

Boletín informativo de Farmacovigilancia de Extremadura.

Número 32. Abril 2022

Edita: Dirección General de Salud Pública. Servicio Extremeño de Salud.

Autores: Eva M^a Trejo Suárez, Juan Antonio Linares Dópido.

Control de Farmacovigilancia de Extremadura. Subdirección de Epidemiología.

Dirección General de Salud Pública. Servicio Extremeño de Salud.

Contenido:

- 1.- Miocarditis y/o pericarditis asociadas a vacunas frente a la covid-19 de ARNm.
- 2.- Actualización de fichas técnicas por razones de seguridad. Recomendaciones del PRAC.

* Recordatorio:

RAM; ¿qué y cómo notificar?, ¿dónde encontrar tarjetas amarillas?

1. Miocarditis y/o pericarditis asociados a la vacunas frente a la Covid-19 de ARNm.

La miocarditis y la pericarditis agudas son afecciones inflamatorias agudas del miocardio y el pericardio que con frecuencia aparecen combinadas.

La miocarditis aguda puede manifestarse por dolor torácico, disnea y palpitaciones, que pueden acompañarse de arritmias y evolucionar a insuficiencia cardiaca, aunque su curso es habitualmente benigno. El 2,8% del total de casos pueden presentar consecuencias graves en un seguimiento a 5 años. La etiología de la miocarditis es muy variada e incluye gran variedad de agentes infecciosos, enfermedades sistémicas, medicamentos y toxinas. Es probable que muchos casos de miocarditis pasen desapercibidos porque son subclínicos o se presentan con signos inespecíficos. En el informe Global Burden of Disease de 2019, la tasa de miocarditis fue de 6,1 por 100 000 (95 % intervalo de incertidumbre [UI] 4,2-8,7 por 100 000) en hombres y 4,4 por 100 000 (95 % UI 3,0-6,3 por 100 000) en mujeres entre 35 y 39 años.

La pericarditis aguda se suele manifestar por dolor torácico con características pleuríticas, aunque puede aparecer como fiebre asociada a derrame pericárdico o con un roce pericárdico en la auscultación. Es frecuente que se detecte un cierto grado de miocarditis asociada mediante la determinación de troponinas. Puede complicarse a corto plazo con taponamiento cardiaco y pericarditis efusivo-constrictiva, muy poco frecuentes, y a medio y largo plazo con pericarditis constrictiva, también rara, y pericarditis recidivante, la más habitual.

La incidencia y prevalencia de la pericarditis es difícil de conocer, dado que suele estar infradiagnosticada. La causa más frecuente de pericarditis es idiopática aunque en muchos casos se llega a este diagnóstico porque no se realiza una búsqueda adecuada del origen de la misma, especialmente en relación con procesos infecciosos.

La Agencia Española de Medicamentos y Uso Humano (AEMPS) emitió una nota informativa en diciembre de 2021 informando que el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia Europeo (PRAC, por sus siglas en inglés) había evaluado datos recientes en relación al riesgo de miocarditis y pericarditis, tras la administración de las vacunas de ARNm, Comirnaty (BioNTech/Pfizer) y Spikevax (Moderna) proporcionando información adicional a la ya existente (ver las notas de seguridad [MUH \(FV\), 9/2021 de 11 de junio](#), [MUH \(FV\) 11/2021 de 9 de julio](#) y [MUH \(FV\) 17/2021 de 7 de octubre](#)). Estas dos entidades son reacciones adversas ya identificadas y descritas en la ficha técnica y el prospecto de Comirnaty y Spikevax.

El resultado de esta evaluación ha estimado que la incidencia global de ambas afecciones es de hasta 10 por 100.000 personas vacunadas, lo que corresponde a una frecuencia muy rara. Los datos disponibles confirman que estos cuadros son más frecuentes en varones jóvenes, después de recibir la segunda dosis de estas vacunas y en los 14 días siguientes a la vacunación.

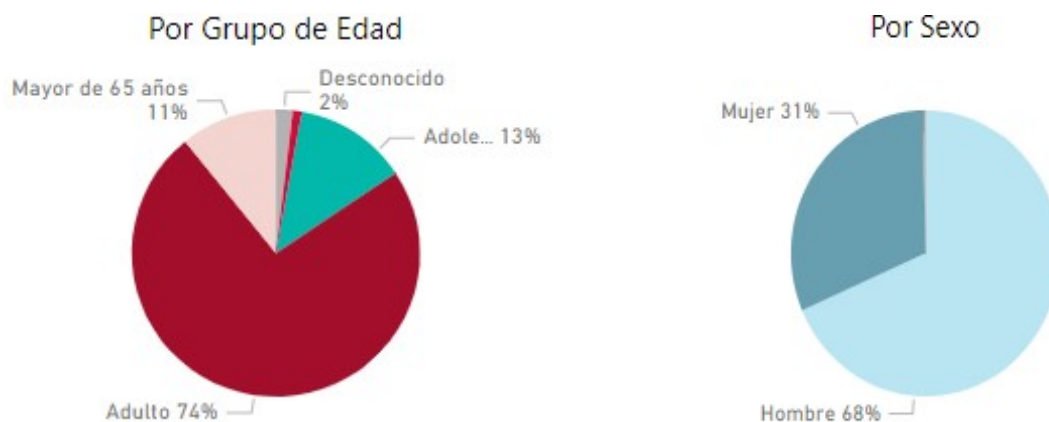
El mecanismo de acción por el que estas vacunas pueden desarrollar miocarditis se desconoce. El sistema inmunológico puede detectar el ARNm de la vacuna como antígeno, dando lugar a la activación de cascadas proinflamatorias y vías inmunológicas, pudiendo desempeñar un papel en el desarrollo de la miocarditis como parte de una reacción sistémica en ciertos individuos.

1.1 Casos notificados al Sistema Español de Farmacovigilancia.

El Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano (SEFV-H), integrado por los [Centros Autonómicos de Farmacovigilancia](#) y coordinado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), estamos realizando un seguimiento y análisis, de forma continua y prioritaria, de todos los acontecimientos adversos notificados tras la vacunación frente a COVID-19 para determinar si existe un riesgo potencial no conocido que necesite una evaluación más profunda.

Comirnaty (BioNTech/Pfizer)

Hasta el 19 de abril de 2022 se han registrado en FEDRA (Base de datos el Sistema Español de Farmacovigilancia) 314 casos de miocarditis y/o pericarditis tras la administración de Comirnaty. La tasa de notificación se estima en 0,48 casos por 100.000 de dosis administradas. Los eventos notificados, teniendo en cuenta que una misma notificación puede tener más de un evento adverso, han sido 186 miocarditis, 120 pericarditis, 20 casos de derrame pericárdico, 7 casos de pleuropericarditis, 1 caso de miocarditis inmunomediada, 1 caso de miocarditis por hipersensibilidad y 1 taponamiento cardiaco. De los 314 casos, 208 casos (68%) ocurrieron en hombres y 98 casos (31%) en mujeres. Por grupo de edad, 231 casos (74%) pertenece al grupo de adultos, 13 (40%) al de adolescentes, 65 (11%) a mayores de 65, 3 (0,96%) casos a niños y en 6 (1,91%) el grupo de edad es desconocido.

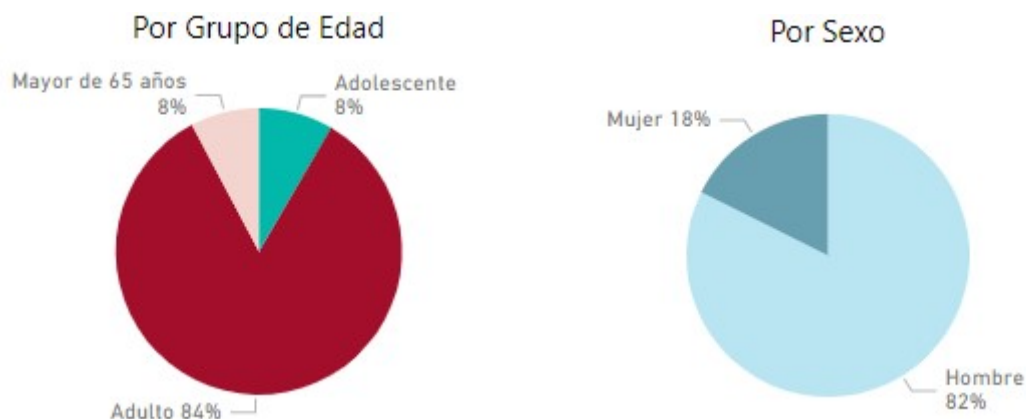


PT	Nº Notificaciones	Notificaciones/100.000 dosis administradas
Miocarditis (PT)	186	0,28
Pericarditis (PT)	120	0,18
Derrame pericárdico (PT)	20	0,03
Pleuropericarditis (PT)	7	0,01
Miocarditis inmunomediada (PT)	1	0,00
Miocarditis por hipersensibilidad (PT)	1	0,00
Taponamiento cardíaco (PT)	1	0,00
Total	314	0,48

* Una misma notificación puede tener mas de una reacción adversa

Spikevax (Moderna)

Hasta el 19 de abril de 2022 se han registrado en FEDRA (Base de datos el Sistema Español de Farmacovigilancia) 142 casos de miocarditis y/o pericarditis tras la administración de Spikevax (Moderna). La tasa de notificación se estima en 0,60 casos por 100.000 de dosis administradas. Los eventos notificados han sido 101 miocarditis, 40 pericarditis, 10 casos de derrame pericárdico, 3 casos de pleuropericarditis y 3 taponamientos cardíacos. De los 142 casos, 117 casos (82%) ocurrieron en hombres y 25 casos (18%) en mujeres. Por grupo de edad, 119 casos (84%) pertenecen al grupo de adultos, 12 (8%) al de adolescentes y 11 (8%) a mayores de 65.

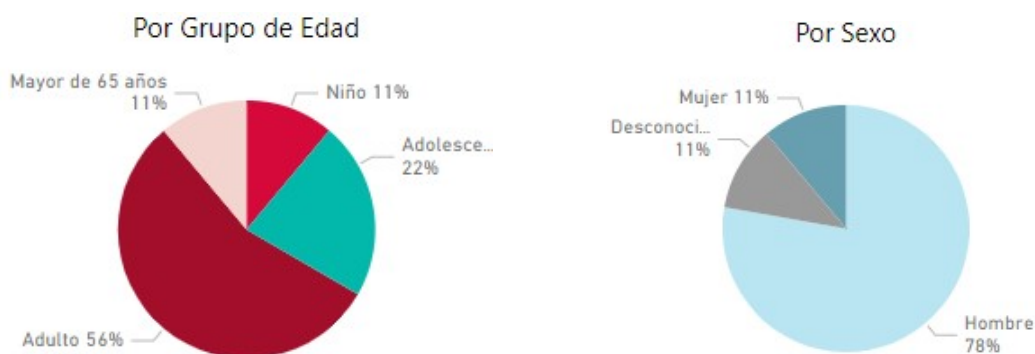


PT	Nº Notificaciones	Notificaciones/100.000 dosis administradas
Miocarditis (PT)	101	0,43
Pericarditis (PT)	40	0,17
Derrame pericárdico (PT)	10	0,04
Pleuropericarditis (PT)	3	0,01
Taponamiento cardíaco (PT)	3	0,01
Total	142	0,60

Casos en Extremadura

En esa misma fecha se han registrado en el Centro de Farmacovigilancia de Extremadura 9 casos de miocarditis y/o pericarditis, 7 con Comirnaty y 2 con Spikevax (Moderna).

La tasa de notificación se estima en 0,41 casos por 100.000 de dosis administradas. Los eventos notificados han sido 8 miocarditis y 1 pericarditis. De los 9 casos, 7 casos (82%) ocurrieron en hombres, 1 caso (11%) en mujer y en 1 (11%) se desconoce el sexo. Por grupo de edad, 5 casos (56%) pertenecen al grupo de adultos, 2 (22%) al de adolescentes, 1 al de niño (11%) y 1 (11%) de mayores de 65.



PT	Nº Notificaciones	Notificaciones/100.000 dosis administradas
Miocarditis (PT)	8	0,36
Pericarditis (PT)	1	0,06
Total	9	0,41

Conclusiones:

- Aunque se trata de un riesgo importante identificado en los planes de gestión de riesgos (PGR) de Spikevax y Comirnaty, y está descrito en el 4.8 de la ficha técnica es un acontecimiento adverso de especial interés que debe seguir vigilándose.
- Probablemente las miocarditis y/o pericarditis tras la vacunación estén muy infradiagnosticadas. La infranotificación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos (RAM) hace referencia a una menor notificación de la que cabría esperar, es decir, no se notifican todas las RAM que tienen lugar en la realidad. Esto limita la capacidad del sistema en cuanto a la detección y cuantificación de los problemas de seguridad asociados al uso de los medicamentos entre ellos las vacunas, lo que puede retrasar la detección de señales y ocasionar una subestimación de la magnitud de un problema dificultando la estimación de la frecuencia en que ocurren, así como la evaluación de la gravedad y del impacto sobre la salud de los pacientes.
- Tras la evaluación de la señal a nivel europeo, con las vacunas ARNm, para revisar los nuevos datos en población más joven, el PRAC ha concluido que el incremento de riesgo de miocarditis tras la vacunación es mayor en varones jóvenes (menores de 30 años) tras recibir la segunda dosis en base a los resultados de los estudios epidemiológicos que son consistentes con la información de los programas de notificación espontánea de acontecimientos adversos tras la vacunación.
- Los estudios epidemiológicos por tanto confirman el riesgo de miocarditis y pericarditis en población joven. Hasta el 85% de la miocarditis requirió hospitalización según refieren algunos estudios y su incidencia es 5 veces mayor que el riesgo de hospitalización por COVID-19 en esta población.
- Además de los casos notificados a las bases de datos de sospechas de reacciones adversas se han publicado varios casos de miocarditis y/o pericarditis asociados con estas vacunas en revistas científicas.
- La AEMPS recomienda a los profesionales sanitarios que consideren la posibilidad de miocarditis y/o pericarditis ante la aparición de síntomas sugestivos para su adecuado diagnóstico y tratamiento y que informen a las personas que reciban estas vacunas sobre los síntomas indicativos de estas patologías.

- Se recomienda a las personas que reciban esta vacuna que estén atentas a posibles signos o síntomas de miocarditis y/o pericarditis mencionados anteriormente, y busquen atención médica inmediata si se presentasen.
- Se anima a los profesionales sanitarios y a la ciudadanía a notificar las sospechas de reacciones adversas relacionadas con las vacunas frente a COVID-19 y se recomienda notificar cualquier sospecha de miocarditis/ pericarditis en relación temporal con la administración de la vacuna. Para ello, recomendamos el uso del formulario www.notificaRAM.es.

Bibliografía consultada

1. <https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentosusohumano-3/seguridad-1/2021-seguridad-1/actualizacion-sobre-el-riesgo-de-miocarditis-y-pericarditis-con-las-vacunas-de-arnm-frente-a-la-covid-19/>
2. <https://www.aemps.gob.es/informa/boletines-aemps/boletin-fv/2021-boletin-fv/11o-informe-de-farmacovigilancia-sobre-vacunas-covid-19/>
3. https://facme.es/wp-content/uploads/2021/07/FACME-RECOMENDACIONES-DX-MANE-JO-DOCUMENTACION-DE-MIOCARDITIS-PERICARDITIS-ASOCIADOS-A-VACUNAS-COVID-19-20210709_def.pdf
4. Ficha técnica Comirnaty. https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1201528004/FT_1201528004.pdf
5. Ficha técnica de Spikevax. https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1201507001/FT_1201507001.pdf
6. <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-06/02-COVID-Oster-508.pdf>
7. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/dhpc/covid-19-mrna-vaccines-comirnaty-spikevax-risk-myocarditis-pericarditis>
8. <https://www.ema.europa.eu/en/news/comirnaty-spikevax-possible-link-very-rare-cases-myocarditis-pericarditis>
9. https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/comirnaty-epar-risk-management-plan_en.pdf
10. https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/spikevax-previously-covid-19-vaccine-moderna-epar-risk-management-plan_en.pdf
11. Bozkurt B, Kamat I, Hotez PJ. Myocarditis With COVID-19 mRNA Vaccines. *Circulation*. 2021, Aug 10;144(6):471-484. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056135.
12. Pericarditis tras la administración de la vacuna de ARNm BNT162b2 contra la COVID-19. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8196309/>
13. Miocarditis aguda tras administración de vacuna BNT162b2 contra la COVID-19. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7980176/>
14. Miocarditis aguda tras la tercera dosis de la vacuna BNT162b2 contra la COVID-19. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8806882>
15. Acute myocarditis after a second dose of the mRNA COVID-19 vaccine: a report of two cases. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0899707121002655>
16. Patients With Acute Myocarditis Following mRNA COVID-19 Vaccination. <https://jamanetwork.com/journals/jamacardiology/fullarticle/2781602>
17. Pericarditis aguda. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304541221002614>
18. https://www.uptodate.com/contents/acute-pericarditis-clinical-presentation-and-diagnosis?search=pericarditis&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
19. https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-myocarditis-in-adults?search=miocarditisi&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1

20. Mevorach D, Anis E, Cedar N, et al. Myocarditis after BNT162b2 mRNA Vaccine against Covid-19 in Israel. N Engl J Med. 2021 Oct 6:NEJMoa2109730. doi: 10.1056/NEJMoa2109730. Epub ahead of print. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34812930/>

2. Actualización de fichas técnicas por razones de seguridad. Recomendaciones del PRAC.

Cada mes, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) publica una descripción general que enumera todas las señales de seguridad discutidas durante la última reunión del Comité de Evaluación de Riesgos de Farmacovigilancia (PRAC) y las recomendaciones dadas para cada una de ellas.

Una señal de seguridad es información sobre un evento adverso nuevo o conocido que puede ser causado por un medicamento y requiere una mayor investigación. La EMA, junto con las autoridades reguladoras de los Estados miembros y los titulares de las autorizaciones de comercialización, son responsables de detectar y gestionar las señales de seguridad.

Las señales de seguridad se pueden detectar a partir de una amplia gama de fuentes, como notificaciones espontáneas, estudios clínicos y literatura científica.

La presencia de una señal de seguridad no significa directamente que un medicamento haya causado el evento adverso informado. Una enfermedad u otro medicamento tomado por el paciente también podría ser la causa por tanto la evaluación de las señales de seguridad establece si existe o no una relación causal entre el medicamento y el evento adverso notificado.

La evaluación de las señales de seguridad es parte de la farmacovigilancia de rutina y es esencial para garantizar que las autoridades reguladoras tengan la información más actualizada sobre los beneficios y riesgos de un medicamento.

En este boletín se incluyen las señales de seguridad que han llevado a la actualización de fichas técnicas de determinados medicamentos, por recomendación del PRAC de la Agencia Europea de Medicamentos desde diciembre de 2021.

2.1 OLMESARTAN Y HEPATITIS AUTOINMUNE

Teniendo en cuenta la evidencia disponible en la literatura publicada y datos de EudraVigilance, el PRAC concluyó que existe una posibilidad razonable de que exista una asociación causal entre la hepatitis autoinmune y los pacientes tratados con medicamentos que contienen olmesartan. Se ha incluido en la ficha técnica con frecuencia no conocida.

2.2 PREGABALINA – NECRÓLISIS EPIDÉRMICA TÓXICA

Se han notificado raramente casos de necrólisis epidérmica tóxica (NET) en asociación con el tratamiento con pregabalina, que puede poner en peligro la vida del paciente o ser mortal. En el momento de la prescripción, los pacientes deben ser informados de signos y síntomas y monitorearlos de cerca para detectar reacciones en la piel.

Si hay signos y síntomas sugestivos de aparición de estas reacciones, la pregabalina debe retirarse inmediatamente. Se ha incluido en la ficha técnica con frecuencia rara.

2.3 ENZALUTAMIDA – ERITEMA MULTIFORME

Se han notificado erupciones cutáneas graves o descamación de la piel, ampollas y/o llagas en la boca en asociación con enzalutamida. El PRAC concluyó que existe una relación causal razonable entre enzalutamida y eritema multiforme y por tanto se ha incluido en la ficha técnica con una frecuencia no conocida.

2.4 SORAFENIB – SÍNDROME DE LISIS TUMORAL (SLT)

Se han notificado casos de SLT, algunos mortales, en la vigilancia posterior a la comercialización en pacientes tratados con sorafenib. Los factores de riesgo para TLS incluyen una carga tumoral alta, insuficiencia renal crónica preexistente, oliguria, deshidratación, hipotensión y orina ácida. Estos pacientes deben ser monitoreados de cerca y tratarse con prontitud según lo indicado clínicamente, y se debe considerar la hidratación profiláctica. Tras la conclusión del PRAC se ha añadido en ficha técnica con una frecuencia desconocida.

2.5 ALEMTUZUMAB – VITÍLIGO

Teniendo en cuenta la evidencia disponible, datos de la literatura científica, datos clínicos y no clínicos y datos adicionales presentados por el TAC, el PRAC concluyó que existe asociación causal entre el vitíligo y alemtuzumab. Se ha añadido en la ficha técnica como poco frecuente.

La lista completa se puede consultar en: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/signal-management/prac-recommendations-safety-signals>

INFORMACIÓN DE FARMACOVIGILANCIA Y DE NOTIFICACIÓN DE RAM EN EXTREMADURA

El acceso a toda la información de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso humano en la comunidad de Extremadura es:

<https://saludextremadura.ses.es/web/farmacovigilancia>

En esta web encontrara toda la información referente a la notificación de sospechas de reacciones adversas de medicamentos, así como el acceso a los datos de notificación espontánea de los mismos.

También facilita el acceso a toda la información de la AEMPS referente al centro de información de medicamentos (cima), alertas de seguridad, legislación en farmacovigilancia, e infografías varias relacionadas con los medicamentos de uso humano; además de toda la documentación relativa a las actividades del centro de farmacovigilancia de Extremadura.

*Recordatorio

¿Qué se debe notificar?:

Toda sospecha de reacción adversa a medicamentos y en especial:

- Cualquier sospecha de reacción adversa a nuevos medicamentos o bajo seguimiento adicional (aquellos en los que aparece el símbolo: ▼)
- Toda sospecha de reacción adversa grave e inesperada de cualquier fármaco.

¿Cómo Notificar?:

- Por formulario web: www.notificaRam.es (método preferible)
- Por correo-e: farmacovigilancia.extremadura@salud-juntaex.es
- Por fax: 924 38 25 09.
- Por teléfono: 924 38 21 58 (preferiblemente solo graves).

¿Dónde encontrar ejemplares de “tarjeta amarilla” on line?:

- En Gestor documental del Portal del SES, en el apartado de Farmacovigilancia.
- En la pagina [web salud Extremadura](http://web.salud Extremadura) en el apartado informes y documentos técnicos

Centro Regional de Farmacovigilancia de Extremadura
Subdirección de Epidemiología.
Dirección General de Salud Pública.
Servicio Extremeño de Salud.
Consejería de Sanidad y Servicios Sociales.
Junta de Extremadura.
Avda. de las Américas, 2 – 06800 Mérida
Teléfono: 924 38 21 58 Fax: 924 38 25 09
Correo-e: farmacovigilancia.extremadura@salud-juntaex.es
Deposito legal: BA-000426-2013
ISSN: 1887-0090