



Monitorización de la seguridad de las vacunas

José A Navarro Alonso
Servicio de Prevención
Consejería de Sanidad
Murcia



Indice

Introducción

Sistemas de vigilancia

Tarjeta Amarilla

Sistema Español de Farmacovigilancia

Otros sistemas de farmacovigilancia

Evaluación de la causalidad

Conclusiones



Introducción



“En el momento actual el riesgo percibido de efectos adversos en la población es la amenaza más importante para el éxito de los programas europeos de vacunación”

Lopalco PL et al. *Exp Rev Vaccines* 2010;9:371-380



¿Son seguras las vacunas?

Depende de cómo definas la palabra "seguras".

Si la defines como completamente libre de efectos negativos, la respuesta es NO; lo único seguro es la muerte y el pago de impuestos

Paul Offit, 2003

- Porque se dan en personas sanas, de manera repetitiva, y especialmente a niños
- Uso poblacional, en general
- Menor tolerancia respecto a otra intervención médica: cultura de "riesgo cero"
- Obligatoriedad en algunos países
- Cada vez que un padre lleva a vacunar a su hijo demuestra fe en el beneficio potencial y en la seguridad de la vacuna y confianza en el sanitario



The cow-pock o los maravillosos efectos de la nueva inoculación (James Gilray, 1802)



The Cow-Pock — or — the Wonderful Effects of the New Inoculation! — Side. the Publications of the Anti-Vaccine Society.

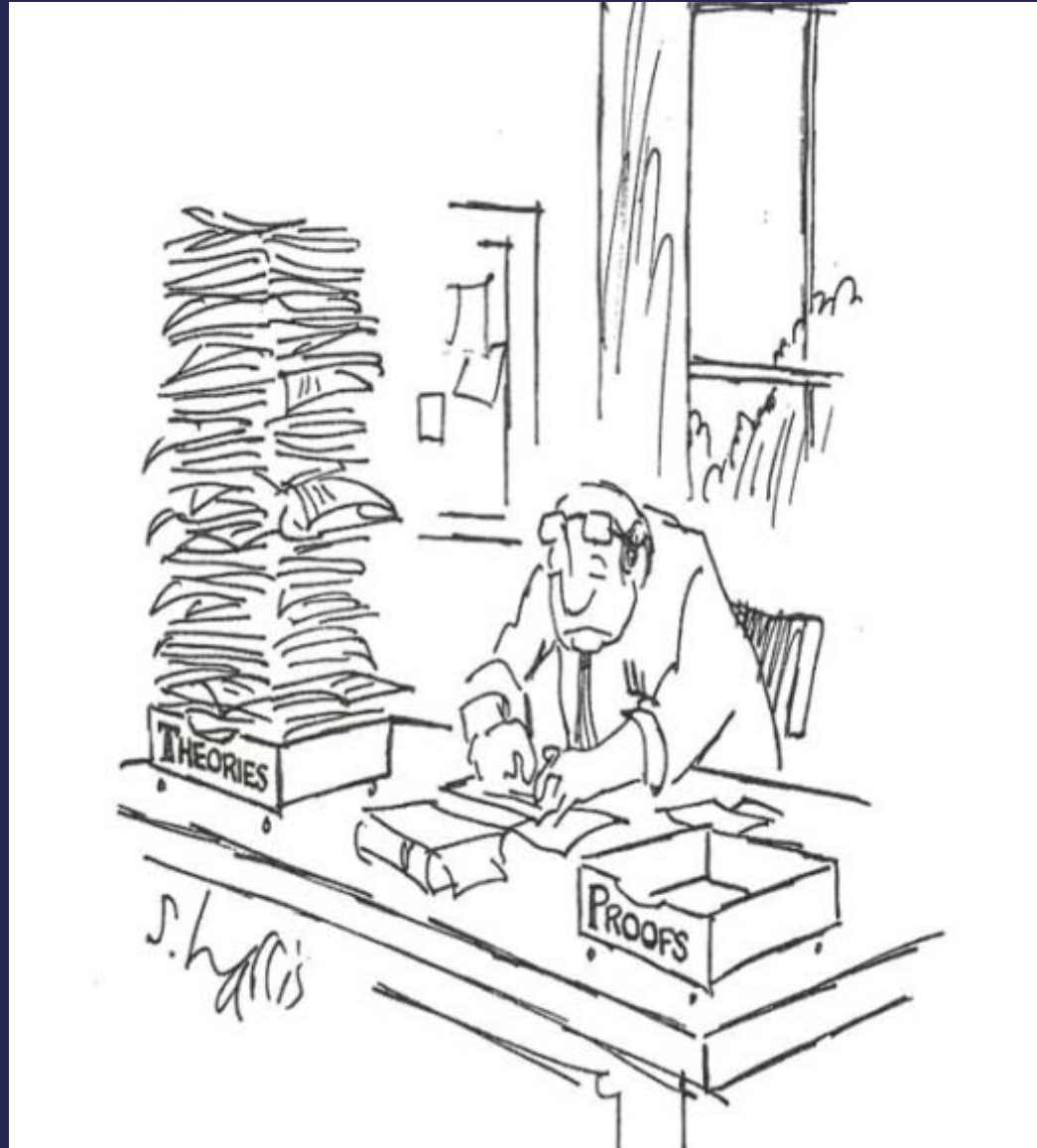


Efectos adversos tras vacunación para los que actualmente no existe evidencia científica que apoye la hipótesis de una relación causal

AEFI	Alleged vaccine
Atopic disease	Several
Autism	Measles – mumps – rubella
Crohn's disease	Measles – mumps – rubella
Chronic arthritis	Rubella
Insulin-dependent diabetes mellitus	<i>Haemophilus influenzae</i> b, hepatitis B
Intussusception	Rotavirus (current products)
Encephalopathy	Pertussis, measles
Ethyl mercury toxicity	Several
Guillain–Barré syndrome	Influenza (current), meningococcal
Macrophagic myofasciitis	Aluminum adjuvant
Multiple sclerosis	Hepatitis B
Squalene toxicity	Influenza, Anthrax
Sudden infant death syndrome	Several



Teorías vs pruebas





Sistemas de vigilancia



Farmacovigilancia vacunal

“Ciencia y actividades relativas a la detección, evaluación, comprensión y comunicación de acontecimientos adversos tras la vacunación y a la prevención de esos efectos ”

CIOMS-WHO. 2012

Acontecimiento adverso

“Cualquier episodio médico no deseado que sigue a la vacunación y que no necesariamente tiene relación causal con el uso de una vacuna”

Imprescindible la armonización de definiciones de las distintas reacciones (Brighton Collaboration)



Sistemas de vigilancia precomercialización Ensayos clínicos fase I, II y III

Vacunas

- VPI: 400.000 sujetos
- VPH: 44.200 sujetos
- RV: 133.000 sujetos
- PnC 13 adultos: 85.000 sujetos
- PnC 7 niños: 38.000 sujetos

Acs, monoclonales y antihipertensores

- Adalizumab: 6.728
- Telmisartán: 384 sujetos

Los efectos adversos

- Frecuencia menor de 1/10.000-100.000
- Retardados
- Específicos de subpoblaciones



Vigilancia
postcomercialización



Sistemas de farmacovigilancia postcomercialización

- Vigilancia pasiva
 - . Informes individuales: señales cualitativas
 - . Tarjeta amarilla: señales cuantitativas
- Vigilancia activa
 - . Ensayos clínicos fase IV
 - . Bases de datos relacionadas



Tarjeta amarilla

¿Es posible que este acontecimiento adverso esté provocado por esta vacuna?



Tarjeta amarilla

Objetivos

- Identificar nuevas e infrecuentes reacciones adversas
- Cambiar el perfil de las ya conocidas
- Tomar decisiones regulatorias (retirada, cambios en FT....)
- Difundir la nueva información



Tarjeta amarilla

Pros

- Ambito nacional y poblacional
- Detecta reacciones adversas muy infrecuentes
- Detecta factores de riesgo potenciales en un receptor para un efecto adverso específico
 - . Síncope en adolescentes



Tarjeta amarilla

Limitaciones

- Vacunas simultáneas
- Infradeclaración de casos: sistema pasivo
- Calidad variable de la información (cumplimentación, publicidad...)
- Solo permite conocer un elemento de la tabla de contingencia 2x2
- Método cuantitativo de detección de señales



No establece causalidad: genera hipótesis



Tabla de contingencia 2x2

	Enfermos	Sanos
Vacunados	a	b
No vacunados	c	d

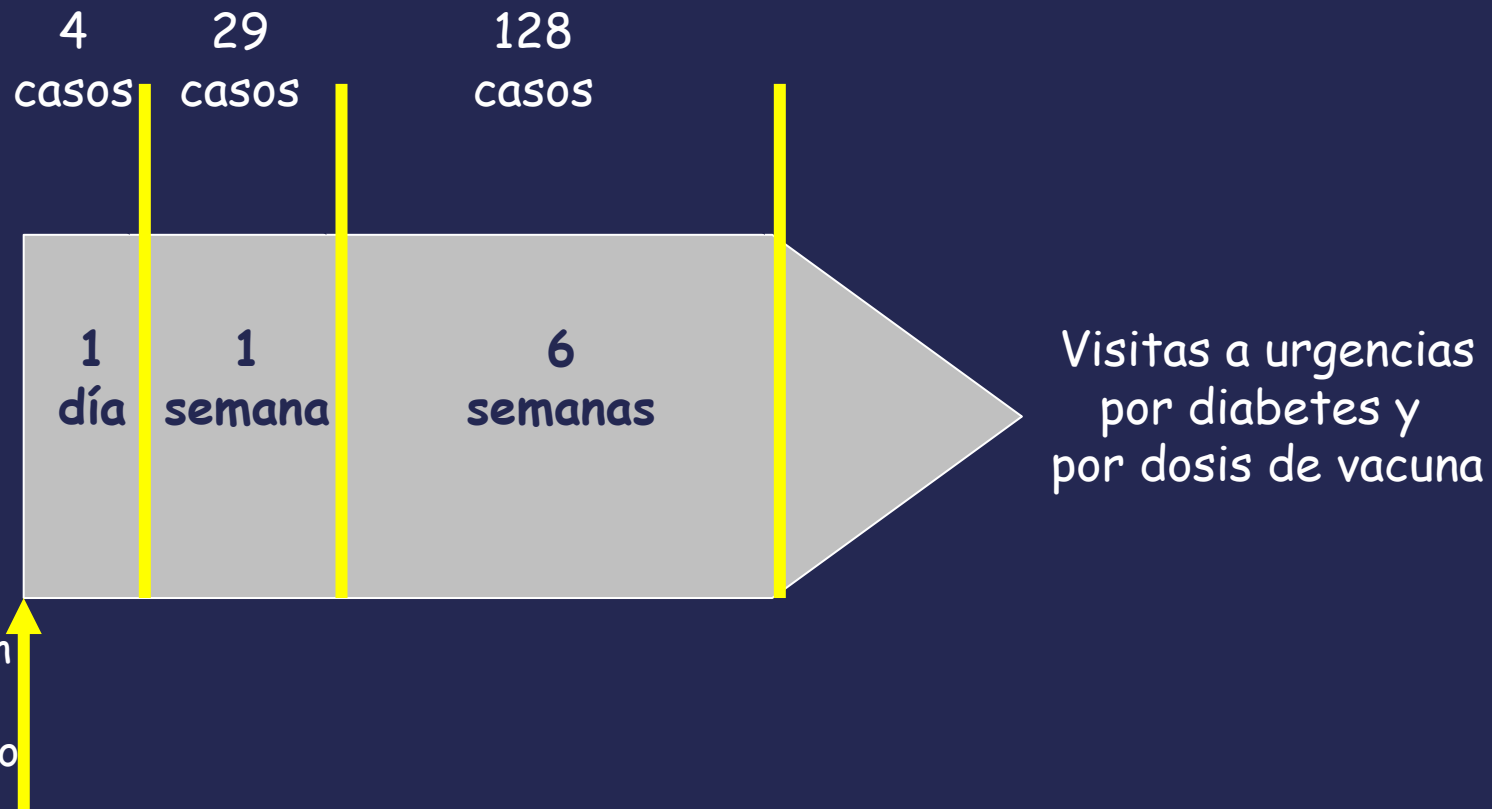
El propósito de la "tarjeta amarilla" es generar, no probar, hipótesis al detectar precozmente señales de alerta



Distinguiendo entre causalidad y casualidad



Observaciones coincidentes de diabetes si se vacunaran un millón de jóvenes con placebo en pauta 0, 1 y 6 meses



!Cuando se vacuna una amplia población, las enfermedades que ocurren de modo natural coincidirán en el tiempo con la vacunación!



Reports to VAERS Following Gardasil®

As of September 15, 2011, approximately 40 million doses of Gardasil® were distributed in the U.S. and VAERS received a total of 20,096 reports of adverse events following Gardasil® vaccination: 19,075 reports among females and 569 reports for males, of which 504 reports were received after the vaccine was licensed for males in October 2009. VAERS received 452 reports of unknown gender. Of the total number of VAERS reports following Gardasil®, 92% were considered to be non-serious, and 8% were considered serious.

Deaths

As of September 15, 2011, there have been a total 71 VAERS reports of death among those who have received Gardasil®. There were 57 reports among females, 3 were among males, and 11 were reports of unknown gender. Thirty four of the total death reports have been confirmed and 37 remain unconfirmed due to no identifiable patient information in the report such as a name and contact information to confirm the report. A death report is confirmed (verified) after a medical doctor reviews the report and any associated records. In the 34 reports confirmed, there was no unusual pattern or clustering to the deaths that would suggest that they were caused by the vaccine and some reports indicated a cause of death unrelated to vaccination.



Tabla de contingencia 2x2

	Enfermos	Sanos
Vacunados	a	b
No vacunados	c	d

El conocer si existe un riesgo y poder cuantificarlo dependerá de conocer el riesgo de enfermedad en vacunados: $a/a+b$

al comparar con el riesgo de enfermedad en no vacunados: $c/c+d$

Permite diseñar estudios de cohortes (RR) y casos-contróles (OR)



VAERS

Weekly

November 05, 1999 / 48(43);1007

Withdrawal of Rotavirus Vaccine Recommendation

In July 1999, CDC recommended that health-care providers and parents postpone use of the rhesus rotavirus vaccine-tetravalent (RRV-TV) (RotaShield[Registered]*, Wyeth Laboratories, Inc., Marietta, Pennsylvania), for infants, at least until November 1999. This action was based on reports to the Vaccine Adverse Event Reporting System of intussusception (a type of bowel obstruction that occurs when the bowel folds in on itself) among 15 infants who received rotavirus vaccine. Also at that time, the manufacturer, in consultation with the Food and Drug Administration, voluntarily ceased further distribution of the vaccine.



VAERS



MMWRTM

Morbidity and Mortality Weekly Report

Weekly

November 8, 2002 / Vol. 51 / No. 44

**Adverse Events Associated with 17D-Derived Yellow Fever Vaccination —
United States, 2001–2002**



CAEFISS

Pediatric Infectious Disease Journal:
January 2005 - Volume 24 - Issue 1 - pp 63-69
Original Studies

Oculorespiratory Syndrome After Influenza Immunization in Children

Skowronski, Danuta M. MD, FRCPC*†; Bjornson, Gordean MBA†; Husain, Entesar MD, FRCPC†; Metzger, Daniel L. MD, FAAP, FRCPC‡; Scheifele, David W. MD†



VAERS



NATIONAL INSTITUTE
FOR HEALTH AND WELFARE

o

Association between Pandemrix and narcolepsy confirmed among Finnish children and adolescents

1 Sep 2011

An association between Pandemrix and narcolepsy among children and adolescents in Finland is confirmed



Sistema Español de Farmacovigilancia



Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano (SEFV-H)

Tarjeta amarilla

- Octubre de 1982 en Cataluña: *Generalitat, Academia y Facultades de Medicina*
- 1983: asume el Programa el MSyC
- 1985: periodo piloto en Cataluña, Navarra y Cantabria
- 1987: Comisión Nacional de Farmacovigilancia
- 1991: Base de datos FEDRA
- 1999: implantación de las últimas CCAA (Asturias y Baleares)



Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano (SEFV-H)

17 Centros: 1 por cada CCAA*

1 Centro coordinador: AEMPS

*10 en Consejerías

4 en Hospitales

2 en Facultades de Medicina

1 en GAP



Sospechas de reacciones adversas



FEDRA (Farmacovigilancia Española
Datos de Reacciones Adversas)



Eudravigilance (EMA)



Centro de monitorización OMS (Uppsala)



Tarjeta amarilla

CONFIDENCIAL

NOTIFICACIÓN DE SOSPECHA DE REACCIÓN ADVERSA A UN MEDICAMENTO

- Por favor, notifique todas las reacciones a fármacos recientemente introducidos en el mercado y las reacciones graves o raras para el resto de fármacos (incluido vacunas, medicamentos patentados, radiofármacos, plantas medicinales, fórmulas magistrales, gases medicinales y medicamentos homeopáticos).
- Notifique en la primera línea el fármaco que considere más sospechoso de haber producido la reacción. O bien ponga un asterisco junto al nombre de los medicamentos sospechosos si cree que hay más de uno.
- Notifique todos los demás fármacos, incluidos los de automedicación, tomados en los tres meses anteriores. Para las informaciones conjuntas, notifique todos los fármacos tomados durante la gestación.
- No deje de notificar por desconocer una parte de la información que le pedimos.

NOMBRE DEL PACIENTE _____

Sexo

Edad _____

Peso (Kg) _____

Masculino

Femenino

(Con la finalidad de saber si se ha repetido alguna reacción).
(Indique también el número de historia para los pacientes hospitalizados)

FÁRMACO (S)*

(Indique el nombre comercial)

Dosis diaria y vía admon.

Fechas

Comienzo

Final

Motivo de la prescripción

(Véase nota 2)

* Para las vacunas, indique número de lote.

REACCIONES

¿Ha dado lugar la reacción a hospitalización o prolongación de la misma?

SÍ

NO

Fechas

Comienzo

Final

Desenlace
(P. ej. mortal, recuperado, secuelas, etc.)

OBSERVACIONES ADICIONALES

ORIGEN DE LA NOTIFICACIÓN: ASISTENCIA PRIMARIA HOSPITALARIA ESPECIALIZADA OTROS _____

NOTIFICADOR

Nombre _____

Profesión _____

Especialidad _____

Centro de trabajo _____

Teléfono _____

E-mail: _____

Fecha: / /

Firma _____

Por favor, marque con una cruz: si necesita más tarjetas / Si desea más información adicional

Centro de Farmacovigilancia Tfno: 968 36 66 45 Fax: 968 36 59 40

1 2 3 4 5 6 7 8 9 0



Tarjeta amarilla

¿Qué se notifica?

- Respuesta nociva y no intencionada a una vacuna
- A dosis habituales
- Incluye:
 - . Consecuencias derivadas del uso incorrecto
 - . Fuera de las condiciones autorizadas
 - . Causadas por errores de vacunación



Tarjeta amarilla

¿Especialmente, qué se recomienda notificar?

- Nuevos medicamentos de los últimos 5 años (triángulo amarillo)
- Reacciones graves
- Incluyendo:
 - . Muerte
 - . Hospitalización
 - . Incapacidad laboral o escolar
 - . Induzcan defectos congénitos
 - . Importante bajo criterio médico

¿Cómo se declara?

- Profesionales sanitarios:
 - . Tarjeta amarilla al SEFV-H
 - . A laboratorio comercializador → SEFV-H



Tarjeta amarilla

¿Quién declara?

Un profesional sanitario: médico, farmacéutico, enfermería*

¿Es obligatoria la cumplimentación?

La Ley 29/2006 y RD 1344/2007 obligan a notificar a todos los profesionales sanitarios

*Directiva comunitaria 2010/84: "Conviene facilitar a los pacientes la notificación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos y poner a su disposición los métodos a tal efecto"

En julio 2012 se aprobó la nueva normativa comunitaria por la que los pacientes pueden notificar



Tarjeta amarilla



European database of suspected adverse drug reaction reports

[Home](#)

[About](#)

[Understanding reports](#)

[Search](#)

[Medicine safety](#)

Online access to suspected side-effect reports



On this website you can view data on **suspected side-effects** also known as suspected adverse drug reactions for authorised medicines in the European Economic Area (EEA).

This data is presented in a format called a **web report**. Currently the data only relates to medicines approved through the **centralised authorisation procedure**.



Otros sistemas de farmacovigilancia



Otros sistemas de farmacovigilancia

- Ensayos clínicos postcomercialización (fase IV)
 - . Costosos
 - . Consumen muchos recursos
 - . Evalúan una única reacción adversa
- Bases de Datos Relacionadas



Otros sistemas de farmacovigilancia

Bases de Datos Relacionadas

Pros

- Sistema activo de vigilancia
- Liga registros de vacunación con historia clínica
- Evita infradeclaración
- Permite diseñar estudios epidemiológicos
- Acceso a grandes base de datos poblacionales



Otros sistemas de farmacovigilancia

Bases de Datos Relacionadas

Limitaciones

- Registros clínicos incompletos
- Retrospectivos
- Retraso en disponer de datos
- Con altas coberturas, escasos controles (pocos vacunados)



Otros sistemas de farmacovigilancia

Bases de Datos Relacionadas

Hepatitis B Vaccine and Risk of Autoimmune Thyroid Disease²⁰

Safety of Trivalent Inactivated Influenza Vaccine in Children Aged 6 to 23 Months²¹



Otros sistemas de farmacovigilancia

Bases de Datos Relacionadas

**Early Thimerosal Exposure and
Neuropsychological Outcomes at 7
to 10 Years¹⁹**



Evaluación de la causalidad



Evaluación de la causalidad*

- Asociación temporal
- Consistencia de la asociación: replicables
- Especificidad de la asociación
- Fuerza de asociación: epidemiología y dosis-respuesta
- Plausibilidad biológica de asociación: asociación coherente (h^a natural y biología de la enfermedad)

WHO. *Wkly Epidemiol Rec* 2001;76:85-89

*No es preciso que estén todos presentes y no todos tienen el mismo peso



Evaluación de la causalidad

Algoritmo de Karch y Lasagna

Evaluación	Definitiva	Probable	Posible	Improbable	Condicional
Secuencia temporal razonable	SI	SI	SI	NO	SI
Conocimiento previo de la reacción	SI	SI	SI	NO	NO
Mejora tras interrupción	SI	SI	SI/NO	SI/NO	SI/NO
Reaparece tras reexposición	SI	¿?*	¿?	¿?	¿?
Otra explicación alternativa	NO	NO	SI	SI	NO
	≥8	6-7	4-5	1-3	≤0

*Desconocido o no se puede establecer



Conclusiones



Conclusiones

Esencial la monitorización continuada de la seguridad de las vacunas

Desde la fase I hasta la postcomercialización

Diversos sistemas de monitorización

Permite adoptar las medidas oportunas y asegurar una relación R/B favorable



muchas gracias