR) y 10 con la tercera (7 ARNm, 3 VVNR). La mediana de días desde la administración de la vacuna hasta la aparición de las RAs fue de 4,50 (RIQ: 3-20) días con la primera dosis, 4 (RIQ: 2-11) días con la segunda y 5,50 (RIQ: 3-11) días con la tercera dosis.

En nuestro estudio, ninguna de las RAs detectadas fue de carácter leve, siendo en su mayoría de carácter grave, como aparece reflejado en las Tablas 1 y 2. Entre las RAs más informadas por vacunas ARNm estarían trombosis venosa profunda (TVP), tromboembolismo pulmonar (TEP) y miopericarditis. Ésta última se dio en nuestro estudio en dos pacientes de sexo masculino: uno de ellos con edad de 21 años tras la administración de la primera dosis, y otro con 47 años tras la administración de la segunda dosis. Referente a las vacunas de VVNR serían vasculitis y miocarditis las RAs que presentaron mayor incidencia.

Tabla 1. Descripción del perfil de RAs notificadas tras la administración de vacunas frente a la COVID-19: detección mediante SIAC.

SIAC (10 RAs)	ARNm (9 RAs)	Moderadas	Dolor epigástrico (1)
		Graves	Cefalea (1), debilidad generalizada (1), fiebre (1), síncope (1), miopericarditis (1), parestesias (1), herpes zóster (1), hemiparesia derecha (1)
	VVNR (1 RA)	Graves	Oligoartritis (1)

Tabla 2. Descripción del perfil de RAs notificadas tras la administración de vacunas frente a la COVID-19: detección mediante notificación espontánea.

Notificación espontánea (26 RAs)	ARNm (17 RAs)	Graves	Anemia hemolítica (1), hiperpotasemia tóxica (1), PCR no mortal (1), TVP (2), ACV isquémico (1), herpes zóster (1), miocarditis (1), IC (1), IAMCEST (1), adenopatía (1), cefalea (1), TEP (4)
		Mortales	TEP (1)
	VVNR (9 RAs)	Moderadas	Exantema cutáneo cervical (1)
		Graves	Síndrome de Guillain Barré (1), nefritis (1), miocarditis (2), IAMCEST (1), vasculitis (2), TEP (1)

Significado de las abreviaturas contenidas en la Tabla 2. ACV: Accidente cerebrovascular; IAMCEST: Infarto agudo de miocardio con elevación de ST; IC: Insuficiencia Cardíaca; PCR: Parada cardiorrespiratoria; TEP: Tromboembolismo Pulmonar; TVP: Trombosis Venosa Profunda

Discusión

Como consecuencia de la pandemia mundial por COVID-19, fue necesario el desarrollo, fabricación y comercialización de vacunas para combatirla, además de medidas físicas que contribuyesen a frenar la propagación del virus. Poco a poco, se han ido publicando datos acerca del perfil de eficacia y seguridad de estas vacunas frente a la COVID-19⁽¹⁰⁾.

Con la realización de este estudio descriptivo se busca contribuir a la ampliación del perfil de seguridad de dichas vacunas.

Según el 19º Informe de Farmacovigilancia de la AEMPS, hasta el 31 de diciembre de 2022, se han administrado en España un total de 111.293.866 dosis de vacunas frente a la COVID-19, registrándose 84.650 notificaciones de acontecimientos adversos. En el mismo, se señala que los eventos adversos más frecuentemente notificados continúan siendo trastornos generales (fiebre y malestar), trastornos del sistema nervioso (cefalea y mareos) y del sistema musculoesquelético (mialgia y artralgia)⁽⁹⁾. Como aparece reflejado en los resultados, algunos de estos eventos adversos han sido notificados también en nuestra población de pacientes.

Según la información facilitada por los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC), las RAs producidas por la vacunación contra la COVID-19 son poco frecuentes, leves, temporales y semejantes a las de cualquier vacuna rutinaria: dolor, enrojecimiento e hinchazón en el lugar de la inyección, así como fatiga, dolor de cabeza, dolor muscular, escalofríos, fiebre y náuseas⁽¹¹⁾.

En cuanto a la gravedad de las RAs en nuestra población de pacientes no se ha notificado ninguna RA leve. Todas han sido RAs de carácter moderado, grave o incluso mortal en un caso, siendo las graves las que se produjeron mayoritariamente (Tablas 1 y 2). Según el RD 573/2013, las RAs graves son las que pueden poner en peligro la vida, exigen hospitalización del paciente o prolongación de la hospitalización u ocasionan una discapacidad o invalidez significativa o persistente⁽¹²⁾. Existe más bibliografía que respalda que las vacunas frente al SARS-CoV-2 son seguras, a pesar de que puedan aparecer RAs poco frecuentes y potencialmente graves, como puede ser la aparición de miocarditis o adenopatías, como ha sucedido en nuestro estudio^(13,14).

En cuanto al riesgo de RAs cardiovasculares, como son miocarditis y pericarditis, presentes en nuestra población de pacientes, la AEMPS ha emitido una Nota de seguridad, aclarando que tras una evaluación de la incidencia global de dichas afecciones tras la administración de vacunas de ARNm, los datos disponibles confirman que se trata de RAs de frecuencia muy rara y que la evolución de estos cuadros se da sobre todo en varones jóvenes, como se muestra en nuestro estudio, después de recibir la segunda dosis⁽¹⁵⁾. Por otra parte, se ha detectado un mayor número de RAs tras la administración de la segunda dosis de la vacuna frente a la COVID-19 en comparación con la administración de la primera dosis, lo que concuerda con lo reflejado en el estudio *ZOE COVID Symptom*⁽¹⁶⁾. Dicho estudio señala también que las personas con infección previa por COVID-19 notificaron una mayor reactividad tras la administración de vacunas frente al SARS-CoV-2 en comparación con el resto. En nuestra población, los dos pacientes que tuvieron infección previa por coronavirus experimentaron ambos RAs graves, uno de ellos tras la primera dosis y el otro paciente tras la tercera dosis.

Según el metaanálisis de Sharif et al.⁽¹⁷⁾, las vacunas de ARNm son las que provocan más RAs. Sin embargo, en nuestro estudio resulta mayoritaria la proporción de RAs experimentadas con vacunas VVNR. Por otra parte, el estudio *ZOE COVID Symptom* señala que el 13 % de los hombres vacunados y el 19 % de las mujeres vacunadas informaron al menos un efecto sistémico posterior dentro de los siete días⁽¹⁵⁾. En nuestra población, la mediana de días desde la administración de la vacuna hasta la aparición de RAs fue de aproximadamente 5 días, similar a lo indicado en dicho estudio.

Por otra parte, la mayor detección de RAs mediante notificación espontánea en comparación con la obtención de las mismas a través de SIAC refleja el compromiso de los profesionales sanitarios para contribuir en la ampliación del perfil de seguridad de dichas vacunas, que parece que han llegado para quedarse, aunque con sus posibles modificaciones posteriores debido a las diferentes cepas del virus que pueden aparecer como consecuencia de las mutaciones que se puedan ir desarrollando⁽¹⁸⁾.

Conclusión

En conclusión, se puede decir que a pesar de que la bibliografía disponible apoya que la frecuencia de reacciones adversas graves con las vacunas frente a la COVID-19 suele ser rara, estas RAs suceden y resulta importante la realización de su seguimiento. Nuestro estudio indica una mayor detección de RAs graves a vacunas frente a la COVID tras la administración de la 2ª dosis de vacunas de ARNm. Aproximadamente, la mitad de las RAs detectadas por notificación espontánea pertenecen a vacunas frente al SARS-CoV-2, lo que refleja la alta implicación del profesional sanitario en la ampliación de su perfil de seguridad, además de mostrar la importancia de continuar con la contribución a la investigación en este novedoso campo que ha surgido como consecuencia de la pandemia mundial por coronavirus.

Bibliografía

1. Docea AO, Tsatsakis A, Albulescu D et al. A new threat from an old enemy: Re-emergence of coronavirus (Review). *Int J Mol Med*. 2020; 45: 1631-1643. Doi:10.3892/ijmm.2020.4555
2. Fathizadeh H, Maroufi P, Momen-Heravi M et al. Protection and disinfection policies against SARS-CoV-2 (COVID-19). *Infez Med*. 2020; 28: 185-191.
3. Comirnaty, INN-Tozinameran, tozinameran/ritozinameran. [Ficha Técnica; Online]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1201528001/FT_1201528001.pdf [Consultada a 13 Noviembre 2022].
4. Vaxzevria® COVID-19 Vaccine (ChAdOx1-S [recombinant]). [Ficha Técnica; Online]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1211529001/FT_1211529001.pdf [Consultada a 13 Noviembre 2022].
5. JCOVDEN®, INN-Ad.26.CO2-S recombinant. [Ficha Técnica; Online]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1201525001/FT_1201525001.pdf [Consultada a 13 Noviembre 2022].
6. Spikevax, INN-elasomeran/imelasomeran/davesomeran. [Ficha Técnica; Online]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1201507001/FT_1201507001.pdf [Consultada a 13 Noviembre 2022].
7. Solsona EM. La farmacia hospitalaria: una gran aliada en la contribución al éxito de la campaña de vacunación frente a la COVID-19. *OFIL ILAPHAR*. 2021; 31(2):125-126.
8. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard [Online]. Disponible en: <https://covid19.who.int/> [Consultada a 13 Noviembre 2022].
9. Informes periódicos de farmacovigilancia de vacunas COVID-19 [Online] 2022. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/la-aemps/ultima-informacion-de-la-aemps-acerca-del-covid%e2%80%9119/vacunas-contrala-covid%e2%80%9119/farmacovigilancia-de-vacunas/informes-periodicos-de-farmacovigilancia-de-vacunas-covid-19/> [Consultada a 15 Diciembre 2022].
10. Graña C, Ghosh L, Evrenoglou T et al. Efficacy and safety of COVID-19 vaccines (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2022; 12. Doi: 10.1002/14651858.CD015477.
11. Seguridad de las vacunas contra el COVID-19. CDC. [Online]. Disponible en: <https://espanol.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/safety/safety-of-vaccines.html> [Consultada a 17 Diciembre 2022].
12. Información para las notificaciones de sospechas de reacciones adversas a medicamentos por parte de profesionales sanitarios [Online]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/farmacovigilancia-de-medicamentos-de-uso-humano/notificacion-de-sospechas-de-reacciones-adversas-a-medicamentos-ram-de-uso-humano/notificasospechas-ram-profsanitarios/> [Consultada a 8 Abril 2023].
13. Gómez Marco JJ, Álvarez Pasquín MJ, Martín Martín S. Efectividad y seguridad de las vacunas para el SARS-CoV-2 actualmente disponibles. *FMC*. 2021; 28(8):442-51.
14. Esparza Olcina MJ, Fraile Astorga G, Juanes de Toledo B et al. Eficacia y seguridad de las vacunas contra el SARS-CoV-2. *Rev Pediatr Aten Primaria*. 2022; 24:e171-e182.

15. Actualización sobre el riesgo de miocarditis y pericarditis con las vacunas de ARNm frente a la COVID-19 [Online]. Disponible en:<https://www.aemps.gob.es/informa/actualizacion-sobre-el-riesgo-de-miocarditis-y-pericarditis-con-las-vacunas-de-arnm-frente-a-la-covid-19/> [Consultada a 14 Diciembre 2022].

16. ZOE COVID Symptom Study. Vaccine after effects more common in those who already had COVID-19 [Online]. 2021. Disponible en: <https://covid.joinzoe.com/post/vaccine-after-effects-more-common-in-those-who-already-had-covid>. [Consultada a 1 Enero 2023]

17. Sharif N, Alzahrani KJ, Ahmed SN and Dey SK. Efficacy, Immunogenicity and Safety of COVID-19 Vaccines: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Immunol.* 2021; 12: 714170. Doi: 10.3389/fimmu.2021.714170.

18. Kantor IN, Lüthy IA, Ritacco V. Las variantes de SARS-CoV-2 y la llamada Resistencia a las vacunas. *Medicina (Buenos Aires).* 2021; 81:421- 426.

© BY-NC-SA 4.0