

# BOLETÍN

Número cincuenta y cuatro. Abril 2022. Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco

## SUMARIO

### 1. NOTIFICACIÓN DE RAM EN EL TIEMPO POST-VACUNACIÓN COVID-19

### 2. NOTAS SOBRE MEDICAMENTOS

- SEGURIDAD DE LAS DOSIS DE RECUERDO DE LAS VACUNAS COVID-19
- GANGRENA DE FOURNIER E INHIBIDORES DE LA SGLT2

### 3. ACTUALIZACIÓN DE FICHAS TÉCNICAS POR RAZONES DE SEGURIDAD. RECOMENDACIONES DEL PRAC

## NOTIFICACIÓN DE RAM EN EL TIEMPO POST-VACUNACIÓN COVID-19

Durante la campaña de vacunación masiva COVID-19, la notificación de casos de sospecha de reacciones adversas a las vacunas a la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco fue extraordinaria. La Unidad de Farmacovigilancia recibió, durante 2021, 9.583 casos de profesionales sanitarios y ciudadanos, de los cuales 8.782 casos fueron acontecimientos adversos a vacunas Covid-19. Además de agradecer esta colaboración, se debe señalar el éxito de programar preventivamente y adoptar medios diversos para facilitar la notificación, alguno de ellos nunca implementados hasta entonces, como la notificación a través de **Consultas no-presenciales** en Osabide Integra, que permitió por primera vez la recogida de casos desde las residencias socio-sanitarias (272 casos). Así mismo, a través del teléfono de **Consejo Sanitario** se recibieron 1.161 casos, en su mayoría por vacunas, y a través de la web notificaRAM 377 casos. Además, **la mayoría de los casos notificados por las/los profesionales sanitarios/as** (6.862 casos) lo fueron a través de las **Alertas RAM en Osabide Global** (Memoria 2021 de la Unidad de Farmacovigilancia <https://www.euskadi.eus/informacion/memorias-farmacovigilancia/web01-a2farmvi/es/>)

Desde la OSI BARRUALDE-GALDAKAO se pueden hacer **CONSULTAS NO PRESENCIALES** a la UNIDAD DE FARMACOVIGILANCIA desde Osabide Global

Pasado este periodo fuera de lo ordinario, que se ha correspondido con una extrema sensibilización respecto de la seguridad de las nuevas vacunas, se vuelve a la normalidad pre-vacunación, que se corresponde con una menor sensibilización respecto a la seguridad de los medicamentos.

No obstante, recordar a todos los profesionales de la salud que todas las vías de comunicación antes señaladas siguen funcionando, y por tanto, son utilizables. Contamos con vosotros para continuar notificando cualquier reacción adversa que detectéis en vuestra práctica clínica.

Que el ojo de la vigilancia nunca se cierre

Thomas Jefferson

# NOTAS SOBRE MEDICAMENTOS

## SEGURIDAD DE LAS DOSIS DE RECUERDO DE LAS VACUNAS COVID-19

En la Comunidad Autónoma Vasca (CAV), hasta el 28 de febrero/2022, se han administrado 1.162.427 dosis de recuerdo de las vacunas COVID-19 (Pfizer/BioNTech 461.445 dosis y Moderna 700.982 dosis). En la Estrategia de Vacunación frente a la Covid-19 se autorizó una dosis de recuerdo ya fuera con la misma vacuna administrada en la primovacuna (pauta homóloga) o con una vacuna distinta (pauta heteróloga). Las dosis de recuerdo se han llevado a cabo con vacunas Covid-19 de ARNm (Pfizer/BioNTech y Moderna).

En la Unidad de Farmacovigilancia, a fecha de 01/03/2022, se habían recibido 627 casos de sospechas de acontecimientos adversos con las dosis de recuerdo de vacuna Covid-19 de ARNm (511 casos con Moderna y 116 con Pfizer). La tasa de notificación de acontecimientos adversos para Moderna ha sido 0,7 casos por 1.000 dosis

administradas y 0,3 para Pfizer/BioNTech. En ambos casos es menor que la tasa de notificación en la primovacuna que fue 5,1 y 1,9 casos por 1.000 dosis, respectivamente.

De los 627 casos, 471 (75,1%) eran mujeres y la mediana de edad fue 48 años. La mayoría de los casos eran no graves (573; 91,2%).

De los 511 casos recibidos con Moderna, 386 casos habían recibido primovacuna con la vacuna Pfizer/BioNTech, 50 casos habían recibido primovacuna con la vacuna de Moderna, 44 casos con la vacuna de AstraZeneca y 31 casos con la vacuna de Janssen (tabla 1).

De los 116 casos recibidos con la vacuna de Pfizer/BioNTech: 92 casos habían recibido primovacuna con la vacuna de Pfizer/BioNTech, 10 casos con Moderna, 12 con AstraZeneca, y 2 casos con Janssen (tabla 1).

**Tabla 1. Acontecimientos adversos (AA) recibidos en la Unidad de Farmacovigilancia con la dosis de recuerdo de vacunas Covid19 de ARNm**

Vacuna recuerdo	Nº dosis administradas	Primovacuna	Nº casos de AA recibidos	Tasa de notificación* de AA
<b>Moderna</b>				
		Pfizer/BioNTech	386	
		Moderna	50	
		AstraZeneca	44	
		Janssen	31	
Total	700.982		511	0,7
<b>Pfizer/BioNTech</b>				
		Pfizer/BioNTech	92	
		Moderna	10	
		AstraZeneca	12	
		Janssen	2	
Total	462.445		116	0,3

\*Tasa de notificación de acontecimientos adversos (AA) por 1000 dosis administradas

Los acontecimientos adversos más notificados han sido:

- reacciones en el lugar de inyección (dolor, enrojecimiento, hinchazón, induración, erupción, prurito): 114 acontecimientos adversos con Moderna y 35 con la vacuna de Pfizer/BioNTech.
- reacciones sistémicas (mialgias, escalofríos, diarrea, fatiga, fiebre, cefalea, náuseas, vómitos, urticaria): 751 acontecimientos adversos para la vacuna Moderna, 112 para la vacuna de Pfizer/BioNTech.

**Comentario:** El perfil de acontecimientos adversos con dosis de recuerdo de las vacunas Covid-19 recibidas, en los sistemas de farmacovigilancia, es similar a la notificada para las dos primeras dosis de las vacunas y la gran mayoría se relacionan con reacciones de reactogenicidad.

Una revisión de seguridad llevada a cabo por la FDA encontró que después de una dosis de recuerdo con pauta homologa de vacuna Covid-19 de ARNm, las reacciones locales y sistémicas eran menos frecuentes que con la segunda dosis (1).

## ACONTECIMIENTOS ADVERSOS RELEVANTES

**MIOCARDITIS/PERICARDITIS:** En la CAV se ha recibido un caso de pericarditis aguda en una mujer de 69 años con antecedentes de hipertensión arterial, dislipidemia, psoriasis y artritis psoriásica. Recibió primovacuna con la vacuna de AstraZeneca y la dosis de recuerdo con la vacuna de Moderna. Al día siguiente de la administración de la dosis de recuerdo comienza con dolor centrotorácico, requiriendo ingreso hospitalario con el diagnóstico de pericarditis aguda con derrame pericárdico. Es tratada con colchicina e ibuprofeno mejorando el cuadro.

**Comentario:** Para la vacuna Covid-19 de Moderna, un estudio francés estimó que en un período de 7 días después de la segunda dosis hubo alrededor de 1,3 casos adicionales de miocarditis en hombres de 12 a 29 años por cada 10.000 en comparación con las personas no expuestas; para la vacuna de Pfizer fue de 0,26 casos adicionales de miocarditis. Un estudio nórdico estimó que en un período de 28 días después de la segunda dosis de Moderna hubo alrededor de 1,9 casos adicionales de miocarditis en hombres de 16 a 24 años por cada 10.000 en comparación con las personas no expuestas; para la vacuna de Pfizer/BioNTech fue de 0,57 casos adicionales de miocarditis (2).

Los casos de miocarditis y pericarditis después de la administración de la dosis de recuerdo, con las vacunas Covid-19 de Moderna y Pfizer/BioNTech, siguen siendo raros (3).

**ACONTECIMIENTOS EMBÓLICOS Y TROMBÓTICOS:** En la CAV se han recibido 3 casos: trombosis de senos venosos, trombosis porto-mesentérica y trombosis de la vena yugular y subclavia izquierda.

El primer caso es un hombre de 64 años, con hipertensión arterial, dislipidemia, diabetes mellitus tipo 2 y artropatía psoriásica de larga evolución. Recibió primovacuna con la vacuna de AstraZeneca y la dosis de recuerdo con Moderna. A los 12 días de la administración de la dosis de recuerdo comienza con cefalea intensa y progresiva. El 03/12/2021 ingresa y se le diagnóstica de trombosis venosa, afectando a los senos transversos y sigmoides de forma bilateral. Se inicia tratamiento anticoagulante. A lo largo de los días la clínica mejora y el paciente es dado de alta el 16/12/2021. Se establece que dicha trombosis es de causa indeterminada.

El segundo caso es una mujer de 72 años, con antecedentes de trombosis venosa profunda de extremidad inferior izquierda y tromboembolismo pulmonar en 2002, diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial y dislipidemia. Recibió primovacuna y la dosis de recuerdo con la vacuna de Pfizer/BioNTech. A los 14 días de la administración de la dosis de recuerdo, la paciente ingresa por trombosis porto-mesentérica. Estudio de trombofilia sin alteraciones patológicas. La evolución es favorable y es dada de alta el 15/12/2021.

El tercer caso es una mujer de 65 años, con antecedentes de hipertrigliceridemia, hipertensión arterial, neoplasia de endometrio y disferlinopatía tipo distrofia de cinturas 2B. Recibió primovacuna con la vacuna de AstraZeneca y la dosis de recuerdo con la vacuna de Pfizer/BioNTech. A los 26 días de recibir la dosis de recuerdo, la paciente ingresa

por trombosis de vena yugular y subclavia izquierda. Tres días anteriores al ingreso había recibido tratamiento con sulpirida por episodio de vértigo. Tras inicio de anticoagulación la evolución es favorable y es dada de alta el 23/02/2022.

**Comentario:** En los dos primeros casos, la secuencia cronológica es compatible con la vacuna Covid-19, en el tercer caso dicha secuencia es demasiado prolongada. Además, determinados factores de riesgo como la edad (los 3 casos  $\geq$  65 años), antecedentes de tromboembolismo (2º caso), la concurrencia de un proceso inflamatorio (disferlinopatía, 3º caso) pueden considerarse explicaciones alternativas a la vacuna Covid-19 para desencadenar el cuadro.

Hasta la fecha (07/marzo/2022), la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), única autoridad competente en la UE para establecer una relación de causalidad, no ha señalado la existencia de una asociación entre la administración de las vacunas Covid-19 de ARNm (Pfizer/BioNTech y Moderna) y la aparición de acontecimientos embólicos y trombóticos.

**SÍNDROME INFLAMATORIO MULTISISTÉMICO:** En la CAV se ha recibido un caso de MIS-A (síndrome inflamatorio multisistémico en adultos) en una mujer de 40 años, sin antecedentes personales de interés. No recibía tratamiento habitual. Recibió primovacuna con la vacuna de AstraZeneca y la dosis de recuerdo con la vacuna de Pfizer/BioNTech. A los 7 días de recibir la dosis de recuerdo comienza con vómitos, diarrea, cuadro de astenia, eritema y engrosamiento palmoplantar con descamación posterior. Afectación inflamatoria a nivel de varios sistemas y tendencia al alza de reactantes de fase aguda. Se inicia tratamiento con metilprednisolona y cobertura antibiótica, mejorando el estado general y descenso de reactantes de fase aguda. Es dada de alta. Entre las opciones desencadenantes del cuadro se encuentran: la vacunación Covid-19, shock tóxico estafilocócico/estreptocócico y por último un Kawasaki-like.

**Comentario:** El PRAC ha revisado todos los casos de MIS notificados a EudraVigilance y solo un pequeño número de casos cumplían con los criterios diagnósticos para MIS. Dado que otras infecciones que podrían desencadenar MIS (incluida la COVID-19) no pudieron excluirse por completo en todos los casos, el PRAC ha concluido que actualmente no hay pruebas suficientes de un posible vínculo de este Síndrome con las vacunas Covid-19 de ARNm.

En conclusión, la seguridad de la dosis de recuerdo con vacunas Covid-19 de ARNm, tanto con pautas homólogas como heterólogas, ha sido similar a la primovacuna y la mayoría de los acontecimientos adversos comunicados han sido no graves y se corresponden con reacciones de reactogenicidad.

## BIBLIOGRAFÍA

- (1) Hause AM, Baggs J, Marquez P, et al. Safety Monitoring of COVID-19 Vaccine Booster Doses Among Adults - United States, September 22, 2021-February 6, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2022 Feb 18;71(7):249-254. doi: 10.15585/mmwr.mm7107e1.
- (2) <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/vaccines-covid-19/safety-covid-19-vaccines#latest-safety-information-section>
- (3) Aviram G, Viskin D, Topilsky Y, et al. Myocarditis Associated With COVID-19 Booster Vaccination. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2022 Feb;15(2):e013771. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.121.013771.

En febrero de 2022 se recibió en la Unidad de farmacovigilancia del País Vasco un caso de sospecha de gangrena de Fournier (GF) relacionado con el uso de dapaglifozina.

**Caso:** El paciente (hombre de 65 años) acudió a urgencias de hospital el 23/01/2022 por empeoramiento de un absceso perianal, presentando una fascitis necrotizante perianal. Sus antecedentes incluían: cardiopatía isquémica crónica, FEVI 40-50%, portador de 2 stents, diabetes mellitus tipo 2, obeso y episodios de abuso de alcohol. Estaba en tratamiento con omeprazol, bisoprolol, atorvastatina/ácido acetilsalicílico/ramipril, alopurinol, ciprofloxacino, metamizol, y dapaglifozina (desde el 10/02/2020). Requirió desbridamiento de tejido necrótico amplio, quedando expuestos pene y testículos hasta posterior cirugía plástica. Evolucionó favorablemente y el 15/02/2022 fue dado de alta con diagnóstico de GF y suspensión de dapaglifozina, en cuya ficha técnica aparece la GF como reacción adversa muy rara, pero grave y potencialmente mortal.

**Comentario:** La gangrena de Fournier es una fascitis necrotizante que afecta a la zona perineal, genital y perianal. Pese a ser una entidad rara, puede producir la muerte en un 40% de los casos, por lo que su detección temprana es fundamental. Aunque puede darse en cualquier sexo y edad, lo más habitual es que afecte a hombres de 50-70 años (3,3/100.000) (1). La GF, se ha asociado a obesidad, edad avanzada, enfermedad cardíaca crónica, alcoholismo crónico, neoplasias malignas, inmunodeficiencias, aterosclerosis, enfermedad renal terminal y fallo hepático, pero el factor de riesgo más común es la diabetes mellitus (1,2).

Los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa-2 (SGLT2i) reducen la reabsorción activa de la glucosa filtrada en el glomerulo, aumentando su excreción urinaria (30-50%) y reduciendo así la glucemia. Este aumento de la glucosuria puede desencadenar infecciones del tracto urogenital e infecciones genitales, siendo estas las reacciones adversas más frecuentes de los SGLT2i (3).

En agosto de 2018 la FDA publicó una alerta en la que informaba sobre 12 casos de sospechas de GF asociados a los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2i) en 5 años, comparándolo con 6 casos de sospechas asociados con el resto de antidiabéticos en un periodo superior a 30 años. Los 12 casos incluyeron 7 hombres y 5 mujeres. La GF se desarrolló en un lapso de varios meses después de que los pacientes comenzaran a tomar un inhibidor del SGLT2 y, en la mayoría de los casos, se suspendió el medicamento. Todos los pacientes fueron hospitalizados y necesitaron cirugía. Algunos pacientes requirieron múltiples cirugías que ocasionaron deformaciones, algunos presentaron complicaciones y un paciente murió (4).

Hasta la fecha se ha publicado una revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) cuyo objetivo fue evaluar un posible aumento del riesgo de desarrollar GF con el uso de SGLT2i. Se incluyeron 84 ensayos clínicos llevados a cabo con pacientes con diabetes mellitus tipo2, que comparaban los SGLT2i con otras terapias o con placebo. El término GF se notificó como acontecimiento grave. La incidencia de GF en

los ECA con SGLT2i, resultó ser más baja que la recogida en la literatura para la población general, a pesar de que todos los pacientes eran diabéticos. Estos resultados podrían deberse al mayor seguimiento de los pacientes que se lleva a cabo en los ensayos clínicos, permitiendo un diagnóstico precoz y evitando el agravamiento (3).

En un estudio de farmacovigilancia publicado en 2019, se analizaron las notificaciones de GF y otras afectaciones genitales graves, asociadas al uso de SGLT2i, registradas en la base de datos FAERS de los EEUU. Se utilizaron datos desde el 1º trimestre del 2004 hasta el 3º del 2018, excluyendo los datos posteriores a la alerta publicada por la FDA (por posible efecto llamada –Weber–). Para el análisis de desproporcionalidad se empleó la *proportional reporting ratio* (PRR) y su intervalo de confianza al 95% (95% CI). Se encontró que la desproporción en la notificación de GF asociada con SGLT2i era consistente, independientemente de la indicación por diabetes, en la comparación tanto con el resto de medicamentos como con otros antidiabéticos (grupo ATC10 e insulina) (5). Otros estudios de farmacovigilancia posteriores coincidieron con estos resultados (6,7). Por otro lado, se observó que la notificación de GF con SGLT2i comenzó a aumentar a partir el 2015, antes de publicarse la alerta de la FDA.

Dado que los estudios de farmacovigilancia no permiten establecer una relación de causalidad, se necesitan estudios observacionales que evalúen el posible riesgo de desarrollar GF asociado al uso de SGLT2i.

Se espera que el uso de los SGLT2i siga aumentando en el futuro, teniendo en cuenta que algunos de ellos han sido autorizados en la insuficiencia cardíaca, por lo que es importante prestar atención y notificar las sospechas de reacciones adversas graves y raras a la Unidad de farmacovigilancia, con el fin de contribuir a la seguridad de estos medicamentos.

## BIBLIOGRAFÍA

- (1) Sorensen MD, Krieger JN. Fournier's Gangrene: Epidemiology and Outcomes in the General US Population. *Urol Int.* 2016;97(3):249-259. doi: 10.1159/000445695.
- (2) Lewis G D, Majeed M, Olang C A, et al. Fournier's Gangrene Diagnosis and Treatment: A Systematic Review. *Cureus* 2021;13(10):e18948. doi: 10.7759/cureus.18948
- (3) Silverii GA, Dicembrini I, Monami M, Mannucci E. Fournier's gangrene and sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab.* 2020; 22:272–275.
- (4) The U.S. Food and Drug Administration. Drug safety communication: FDA warns about rare occurrences of a serious infection of the genital area with SGLT2 inhibitors for diabetes. *Safety Announcement.* (August 29, 2018).
- (5) Fadini GP, Sarangdhar M, De Ponti F, et al. Pharmacovigilance assessment of the association between Fournier's gangrene and other severe genital adverse events with SGLT-2 inhibitors. *BMJ Open Diab Res Care.* 2019;7: e000725. doi:10.1136/bmj-drc-2019-000725
- (6) Zhou X, Ye X, Guo X, et al. Safety of SGLT2 Inhibitors: A Pharmacovigilance Study from 2013 to 2021 Based on FAERS. *Front Pharmacol.* 2021; 12:766125. doi: 10.3389/fphar.2021.766125
- (7) Hu Y, Bai Z, Tang Y, et al. Fournier Gangrene Associated with Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors: A Pharmacovigilance Study with Data from the U.S. FDA Adverse Event Reporting System. *J Diabetes Res.* 2020 Jul 8;2020:3695101. doi: 10.1155/2020/3695101.

## ACTUALIZACIÓN DE FICHAS TÉCNICAS POR RAZONES DE SEGURIDAD. RECOMENDACIONES DEL PRAC

Señales de seguridad que han llevado a la actualización de fichas técnicas de determinados medicamentos, por recomendación del PRAC (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*) de la Agencia Europea de Medicamentos.

La lista completa se puede consultar en:  
[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document\\_listing/document\\_listing\\_000375.jsp](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000375.jsp)

<b>Enzalutamida – Eritema multiforme</b>	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.
<b>Sorafenib – Síndrome de lisis tumoral (SLT)</b>	Se han notificado casos de SLT, algunos mortales, en la vigilancia posterior a la comercialización de pacientes tratados con sorafenib. Los factores de riesgo del SLT son una elevada carga tumoral, insuficiencia renal crónica preexistente, oliguria, deshidratación, hipotensión y orina ácida.
<b>Pregabalina – Necrólisis epidérmica tóxica</b>	Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves, como síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, que pueden ser potencialmente mortales o mortales, asociadas al tratamiento con pregabalina. Se ha incluido en la ficha técnica con una frecuencia rara.
<b>Olmesartán – hepatitis autoinmune</b>	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 olmesartán. Se ha incluido en la ficha técnica con frecuencia no conocida.
<b>Donepezilo – Trastornos de la conducción cardiaca, incluidas prolongación del intervalo QT y torsade de pointes</b>	Se recomienda precaución en pacientes con prolongación del intervalo QTc preexistente o que tengan antecedentes familiares de esta afección, en pacientes tratados con medicamentos que afectan al intervalo QTc o en pacientes con enfermedad cardiaca relevante preexistente (p. ej., insuficiencia cardiaca descompensada, infarto de miocardio reciente, bradiarritmias) o alteraciones electrolíticas (hipocalemia, hipomagnesemia).

## REGISTRO DE ALERTAS DE RAM EN OSABIDE GLOBAL

Los enlaces a los vídeos explicativos (euskera, castellano) del procedimiento de registro y notificación de RAM en Osabide Global son:

<https://barrualdegaldakao.osakidetza.eus/es/referencia-documental/Documentos%20compartidos/Profesionales/Formacion/TIK-TAK%20Formaci%c3%b3n/FarmakozainketaEUSK.wmv>

<https://barrualdegaldakao.osakidetza.eus/es/referencia-documental/Documentos%20compartidos/Profesionales/Formacion/TIK-TAK%20Formaci%c3%b3n/Farmacovigilanciast.wmv>

Para consultas, pedir tarjetas, o bien si no tiene tiempo de rellenarlas puede notificar por teléfono o por correo electrónico a la **UNIDAD DE FARMACOVIGILANCIA**  
Teléfono: 94 400 7070 • Fax: 94 400 7103  
Email: [farmacovigilancia@osakidetza.eus](mailto:farmacovigilancia@osakidetza.eus)



FARMAKOZAINKETAKO UNITATEA  
UNIDAD DE FARMACOVIGILANCIA  
Barrio Labeaga, 46-A  
☎ 94 400 70 70  
48960 GALDAKAO (Bizkaia)

**EUSKO JAURLARITZA**

OSASUN SAILA  
Administrazio eta Finantzaketa  
Sanitarioko Sailburuordetza  
Farmaziako Zuzendaritza



**GOBIERNO VASCO**

DEPARTAMENTO DE SALUD  
Viceconsejería de Administración y  
Financiación Sanitarias  
Dirección de Farmacia