



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Original breve

Acontecimientos adversos en embarazadas con la vacuna tetravalente contra la gripe obtenida de cultivos celulares



Juan José Carreras^a, José Antonio Lluch^b, José Antonio Taboada^c, Eliseo Pastor-Villalba^b, Victoria Nartallo-Penas^c y Javier Díez-Domingo^{a,*}

^a Área de Investigación en Vacunas, FISABIO - Salud Pública, Valencia, España

^b Dirección General de Salud Pública y Adicciones, Consellería de Sanitat Universal i Salut Pública, Valencia (Comunidad Valenciana), España

^c Programa Galego de Vacinación, Dirección Xeral de Saúde Pública, Consellería de Sanidade, Santiago de Compostela (Galicia), España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 9 de noviembre de 2021

Aceptado el 10 de febrero de 2022

On-line el 4 de mayo de 2022

Palabras clave:

Seguridad de los medicamentos

Vacunación

Farmacoepidemiología

Vacunas contra la gripe

Sistemas de notificación de reacciones

adversas a los medicamentos

Efectos adversos de los medicamentos

R E S U M E N

La vacunación de la gripe en embarazadas muestra una clara relación beneficio/riesgo. En la actualidad se están desarrollando vacunas contra la gripe utilizando nuevas plataformas. Es imprescindible analizar la seguridad de estas nuevas vacunas en este grupo poblacional, infrarrepresentado en los ensayos clínicos.

En la temporada 2019-2020 se aconsejó una vacuna obtenida en cultivo celular a las embarazadas en 2 comunidades autónomas. Se recogió información de los centros de vacunación y de farmacovigilancia de ambas comunidades.

La tasa de notificación de casos de acontecimientos adversos tras la vacunación en embarazadas fue de 4,02/100.000 dosis administradas y, en mujeres de 18 a 64 años no embarazadas, de 5,9/100.000 dosis administradas. La tasa de acontecimientos adversos notificados fue de 8,04 y 17,74, respectivamente. No se notificaron abortos espontáneos, prematuridad ni malformaciones fetales.

Este análisis señala la seguridad en embarazadas de la vacuna de la gripe obtenida de cultivos celulares.

© 2022 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica.

Adverse events in pregnant women with the tetravalent influenza vaccine obtained from cell cultures

A B S T R A C T

Influenza vaccination in pregnant women shows a clear benefit/risk ratio. Influenza vaccines are currently being developed using new platforms. It is essential to analyze the safety of these new vaccines in this population group, underrepresented in clinical trials.

In the 2019-2020 season, a vaccine obtained in cell culture was recommended to pregnant women in 2 autonomous communities. Information is collected from the vaccination and pharmacovigilance centers of both communities.

The reporting rate of adverse events after vaccination in pregnant women was 4.02/100,000 doses administered, and in non-pregnant women aged 18-64 years it was 5.9/100,000 doses administered. The rate of adverse events reported was 8.04 and 17.74, respectively. No spontaneous abortions, prematurity or fetal malformations were reported.

This analysis suggests the safety in pregnant women of the influenza vaccine obtained from cell cultures.

© 2022 Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica.

Keywords:

Drug safety

Vaccination

Pharmacoepidemiology

Flu vaccines

Adverse drug reaction reporting systems

Adverse drug events

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: javier.diez@fisabio.es (J. Díez-Domingo).

Introducción

Cualquier medicamento autorizado ha sufrido un exhaustivo análisis de calidad, efectividad y seguridad. No obstante, una vez comercializados y utilizados en la población general, estos aspectos deben continuar siendo evaluados. El análisis de seguridad de las vacunas estacionales contra la gripe es un requerimiento de la Agencia Europea del Medicamento. Esto permite detectar una variación en la reactogenicidad o en las reacciones alérgicas, en caso de que ocurriesen. Debe, además, realizarse por grupos de edad o de riesgo.

La morbimortalidad por gripe en el embarazo es similar a la de otros grupos de riesgo¹. En el primer trimestre de embarazo la gripe se ha asociado a un aumento de malformaciones cardíacas, labio leporino y defectos del tubo neural y, durante el segundo y tercer trimestres, a un mayor número de abortos y partos prematuros¹. La vacuna es segura y eficaz en embarazadas, por ello, está indicada en España en cualquier trimestre de gestación. La vacunación de embarazadas proporciona un triple efecto beneficioso: protección de la madre, del neonato y del lactante en los primeros meses de vida, con un descenso del 20% (razón de tasa de incidencia [RTI]: 0,80; IC 95%: 0,66–0,99) de casos de neumonía grave en hijos de madres vacunadas (protección del 56%; RTI: 0,44; IC 95%: 0,23–0,84, durante la circulación del virus de la gripe)¹.

La vacuna antigripal se suele obtener de huevos embrionados, plataforma que tiene algunos inconvenientes, ya que es laboriosa, hay limitación en su producción al ser dependiente del número de huevos embrionados disponibles y, además, hay cepas de virus que afectan al ser humano y no crecen bien en huevos. Por ello, la Organización Mundial de la Salud recomienda el desarrollo de plataformas alternativas², como la producción de vacunas de cultivos virales en células de mamíferos. Estas nuevas plataformas, además, facilitarían y acelerarían la producción de vacunas en caso de una pandemia gripal.

En España está comercializada Flucelvax, una vacuna de virus cultivados en MDCK, células de riñón canino, con un perfil adecuado de inmunogenicidad y seguridad³. Esta se recomendó a mujeres embarazadas en la temporada 2019–2020 en 4 comunidades autónomas (CC. AA.). Este grupo de mujeres no está representado en los ensayos clínicos, por lo que es necesario aumentar la información postautorización, tanto de efectividad como de seguridad. Esto último es de gran importancia en este grupo de mayor susceptibilidad.

Métodos

El sistema español de farmacovigilancia de medicamentos de uso humano (SEFV-H), coordinado por la AEMPS e integrado por los centros autonómicos de farmacovigilancia de las distintas CC. AA., recoge, evalúa y procesa toda la información sobre sospechas de reacciones adversas a medicamentos (sRAM). Su finalidad es identificar riesgos previamente no conocidos o cambios en los riesgos ya conocidos una vez es autorizada la comercialización de un medicamento.

El SEFV-H se basa en el sistema de la notificación espontánea de sRAM, que es realizada tanto por profesionales sanitarios como por la población general, a través de la página www.notificaram.es. Los profesionales sanitarios también pueden notificar sRAM a través de los canales que cada comunidad autónoma pone a su disposición, como historias clínicas informatizadas o registros de vacunación.

En el caso de las vacunas, los sistemas de farmacovigilancia recogen cualquier acontecimiento adverso (AA) asociado temporalmente con la vacunación, sin que sea necesaria una relación causal. De esta forma, la farmacovigilancia de las vacunas difiere de la del

resto de los medicamentos, aspecto que se ha de tener en cuenta a la hora de analizar esta información.

Con relación a las vacunas que llevan tiempo comercializadas, es recomendable que se notifiquen los AA graves y todos aquellos no recogidos en la ficha técnica.

Los datos de este análisis corresponden a la temporada de vacunación contra la gripe 2019–2020 de 2 CC. AA.: Comunitat Valenciana y Galicia. Para ello, se solicitaron todos los AA con una asociación a la vacuna tetravalente de cultivo celular notificados durante este periodo, tanto por profesionales sanitarios como por pacientes, a los centros autonómicos de farmacovigilancia de las 2 CC. AA. Se siguieron los procedimientos establecidos por el SEFV-H para la solicitud y tratamiento de esta información, de una forma anonimizada.

Una vez recibidos los datos de notificación de AA, estos fueron revisados y analizados. Posteriormente se calculó la tasa de notificación de AA, según número de vacunas administradas. Para ello se utilizaron los datos de cobertura vacunal. Estos se obtuvieron de los registros vacunales de cada comunidad autónoma, mediante solicitud a los organismos competentes en esta materia.

Como resultado, en este trabajo, se describen los AA notificados con esta vacuna en embarazadas y en el grupo de mujeres de 16 a 64 años, así como la tasa de notificación.

Resultados

En esa temporada se vacunó con la vacuna estacional tetravalente de cultivo celular a 24.870 embarazadas: 7.480 en Galicia y 17.390 en la Comunitat Valenciana. El número de mujeres no embarazadas vacunadas fue 219.861 (92.026 mujeres en Galicia y 127.835 en la Comunitat Valenciana).

En Galicia no se notificó ningún AA ni en embarazadas ni en mujeres entre 18 y 64 años. En la Comunitat Valenciana, se notificaron 13 casos de AA en mujeres entre 18 y 64 años no embarazadas, vacunadas con Flucelvax. Estos casos informaban de 39 AA, el 92,3% de ellos considerados no graves. Fueron considerados graves los ocurridos en 3 de las 13 mujeres, pero el único en mujer en edad de gestación fue una lesión nerviosa por el proceso de administración.

En el grupo de embarazadas, tras estas dosis, únicamente se reportó un caso de fiebre y artralgia tras la vacunación, lo que da una tasa de notificación de casos de AA de Flucelvax en embarazadas de 4,02/100.000 dosis administradas, y en mujeres de 18 a 64 años no embarazadas de 5,9/100.000 dosis administradas. La tasa de AA notificados fue de 8,04 y 17,74, respectivamente. No se notificaron abortos espontáneos, prematuridad ni malformaciones fetales.

Discusión

La vacuna antigripal tetravalente producida en cultivo celular, utilizada en embarazadas en la temporada 2019–2020, ha mostrado una seguridad similar a la de mujeres del mismo grupo de edad no embarazadas.

Los sistemas de farmacovigilancia, al basarse en la notificación espontánea, permiten detectar señales de efectos adversos desconocidos, sin que estén concebidos para analizar la frecuencia de estos⁴. En caso de detección de señales, se procede a su exhaustiva evaluación por las agencias reguladoras, utilizándose otros métodos epidemiológicos más sólidos⁵.

Al tratarse de un sistema de declaración pasivo, presenta limitaciones: sesgos en la declaración (sobre- o infranotificación), inconsistencia en la calidad de los datos o en el grado de exhaustividad a la hora de obtenerlos. Además, hay tendencia a notificar los AA más cercanos temporalmente a la administración, ya que no se asocian los más lejanos. Por ejemplo, en el VAERS (sistema de notificación de eventos adversos con vacunas de Estados Unidos),

la mayoría de los partos pretérmino potencialmente asociados con la vacuna antigripal fueron declarados en el trimestre en el que se administró la vacuna⁶.

En las vacunas utilizadas durante más tiempo, lo más frecuente es que haya una infranotificación, debida, generalmente, al desconocimiento de los sanitarios de qué declarar y cómo declararlo, a su inseguridad y a la indiferencia hacia la farmacovigilancia⁷, por lo que la formación de los trabajadores sanitarios y su concienciación es una asignatura pendiente.

La vacunación de embarazadas está indicada por su seguridad y efectividad en prevenir la infección grave tanto en ellas como en el recién nacido⁸. Respecto a su seguridad, una revisión sistemática describió que las mujeres vacunadas tenían menor probabilidad de muerte fetal, tanto de la vacuna estacional (riesgo relativo [RR] 0,73; intervalo de confianza 95% [IC 95%]: 0,55-0,96); como de la vacuna H1N1pdm09 (RR: 0,69; IC 95%: 0,53-0,90). No se encontró asociación entre la vacuna y los abortos (RR: 0,91; IC 95%: 0,68-1,22)⁹. Además, la revisión de las declaraciones al VAERS de la vacuna antigripal en cultivo celular en mujeres embarazadas no encuentra diferencias con otras vacunas contra la gripe⁶.

En conclusión, la vacuna tetravalente antigripal obtenida en cultivo celular no ha mostrado problemas de seguridad, con una tasa de declaración similar a la de mujeres del mismo grupo de edad no embarazadas.

Financiación

FISABIO recibió una ayuda de Seqirus para llevar a cabo la recolección de datos y la escritura del manuscrito. Seqirus no participó ni en el diseño ni en el resto de las tareas relacionadas con el estudio y el manuscrito.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Bibliografía

1. Limia Sánchez A, Navarro JA, Armona Aquerreta JM. Mujeres en edad fértil, embarazadas y puerperio. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. 2018 Jul. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/programasDeVacunacion/riesgo/docs/Mujeres.embarazadas.puerperio.pdf> [consultada 28 Ene 2022].
2. Szymczakiewicz-Multanowska A, Lattanzi M, Izu A, Casula D, Sparacio M, Kovacs C, et al. Safety assessment and immunogenicity of a cell-culture-derived influenza vaccine in adults and elderly subjects over three successive influenza seasons. *Hum Vaccines Immunother*. 2012;8:645–52. <http://dx.doi.org/10.4161/hv.19493>.
3. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Flucelvax tetra suspension inyectable en jeringa precargada [consultada 28 Ene 2022]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1181325001/FT.1181325001.html>.
4. Rothman KJ, Lanes S, Sacks ST. The reporting odds ratio and its advantages over the proportional reporting ratio. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2004;13:519–23. <http://dx.doi.org/10.1002/pds.1001>.
5. Pérez-Vilar S, Díez-Domingo J, Puig-Barberà J, Gil-Prieto R, Romio S. Intussusception following rotavirus vaccination in the Valencia Region, Spain. *Hum Vaccines Immunother*. 2015;11:1848–52. <http://dx.doi.org/10.1080/21645515.2015.1049787>.
6. Moro PL, Marquez P. Reports of cell-based influenza vaccine administered during pregnancy in the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), 2013–2020. *Vaccine*. 2021 Ene 22;39:678–81. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.12.045>.
7. Varallo FR, Guimarães S, de OP, Abjaude SA, Mastroianni P, de C. Causes for the underreporting of adverse drug events by health professionals: A systematic review. *Rev Esc Enferm*. 2014;48:739–47. Disponible en: <http://www.scielo.br/j/reueusp/a/4LYpp3vm6wR7mG54BXVScvt/?lang=en>.
8. Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Recomendaciones de vacunación a la gripe. Temporada 2021–2022. 2021 [consultada 28 Ene 2022]. Disponible en: <https://www.msccbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/programasDeVacunacion/docs/Recomendaciones.vacunacion.gripe.pdf>.
9. Bratton KN, Wardle MT, Orenstein WA, Omer SB. Maternal influenza immunization and birth outcomes of stillbirth and spontaneous abortion: A systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2015 Mar 1;60:e11–9. <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciu915>.