



## SUMARIO:

1. Seguridad de las vacunas. Farmacovigilancia.
2. Seguridad de la vacuna frente al virus del papiloma humano ▲ Gardasil ®.
3. ▲ Raptiva® (Efalizumab). Suspensión de comercialización.
4. Metilfenidato (Rubifen®, Medikinet® y Concerta®): Actualización de las condiciones de uso.
5. Recordatorio del “Programa de Tarjeta Amarilla”, de notificación de sospechas de RAMs por los profesionales sanitarios.

## **1.- SEGURIDAD DE LAS VACUNAS. FARMACOVIGILANCIA.-**

Si se exceptúa el agua potable, no existe ninguna otra modalidad, ni siquiera los antibióticos, que hayan reducido tanto la mortalidad como las vacunas. Gracias a las vacunas se ha erradicado la viruela del mundo, se ha interrumpido la transmisión de la poliomielitis y del sarampión por el virus salvaje en el hemisferio occidental y se han controlado al menos ocho grandes enfermedades: difteria, tétanos, fiebre amarilla, tosferina, infección por *Haemophilus influenzae* tipo b, parotiditis y rubeola.

La propia Organización Mundial de la Salud (OMS) reconoce que ambas actuaciones han cambiado la situación sanitaria mundial y que han contribuido de forma decisiva a mejorar la calidad de vida y a disminuir la mortalidad en humanos.

Se considera que las vacunas salvan la vida a unos 3 millones de niños cada año en el mundo, pudiendo aumentar esta cifra mejorando las coberturas y la difusión de las mismas. Sin embargo y de forma paradójica, cuanto más evidente es la importancia de las vacunas a nivel individual y colectivo, mayor es la preocupación por los efectos adversos que la aplicación de las mismas puede comportar.

Como las enfermedades prevenibles, mediante la vacunación, se hacen menos frecuentes cuando se aumenta la protección con una vacuna eficaz, las reacciones adversas relacionadas con la vacunación, tanto las provocadas por las vacunas (reacciones adversas “reales”), como las asociadas con ellas sólo por coincidencia, se vuelven cada vez más frecuentes e importantes.

Aunque en la actualidad las vacunas que se administran de forma sistemática han demostrado su eficacia y seguridad, teniendo en general una excelente inmunogenicidad y una reducida reactogenicidad, las vacunas como los demás fármacos pueden dar lugar a efectos indeseados ya sean debidos a la propia composición de la vacuna o a una incorrecta administración, que puede, ocasionalmente, provocar acontecimientos adversos importantes.

En general, cabe esperar un mayor nivel de seguridad de las vacunas que de otras intervenciones médicas porque, al contrario de la mayoría de medicamentos, que se administran a personas enfermas con fines curativos, las vacunas se suelen administrar a personas sanas para prevenir enfermedades. La tolerancia del público a las reacciones adversas relacionadas con productos administrados a niños y lactantes sanos, es mucho menor que para las reacciones a productos administrados a personas que ya estén enfermas. Esta menor tolerancia al riesgo en el caso de las vacunas se traduce en la necesidad de investigar las posibles causas de los efectos adversos que aparecen tras la vacunación cuya frecuencia es mucho menor que la que resultaría aceptable para las reacciones causadas por otros productos farmacéuticos.

Será fundamental, pues, mantener la confianza de la población general en las vacunas para impedir un descenso de las tasas de vacunación que pueda provocar brotes de la enfermedad. Las recomendaciones de salud pública para los programas y las prácticas de vacunación representan un equilibrio dinámico entre los riesgos y los beneficios. Es necesario vigilar la seguridad de las vacunas para valorar con exactitud este equilibrio y ajustar la política de vacunación.

La solidez de las políticas y las recomendaciones de vacunación que afectan a la salud de la población dependen de la vigilancia constante de las vacunas y de la evaluación continua de los beneficios y riesgos de la vacunación.

## MÉTODOS GENERALES DE VIGILANCIA DE LA SEGURIDAD DE LAS VACUNAS

Para establecer la seguridad de una determinada vacuna se siguen varias fases, una antes de la comercialización (investigación y análisis preclínico en animales y ensayos clínicos en humanos) y otra después de la comercialización (evaluación post-comercialización, y farmacovigilancia).

### 1.- ANTES DE LA COMERCIALIZACIÓN:

En el desarrollo de una vacuna, antes de su aprobación y comercialización, existen una serie de fases en las que se valora la seguridad, la inmunogenicidad y la eficacia de la misma, durante un periodo de tiempo en torno a los 10-12 años y una vez que se han superado los requisitos de seguridad y de eficacia se entra, tras la oportuna aprobación por las Agencias Reguladoras, en las fases de producción, comercialización y distribución.

a) Fase I. Seguridad: Viene valorada por dosis variables de la vacuna en un restringido número de voluntarios sanos.

b) Fase II. Seguridad e inmunogenicidad: Sobre la base de las informaciones derivadas de la fase I se planifican posteriores estudios para valorar más ampliamente la seguridad de la vacuna y para evaluar su capacidad inmunológica. Se implican a centenares de sujetos, representativos de la población “diana” para la cual se ha desarrollado la vacuna.

c) Fase III.- Seguridad, inmunogenicidad y eficacia: Se trata de estudios realizados sobre millares de individuos para asegurarse de que la vacuna previene contra la enfermedad y tiene una escasa reactividad.

### 2.- DESPUÉS DE LA COMERCIALIZACIÓN:

Aunque los datos de los ensayos clínicos suelen ser los de mayor calidad a la hora de medir la seguridad de las vacunas, éstos tienen algunas limitaciones, como por ejemplo, un tamaño insuficiente de la muestra para detectar efectos adversos raros, una duración limitada para conocer efectos adversos acumulativos a aquellos que aparecen un cierto periodo de tiempo después del acto vacunal, y la población vacunada, que no necesariamente representa a la población que recibirá la vacuna después de la comercialización. Además, tenemos la necesidad de saber si los efectos adversos observados son debidos realmente a las vacunas. Todo ello ha motivado la aparición de otros métodos para detectar y evaluar la posible relación causal entre las vacunas y los efectos adversos que se detecten tras su comercialización: estudios en Fase IV y los sistemas de farmacovigilancia en las vacunas.

Los **estudios en fase IV**, en general, se diseñan para centrarse en aquellos aspectos que pueden haber surgido durante los ensayos clínicos previos a la comercialización, así como para identificar efectos adversos inesperados no conocidos de antemano. Estos estudios suelen efectuarse en los primeros años después de la comercialización de una vacuna sobre decenas de miles de voluntarios y permite abordar cuestiones

relativas a la eficacia y a la seguridad a largo plazo o examinar interrogantes identificados en las fases anteriores de experimentación.

Por su parte la **farmacovigilancia**, se basa fundamentalmente, en la recogida y evaluación de sospechas de reacciones adversas a los medicamentos, que los profesionales sanitarios y la propia industria farmacéutica, notifican al Sistema Español de Farmacovigilancia, generando unas “señales” que posteriormente son evaluadas e investigadas por éste, a los efectos de establecer una posible relación causal entre la reacción adversa detectada y la vacuna administrada. (Consultar el Boletín nº 1 de Enero de 2008: [http://web.ceuta.es:8080/sanidad/boletin/BOLETIN\\_1\\_FARMACOVIGILANCIA.pdf](http://web.ceuta.es:8080/sanidad/boletin/BOLETIN_1_FARMACOVIGILANCIA.pdf))

## ACONTECIMIENTOS ADVERSOS ASOCIADOS A LAS VACUNAS.-

Los efectos inesperados o adversos asociados al uso de un medicamento se conocen como “reacciones adversas”, siendo definidas como cualquier respuesta a un medicamento que sea nociva y no intencionada, y que tenga lugar a dosis que se apliquen normalmente en el ser humano para la profilaxis, el diagnóstico, el tratamiento de enfermedades, o para la restauración, corrección o modificación de funciones fisiológicas.

En el caso de las vacunas, todos los acontecimientos que suceden después de las vacunaciones son denominados “acontecimientos adversos después de la vacunación” (AADV) sin que implique una relación de causalidad, sólo de temporalidad.

Los AADV son muy variados y el pronóstico oscila desde una simple molestia hasta graves secuelas o la muerte.

Las reacciones más frecuentes son leves o moderadas y son muy raras las secuelas permanentes.

Entre las causas posibles de dichos acontecimientos se incluyen los componentes tanto activos como inactivos de las vacunas. La parte “**activa**” se refiere a organismos vivos o atenuados presentes. También puede existir una asociación causal de acontecimientos adversos con vacunas en cuya composición se encuentran excipientes “**inactivos**” de tipo antimicrobiano, antiséptico y residuos de fabricación como material ovino o bovino.

Los acontecimientos adversos después de la vacunación (AADV) se pueden clasificar en diferentes tipos:

**1.- Acontecimientos adversos inducidos por la vacuna:** aquellos causados por la reacción de un individuo particular o una vacuna en concreto. Estos sucesos se deben a las características intrínsecas de la vacuna y a respuestas individuales de la persona. Por ejemplo, linfadenitis u osteítis por BCG.

**2.- Acontecimientos adversos precipitados por la vacuna:** aquellos que se presentan después de la

administración de la vacuna, precipitados por una disposición previa. Por ejemplo, una convulsión febril simple tras la inmunización con DTP en un niño predispuesto.

**3.- Acontecimientos adversos relacionados con errores programáticos:** aquellos causados por algún error en el almacenamiento, manipulación o administración de la vacuna. Por ejemplo, un absceso debido a una esterilización no adecuada.

**4.- Acontecimientos adversos coincidentes:** aquellos que podrían haber ocurrido tanto si se administra la vacuna como si no. Por ejemplo, algunos casos de muerte súbita infantil posteriores a la vacunación durante el primer año de vida pueden deberse a diferentes causas, algunas de las cuales se desconocen.

**5.- Reacción a la inyección:** también se pueden explicar determinados efectos asociados con la vacunación por la ansiedad o el dolor que puede provocar la inyección, y no tanto por la propia vacuna. Por ejemplo, hipotensiones ortostáticas en los momentos de vacunaciones en grupos escolares.

**6.- Acontecimientos adversos después de la vacunación por causas desconocidas:** aquellos posteriores a la administración de la vacuna, cuyas causas no se pueden clasificar en ninguno de los grupos citados. Estos tipos de AADV deben tenerse en cuenta a la hora de valorar una posible causa que explique los síntomas y los signos que manifieste la persona vacunada.

Es natural sospechar de una vacuna cuando surge un problema de salud después de la vacunación, pero en realidad puede haber o no una relación causal, necesiéndose más información para poder confirmar dicha relación.

Los AADV pueden presentarse en un período de tiempo variable. Los de tiempo corto de latencia se caracterizan por ocurrir en un intervalo de minutos, horas, días o semanas después de la administración. Los efectos adversos de tiempo largo de latencia pueden ocurrir meses o incluso años después de la administración de la vacuna. De forma teórica, estos efectos serían más esperables con vacunas de virus atenuados, llegando a ser necesario estudios epidemiológicos posteriores para poder llegar a evaluar estas relaciones causales.

#### FARMACOVIGILANCIA EN LAS VACUNAS.-

A través de la farmacovigilancia se notifican, se registran y se evalúan de forma sistemática las reacciones adversas a los medicamentos (RAMs), incluyendo las de las vacunas, además de los acontecimientos adversos después de la vacunación (AADV) descritos en el apartado anterior de este artículo.

Los profesionales sanitarios tiene la obligatoriedad de notificar con celeridad a sus Centros

Autonómicos de Farmacovigilancia todas las sospechas de RAMs y de AADV de los que tengan conocimiento.

En el caso de las vacunas, esta labor es especialmente relevante en el colectivo de la enfermería que es el que tiene el contacto más directo con las personas a las que se les administran las vacunas.

**Ante la duda de notificar o no una sospecha de un AADV, el profesional sanitario debe de tener presente que su colaboración puede evitar nuevas reacciones adversas.**

Mediante este sistema de información se pretende conocer la cuantía y características de estos AADV, presumibles en algunas ocasiones y desconocidos en otras, para por una parte intentar, en la medida de lo posible, evitarlos; y por otra, disponer de información que permita salir al paso de alarmas injustificadas, pudiéndose así asumir y situar el riesgo que suponen para el paciente en interés del beneficio que implica la administración de la vacuna. De ahí la importancia de que este grupo de medicamentos deban participar en los programas de farmacovigilancia encaminados a la prevención y detección de reacciones adversas, así como a la disminución de su frecuencia.

Los objetivos fundamentales que persigue la farmacovigilancia en las vacunas serán los siguientes:

- identificar reacciones infrecuentes no detectadas durante los estudios previos a la aprobación y comercialización de la vacuna.
- vigilar los aumentos de reacciones conocidas, identificar los factores de riesgo o patologías previas que pueden desencadenar reacciones
- determinar si hay lotes de vacunas con tasas excepcionales de ciertos tipos de reacciones
- identificar señales de posibles reacciones que puedan justificar nuevos estudios o modificar las recomendaciones de inmunización vigentes.

El método de notificación es el mismo que para notificar las RAMs a cualquier medicamento, es decir, el programa de Notificación de Sospechas de RAMs a los medicamentos, o Programa de “Tarjeta Amarilla”. Por lo tanto **el formulario** para la notificación también será **la tarjeta amarilla, con la particularidad**, como ya se refirió con anterioridad, **de indicar el lote de la vacuna administrada.**

**Los efectos que deberán comunicarse de forma prioritaria** serán los siguientes:

- los provocados por vacunas que lleven menos de 5 años en el mercado.
- los provocados por vacunas que hayan sido recientemente introducidas en los calendarios de vacunación sistemáticos, o que hayan sido empleadas en dichos calendarios en cohortes de edad anteriormente no vacunados.
- los efectos adversos “graves”, entendiéndose como tales aquellos que amenacen la vida, provoquen la

hospitalización o la prolonguen, causen incapacidad persistente, defectos congénitos o provoquen la muerte de la persona.

- los efectos adversos no descritos previamente en ficha técnica.
- la falta de eficacia es considerada, por la farmacovigilancia, como un efecto adverso “grave” y está contemplada como situación grave por las guías europeas cuando se asocian a la utilización de medicamentos para tratar enfermedades amenazantes para la vida del paciente (por ejemplo antirretrovirales y antineoplásicos), al uso de las vacunas y de los anticonceptivos

Además de los prioritarios, se notificarán todos aquellos efectos adversos que el profesional sanitario considere que pueda imputar a la vacuna. Debe recordarse que sólo la sospecha de la posible relación causal ya es suficiente para notificar un caso. No debe retrasarse su comunicación si se carece de pruebas complementarias o se duda de su relación con el medicamento. Son suficientes los síntomas que el profesional sanitario identifique en la persona, junto con todas las observaciones adicionales, datos clínicos y analíticos, para que en su conjunto permitan precisar la imputabilidad de la vacuna.

**En algunos casos será precisa una investigación adicional** cuando el AADV se incluya en alguno de los grupos siguientes:

- **Cluster:** aparición de dos o más casos de una misma reacción adversa que siguen a una inmunización, asociados en el tiempo, en un mismo ámbito geográfico, con la misma vacuna o con el mismo lote (como por ejemplo los casos de sospechas de AADV asociados a un lote de la vacuna frente al VPH Gardasil ® en la Comunidad Valenciana).
- Casos que requieran **hospitalización en el plazo de un mes** desde la administración de la vacuna
- **Muertes** ocurridas en el **plazo de un mes** desde la administración de la vacuna.
- Cualquier efecto grave ocurrido en el plazo de un mes tras la administración de una vacuna de reciente comercialización (menos de 5 años en el mercado).

En estas situaciones, el técnico o persona que desarrolla la investigación (perteneciente al Centro Autonómico de Farmacovigilancia o a los Servicios de Vigilancia Epidemiológica o de Vacunaciones de la Consejería correspondiente) cumplimentará un nuevo documento que recoge datos, no incluidos en la tarjeta amarilla, necesarios para un adecuado conocimiento del efecto adverso y que suponen un apoyo para la posible adopción de medidas cautelares oportunas.

#### IMPORTANCIA DE ESPECIFICAR LOS LOTES DE LAS VACUNAS.

Las vacunas, al igual que el resto de

medicamentos biológicos, como anticuerpos monoclonales, inmunoglobulinas, albúmina, otros hemoderivados o proteínas de origen biotecnológico, pueden sufrir cambios en los procesos de fabricación, fraccionamiento, extracción, etc. Por lo tanto, son procesos más lábiles y se pueden provocar cambios únicamente en determinados lotes de fabricación. Por este motivo es muy importante tener conocimiento no sólo de la marca comercial de la vacuna utilizada, sino también del lote exacto administrado.

Esta información permite realizar una completa trazabilidad del lote administrado y presuntamente relacionado con efectos adversos.

Al igual que con el resto de productos biológicos, se deben anotar los lotes administrados de cada presentación y formato comercial para su identificación exacta en caso de notificación de sospecha de reacción adversa que requiera una investigación adicional de forma retrospectiva, ya que ésta puede estar asociada a una particularidad de un lote específico (cantidad de excipiente, inactivación parcial, contaminación en material de origen, etc.).

#### FÓRMULAS PARA AUMENTAR LA SEGURIDAD DE LAS VACUNAS POR LOS PROFESIONALES SANITARIOS.

Desde el punto de vista de la salud pública, se diferencian entre reacciones adversas evitables y no evitables. Las primeras están ocasionadas por la presencia de algún error durante la manipulación del medicamento, desde su fabricación hasta su consumo o administración a las personas, lo que incluye también su suministro, prescripción, dispensación, conservación y administración. También puede estar ocasionado por la omisión de las medidas preventivas disponibles que evitarían su aparición. A medida que tenemos más información sobre los efectos adversos de los medicamentos enmarcados en principio, en el grupo de las no evitables, con más probabilidad pasan a formar parte del grupo de las evitables, puesto que al conocer su etiología es posible su prevención.

Por lo tanto, los profesionales sanitarios implicados en ciclo de las vacunaciones desempeñan una función esencial en el proceso destinado a garantizar tanto la seguridad como la eficacia de las vacunas, disminuyendo así la aparición de efectos adversos evitables. Para ello, los profesionales sanitarios deben observar los siguientes aspectos:

**1.- Conocer adecuadamente las características técnicas de las vacunas:** Una de las obligaciones establecidas para los profesionales sanitarios por el Real Decreto 1344/2007, que regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano, es la de mantenerse permanentemente informados sobre la seguridad de los medicamentos. Para ello deben conocer y revisar periódicamente las fichas técnicas de los medicamentos, en general, y de las vacunas, en particular. Las notas informativas que se emiten desde la Agencia Española del Medicamentos y Productos Sanitarios y que se

reproducen en este mismo Boletín, también son un medio de información para los profesionales sanitarios.

**2.- Revisar la historia vacunal previa del paciente y su historia clínica:** De esta manera se evitaría la administración innecesaria de dosis de la vacuna y se podría conocer efectos adversos a dosis anteriores a las vacunas. De igual forma se podrían valorar enfermedades crónicas, tratamientos o alergias y poder establecer posibles contraindicaciones y/o precauciones.

**3.- Conocer las contraindicaciones y las precauciones de las vacunas:** conociéndolas se pueden prevenir efectos adversos graves a las vacunas. Debe recordarse que las contraindicaciones y las precauciones son condiciones que indican cuando no se deben administrar las vacunas.

Una **contraindicación** es una condición en un receptor que aumenta las posibilidades de reacción adversa grave. En general, no se debe administrar una vacuna cuando existe una contraindicación. Las contraindicaciones absolutas para todas las vacunas son:

- Reacción anafiláctica a dosis previa de la misma vacuna.
- Reacción anafiláctica grave a alguno de los componentes de la vacuna.
- Enfermedad aguda, moderada o grave con o sin fiebre.

Una **precaución** es una condición en un receptor que podría aumentar las posibilidades y la intensidad de un efecto adverso a una vacuna, o afectar a la capacidad de la vacuna de producir inmunización. Normalmente, se pospone la vacunación cuando hay una precaución.

**4.- Realizar una anamnesis de contraindicaciones:** Con ello se pueden identificar contraindicaciones absolutas o relativas.

**5.- Observar un adecuado almacenamiento, transporte y conservación (cadena de frío):** De esta manera se evitaría la administración de dosis caducadas o ineficaces por afectación de su estabilidad.

**6.- Revisar la preparación de la vacuna:**

- Comprobar que la vacuna coincide con la prescrita, evitando así cualquier posible confusión.
- Evitar aplicar vacunas más allá del tiempo recomendado de administración tras su reconstitución.
- Evitar la reconstitución con el diluyente incorrecto o con una cantidad excesiva del mismo.
- Evitar la contaminación de la vacuna durante su preparación.
- Evitar errores en su dosificación.

**7.- Revisar las precauciones en la administración:**

- Identificar lesiones o infecciones cutáneas en la zona anatómica de aplicación.

- Evitar errores en la elección de la vía y/o lugar de administración de la vacuna.
- Evitar errores en la elección de la aguja (diámetro y longitud)
- Evitar posibles infecciones por utilizar material no estéril o una técnica antiséptica adecuada.

**8.- Registrar adecuadamente el acto vacunal:** a los efectos de conocer, con posterioridad, las dosis administradas y los efectos adversos observados.

**9.- Informar al paciente:** De esta manera se evita el desconocimiento por el paciente sobre la identificación de efectos adversos y como actuar.

**10.- Disponer de los medios necesarios y de personal capacitado** frente a emergencias para un actuación rápida y adecuada frente a cualquier reacción anafiláctica.

**11.- Observación del paciente tras la vacunación:** Observando al paciente durante menos 30 minutos, es posible una respuesta y actuación rápida en el caso de efectos adversos urgentes e inmediatos tras la vacunación.

*Bibliografía:*

1.- Center for Disease Control and Prevention. *Epidemiology and Prevention of Vaccine Preventable Diseases.* Atkinson W, Hamborsky J, McIntyre L, Wolfe S, 10<sup>th</sup> de. Washinton DC: Public Health Fundation, 2007.

2.- Plotkin S.A., Orenstein W.A., Picazo J.J. *Vacunas.* 1<sup>ª</sup> ed española. Madrid. Editorial Médica AWWE.S.L., 2007.

3.- Comité Asesor de Vacunas. *Asociación Española de Pediatría Manual de Vacunas en Pediatría.* 5<sup>ª</sup> ed. española., Madrid . Asociación Española de Pediatría ,2005.

4.- Abajo FJ, Madurga M. *Farmacovigilancia de las vacunas: como identificar nuevos riesgos.* Rev Pediatr Aten Primaria.2005;7 Supl 4:S75-91

5. Picazo J.J. *Guía Práctica de Vacunaciones.* Centro de Estudios Ciencias de la Salud, 2006.

6.- de Arístegui . J. *Vacunaciones en el niño. De la teoría a la práctica.* 1<sup>ª</sup> ed. Bilbao. Ciclo Editorial, S.L., 2004

7.- Piédrola Gil. *Medicina Preventiva y Salud Pública.* 10<sup>ª</sup> ed. Barcelona. Masson, 2001.

**2.- SEGURIDAD DE LA VACUNA FRENTE AL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO GARDASIL®. Notas informativas 2009/02 y 2009/04.**

El Ministerio de Sanidad y Consumo, de acuerdo con las Comunidades Autónomas, ordenó el 9 de febrero la suspensión de la administración, distribución y dispensación del lote NH52670 de la vacuna frente al virus del papiloma humano de la marca Gardasil®. Esta medida se adoptó por precaución tras la comunicación en la Comunidad Autónoma Valenciana de 2 casos de adolescentes que experimentaron crisis convulsivas severas inmediatamente tras la administración de la segunda dosis de dicha vacuna.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha realizado desde entonces una revisión exhaustiva de toda la información

disponible en relación con la calidad y la seguridad de las vacunas frente al virus del papiloma humano. En estas notas informativas se da cuenta de las conclusiones a las que se ha llegado

En octubre de 2007 el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, tras revisar la propuesta realizada por la Comisión de Salud Pública acordó, en el marco de las estrategias de prevención del cáncer de cérvix, incluir la vacunación sistemática frente al virus del papilomahumano de las niñas de una única cohorte, a elegir entre los 11 y 14 años de edad, y a implantar antes de finales de 2010, en función de las necesidades, prioridades y logística de los programas de vacunación de cada Comunidad Autónoma y de las disponibilidades de vacunas.

En la ficha técnica de Gardasil® se describen las reacciones adversas conocidas para este medicamento y que incluyen: pirexia y eritema, dolor, e hinchazón en el punto de inyección, como muy frecuentes y otras menos frecuentes como linfadenopatía, reacciones de hipersensibilidad, síndrome de Guillain-Barré, mareo, dolor de cabeza, síncope, artralgia, mialgia, astenia, fatiga y malestar general. En relación con la posibilidad de aparición de un síncope, la ficha técnica advierte:

“Después de cualquier vacunación puede producirse síncope (desmayo), especialmente en adolescentes y adultos jóvenes. Se han notificado casos de síncope, algunas veces asociado a caídas, después de la vacunación con Gardasil (ver sección 4.8). Por lo tanto, debe observarse cuidadosamente a los vacunados durante aproximadamente 15 minutos después de la administración de Gardasil”.

En la fecha en la que se publicó la Nota Informativa, el Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV) tenía registradas 103 notificaciones de sospechas de reacciones adversas asociadas con el Gardasil®, realizadas tanto por profesionales sanitarios como por la propia industria farmacéutica. La notificación de una sospecha de reacción adversa no implica necesariamente que exista una relación de causalidad entre el medicamento considerado sospechoso y el acontecimiento clínico. Por otra parte, el número y la gravedad de los casos sospechosos entran dentro de lo esperado para un medicamento que se está administrando a decenas de miles de personas. En España se han distribuido 1.146.000 dosis de esta vacuna de las cuales 316.321 lo fueron en el 2007 y 830.000 dosis en el 2008.

Entre los casos comunicados hay 5 con convulsiones. De estos, 2 de ellos responden a un cuadro conocido para ésta y otras vacunas que se administran en adolescentes y adultos jóvenes, y que son consecuencia de un síncope (desvanecimiento por bajada de la tensión arterial). Estos casos se consideran más relacionados con la administración del producto (como con cualquier administración parenteral) que con el medicamento en sí. En un tercer caso se comunicó una convulsión que apareció cinco días después de la administración en una paciente con antecedentes de trastornos neurológicos.

Finalmente, se encuentran los dos casos de las niñas hospitalizadas en la Comunidad Valenciana, que actualmente siguen investigándose tratando de establecer su grado de relación con la vacunación y la posible existencia de causas alternativas que expliquen el cuadro clínico.

Tras la comunicación de los casos de la Comunidad Valenciana, la AEMPS ha analizado todos los casos de convulsiones incluidos en la base de datos Europea de notificación de sospechas de reacciones (*Eudravigilance*) y la mayoría están asociados a síncope, son transitorios, y ningún caso ha tenido la gravedad ni el curso clínico de las niñas de la Comunidad Valenciana. En este sentido, se debe considerar que estos dos casos son atípicos respecto a lo que hoy día se conoce con las vacunas frente al virus del papiloma humano.

### Conclusiones

1.- Las convulsiones sincopales asociadas a la administración de las vacunas frente al virus del papiloma humano están bien descritas. En la ficha técnica actual se advierte de la posibilidad de síncope y en enero de 2009 se aprobó en la UE reforzar el mensaje.

2.- Los casos notificados hasta ahora al SEFV forman parte de lo esperado para un medicamento al que se han expuesto decenas de miles de personas desde su comercialización. En todo caso, SEFV, a través de su red autonómica de centros de farmacovigilancia, coordinados por la AEMPS, mantiene una vigilancia continua de las reacciones adversas a todos los medicamentos, y evalúa periódicamente todas las señales que se consideran relevantes.

3.- Después de realizada la evaluación de los casos de convulsiones notificados en España y en la Unión Europea, y a la espera de nuevas informaciones, se puede concluir que los 2 casos comunicados en la Comunidad Valenciana son atípicos en el contexto de lo hasta ahora conocido como posibles reacciones adversas asociadas a las vacunas frente al virus del papiloma. Por ello, aunque la estrecha relación temporal entre la administración de la vacuna y la aparición del cuadro clínico sugiere su vinculación, es necesario excluir posibles causas alternativas.

4.- Los análisis realizados hasta ahora indican que la calidad del lote NH52670 de Gardasil® cumple con las especificaciones técnicas y por el momento no se ha detectado ninguna anomalía.

5.- A la vista de los datos actualmente disponibles, y en tanto no se complete la evaluación actualmente en marcha, se concluye que no existe suficiente evidencia científica para establecer la relación de causalidad entre la administración de la vacuna y la aparición de convulsiones severas no sincopales.

Adicionalmente a la evaluación llevada a cabo por la AEMPS el Comité de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Europea de Medicamentos

(EMEA) han revisado la información disponible de los casos de convulsiones notificados en Europa.

Dicha evaluación se ha centrado en los dos casos españoles que motivaron la alerta, así como en la identificación de casos notificados de convulsiones que puedan tener características similares, en las posibles causas alternativas diferentes a la vacunación, en la plausibilidad biológica de la relación entre la vacunación y la aparición de convulsiones no relacionadas con síncope y en la información disponible sobre la calidad del lote de las vacunas administradas.

**Las conclusiones de la EMEA, coincidentes con las publicadas por la AEMPS, han sido las siguientes:**

1.- Los movimientos tónico-clónicos asociados con síncope constituyen una reacción adversa conocida para Gardasil®. Por ello, el CHMP considera que se debe reforzar la información a este respecto en la ficha técnica del medicamento, indicando que la aparición de síncope puede acompañarse de este tipo de convulsiones.

2.- No se han notificado en la Unión Europea casos similares a los dos que han motivado la alerta en España y la revisión de la información disponible actualmente no sugiere una relación causal con la administración de la vacuna. El balance beneficio/riesgo de Gardasil® se mantiene favorable.

3.- La vacunación con Gardasil® debe continuar de acuerdo con los programas nacionales de vacunación de los Estados Miembros.

**3.-  RAPTIVA® (Efalizumab) Suspensión de comercialización. Nota informativa 2009/03**

Raptiva® fue autorizado en octubre de 2004 mediante un procedimiento centralizado europeo para “el tratamiento de psoriasis en placas, crónica, moderada o grave en pacientes adultos, en los que ha fracasado la respuesta, o tienen una contraindicación o intolerancia, a otros tratamientos sistémicos, que incluyen ciclosporina, metotrexato y PUVA.”

El Comité de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Europea de Medicamentos (EMEA) ha reevaluado recientemente el balance beneficio/riesgo de Raptiva® en sus indicaciones autorizadas.

El motivo de esta evaluación ha sido la nueva información disponible sobre la seguridad del medicamento, en particular la notificación de tres casos confirmados (dos de ellos mortales) y uno probable de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) en pacientes que utilizaban efalizumab

La conclusión de la evaluación realizada por el CHMP ha sido que, con la información actualmente disponible, **el balance beneficio/riesgo de Raptiva® es desfavorable, por lo que ha recomendado la**

**suspensión de la comercialización.**

Las indicaciones de la AEMPS para los profesionales sanitarios son las siguientes:

1.- No deben iniciarse nuevos tratamientos con Raptiva® a partir del 01 de Mayo de 2009.(tras la corrección realizada por la propia AEMPS en nota informativa de 02/03/09). A partir de esta fecha no podrá prescribirse, ni dispensarse, ni distribuirse.

2.- Debe revisarse el tratamiento de los pacientes que actualmente utilizan el medicamento con objeto de suspender el tratamiento y de valorar el cambio a otra alternativa terapéutica.

3.- En los pacientes en los que se suspende el tratamiento, se vigilará a criterio clínico, la aparición de síntomas neurológicos y de infección después de la suspensión del mismo. El efecto sobre el sistema inmunológico puede durar entre 8 y 12 semanas.

4.- Los pacientes actualmente en tratamiento no deben suspender la administración del medicamento sin consultar previamente con su médico, con el que deben concertar una consulta para la valoración de la alternativa más adecuada.

**4.- Metilfenidato: actualización de las condiciones de Uso. (Concerta®, Medikinet® y Rubifen®). N.I. 2009/01**

Metilfenidato es un medicamento indicado como parte de un tratamiento integral del trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) en niños mayores de 6 años y adolescentes, cuando otras medidas son insuficientes. La AEMPS informa que el uso de metilfenidato tiene que ajustarse a las siguientes condiciones:

1.- El tratamiento debe realizarse bajo la supervisión de un especialista con experiencia en trastornos del comportamiento en niños y/o adolescentes.

2.- Metilfenidato puede presentar efectos cardiovasculares por lo que se debe realizar un examen cardiovascular cuidadoso antes del inicio del tratamiento y un seguimiento durante el mismo.

3.- Se debe hacer una evaluación sobre la continuidad del tratamiento al menos una vez al año.

4.- Dado que el tratamiento con metilfenidato puede causar o exacerbar algunos trastornos psiquiátricos (como depresión, comportamiento suicida, hostilidad, psicosis y manía), se debe realizar un examen cuidadoso antes del tratamiento y un seguimiento regular a lo largo del mismo de los antecedentes y síntomas psiquiátricos que pudiera presentar el paciente.

5.- Durante el tratamiento con metilfenidato, se debe monitorizar el peso y altura de los pacientes.

## 5.- RECORDATORIO DEL PROGRAMA DE TARJETA AMARILLA.-

### ¿QUÉ NOTIFICAR?

- De los medicamentos de nueva comercialización (menos de 5 años en el mercado), cualquier sospecha de reacciones adversas.
- Del resto de fármacos, interesa especialmente:
  - las reacciones no descritas previamente en la ficha técnica del medicamento.
  - las reacciones graves, es decir, aquellas que hayan provocado fallecimientos, ingresos hospitalarios o incapacidades de cualquier tipo.
  - las acontecidas en los grupos de población más vulnerables: niños, ancianos, embarazadas.
  - las provocadas por las vacunas
  - las derivadas de la dependencia, abuso y uso incorrecto de los medicamentos (incluyendo las causadas por uso fuera de la indicaciones aprobadas o por errores de medicación)

### ¿COMO NOTIFICAR?

- Mediante la "tarjeta amarilla" por correo ordinario o directamente a su servicio de farmacia.
- A través de la "tarjeta amarilla electrónica" en la web [www.ceuta.es/sanidad](http://www.ceuta.es/sanidad)

### ¿DONDE CONSEGUIR LA TARJETA AMARILLA?

- En la Sección de Farmacia de la Consejería de Sanidad y Consumo
- En el Servicio de Farmacia de su ámbito profesional
- En los Colegios Oficiales de la rama sanitaria
- En la web [www.ceuta.es/sanidad](http://www.ceuta.es/sanidad)

Todas las Notas informativas están disponibles en <http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/home.htm>  
Las fichas técnicas están en <http://www.agemed.es>

Notifique todas las RAMs de medicamentos con este pictograma  delante del nombre.



Ciudad Autónoma de Ceuta  
Consejería de Sanidad y Consumo



Sistema Español de Farmacovigilancia

**Consejo de Redacción: Mauricio Vázquez Cantero, Ana Isabel Rivas Pérez**

Puede dirigir su correo a:

**Sección de Farmacia y Productos Sanitarios. Consejería de Sanidad y Consumo.**

**Carretera de San Amaro nº 12. 51.001. Ceuta**

**Tfno: 856200680; Fax: 856200723; E-mail: [boletin@ceuta.es](mailto:boletin@ceuta.es) ; Web: [www.ceuta.es/sanidad](http://www.ceuta.es/sanidad)**

**Edita:** Consejería de Sanidad y Consumo

**Imprime:** Sociedad Cooperativa Imprenta Olimpia

**I.S.S.N:** 1988-8880

**Depósito Legal:** CE.95-2007