

Farmacovigilancia durante la pandemia de COVID-19

**Gabriela Elizondo Rivas, Covadonga de Agapito Vicente,
Ana Viñuales Lorient, Geno Ochando Ortiz**

Centro de Farmacovigilancia de Navarra. Servicio de Ciudadanía Sanitaria, Aseguramiento y Garantías.
Departamento de Salud. Gobierno de Navarra

Correspondencia: Gabriela Elizondo Rivas [gabriela.elizondo.rivas@navarra.es]

Resumen

Durante la pandemia de COVID-19, un papel fundamental de la Farmacovigilancia y del Centro de Farmacovigilancia de Navarra ha sido disponer de forma temprana de información de seguridad actualizada sobre los tratamientos para la infección por SARS-CoV-2 y las vacunas COVID-19. Esto ha permitido mantener informados tanto a profesionales de la salud como a la ciudadanía sobre la seguridad de dichos medicamentos y poder adoptar medidas de minimización de riesgos.

A consecuencia de la pandemia han surgido nuevas actividades en el Centro de Farmacovigilancia de Navarra, como la participación activa en todas las tareas relacionadas con el seguimiento de la seguridad de los medicamentos utilizados para la infección por SARS-CoV-2 y en la vigilancia de la seguridad de las vacunas COVID-19, formando parte de los grupos de trabajo del Sistema Español de Farmacovigilancia creados para dicho seguimiento. También se ha intensificado el trabajo relacionado con la resolución de consultas, que se triplicaron en el año 2021 frente a 2020 y la evaluación de las notificaciones de sospechas de reacciones adversas, que aumentaron más de siete veces en 2021 respecto a las de 2020.

La pandemia de COVID-19 ha afectado profundamente al conjunto de actividades que realiza el Centro de Farmacovigilancia de Navarra, pero ha servido para visibilizar su trabajo, dar a conocer su finalidad y, en definitiva, para poner en valor la Farmacovigilancia. A raíz de la pandemia de COVID-19 la Farmacovigilancia ha pasado a tener un reconocimiento científico y social indiscutible.

Palabras clave: COVID-19. Farmacovigilancia. Vacunas. Seguridad. Reacciones adversas.

INTRODUCCIÓN

La notificación de sospechas de reacciones adversas es el procedimiento más ágil y universal para detectar posibles nuevos riesgos asociados a medicamentos, permite adoptar medidas encaminadas a la prevención o minimización de esos riesgos y velar así por la seguridad de la población.

El Centro de Farmacovigilancia de Navarra evalúa de forma continua las sospechas de reacciones adversas notificadas en Navarra con todos los medicamentos autorizados, incluyendo las vacunas. A lo largo de su trayectoria, el centro ha destacado por el fomento de la notificación de sospechas

de reacciones adversas a medicamentos (RAM), la formación e información en materia de seguridad tanto a profesionales de salud como a la ciudadanía y la detección de nuevos riesgos a medicamentos. Es además uno de los centros pioneros en el desarrollo de herramientas informáticas enfocadas a la Farmacovigilancia.

El objetivo fundamental de la Farmacovigilancia es detectar y evaluar nuevos riesgos de los medicamentos. En el caso de los medicamentos y las vacunas frente a la COVID-19, ha sido imprescindible realizar el seguimiento para la identificación de nuevos riesgos, puesto que los primeros medicamentos se utilizaron al margen de las condiciones de autorización y las vacunas se desarrollaron en un tiempo record.

Un papel fundamental de la Farmacovigilancia ha sido disponer de información de seguridad de forma temprana para proporcionar información actualizada sobre la seguridad de los medicamentos y vacunas frente a la COVID-19 a profesionales de salud y también a la ciudadanía y para adoptar medidas encaminadas a la prevención de riesgos.

En los programas de vacunación es muy importante aportar información sobre nuevas reacciones adversas, riesgos potenciales en evaluación y resultados de las evaluaciones, con el fin de disponer de información contrastada y mantener la confianza de la ciudadanía en dichos programas.

Después de más de dos años de arduo trabajo y esfuerzo, que han sido imprescindibles para poder abordar la situación de crisis sanitaria, es el momento de analizar las repercusiones que ha tenido la pandemia en las actividades del Centro de Farmacovigilancia, las acciones puestas en marcha para poder enfrentarse a la situación y la búsqueda de oportunidades de mejora ante situaciones similares que pudieran aparecer en un futuro.

ACCIONES DE FARMACOVIGILANCIA EMPRENDIDAS DURANTE LA PANDEMIA

El Centro de Farmacovigilancia de Navarra participa en numerosos grupos de trabajo del Sistema Español de Farmacovigilancia y gestiona y evalúa las notificaciones de sospechas de reacciones adversas a medicamentos (RAM) recibidas en Navarra.

Durante la pandemia, el centro ha participado activamente en todas las tareas relacionadas con el seguimiento de la seguridad de los medicamentos utilizados para la COVID-19 y en la vigilancia de la seguridad de las vacunas desarrolladas frente a COVID-19, formando parte de los grupos de trabajo del Sistema Español de Farmacovigilancia creados para dicho seguimiento.

Seguimiento de casos de sospechas de reacciones notificadas en tratamientos para infección por SARS-CoV-2

Al inicio del año 2020 nos enfrentábamos a un virus desconocido y potencialmente devastador por su vertiginosa propagación y sus graves repercusiones para la salud.

En un primer momento la mayor incertidumbre se centraba en la eficacia y seguridad de los tratamientos utilizados para combatir la enfermedad. Hasta julio de 2020, cuando se autorizó remdesivir, no existía ningún medicamento autorizado para COVID-19. Por ese motivo se comenzaron a reposicionar medicamentos ya autorizados en otras indicaciones. Pero las características basales de los pacientes con COVID-19 diferían notablemente de las de los pacientes que utilizaban estos fármacos en las indicaciones autorizadas, por lo que era previsible que el perfil de reacciones adversas fuera también diferente.

El Sistema Español de Farmacovigilancia, del que forma parte el Centro de Farmacovigilancia de Navarra, fue consciente desde el inicio de la pandemia de la necesidad de realizar un seguimiento estrecho de las sospechas de reacciones adversas notificadas con fármacos considerados estrategias terapéuticas potenciales para la infección de SARS-CoV-2. Para la realización de este seguimiento se creó un grupo de trabajo en el que participaron ocho centros autonómicos de Farmacovigilancia, entre ellos el de Navarra, con la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) como coordinadora.

Como resultado de este seguimiento se elaboraron los documentos de “Sospechas de reacciones adversas notificadas con tratamientos utilizados en COVID-19”. Estos documentos están publicados en las páginas web de la AEMPS¹ y del Centro de Farmacovigilancia de Navarra².

Los medicamentos objeto del seguimiento de este grupo de trabajo fueron remdesivir, lopinavir/ritonavir, cloroquina, hidroxiclороquina, glucocorticoides, heparinas, tocilizumab, sarilumab, ruxolitinib, siltuximab, baricitinib, anakinra, interferón Beta-1B e interferón Alfa-2B. Dichos medicamentos se encontraban en aquel momento sujetos a condiciones especiales de acceso para el manejo de la infección respiratoria por SARS-CoV-2.

Gracias a las actividades de Farmacovigilancia se identificaron algunos riesgos derivados del uso de estos medicamentos en pacientes con COVID-19. Es el caso de cloroquina e hidroxiclороquina que se estaban utilizando en COVID-19 a dosis superiores a las recomendadas en sus indicaciones autorizadas y frecuentemente en asociación con azitromicina. Era conocido que estos medicamentos podían ocasionar trastornos del ritmo cardíaco, específicamente prolongación del intervalo QT del electrocardiograma. En

los pacientes con COVID-19 este riesgo aumentaba por las dosis altas a las que se administraban y el uso simultáneo con otros medicamentos que comparten el riesgo de prolongación del intervalo QT. También se detectaron casos de trastornos neuropsiquiátricos graves, principalmente al inicio del tratamiento, por lo que la AEMPS emitió una nota informativa el 22 de abril de 2020³ advirtiendo sobre estos posibles riesgos con recomendaciones a los profesionales de salud sobre la importancia de extremar la precaución y la vigilancia de cualquier cambio en el comportamiento de los pacientes en tratamiento y desaconsejando la combinación de cloroquina e hidroxiclo-quina con otros medicamentos que comparten el riesgo de prolongar el intervalo QT, especialmente en pacientes con factores de riesgo.

Seguimiento intensivo de la vigilancia de la seguridad de las vacunas frente a COVID-19

La situación de crisis sanitaria forzó al desarrollo de vacunas en tiempo record, por lo que fue esencial realizar un seguimiento estrecho de su seguridad para poder identificar posibles nuevos riesgos.

En el Sistema Español de Farmacovigilancia se creó un grupo de trabajo para el seguimiento de los acontecimientos de especial interés (AESI) asociados a vacunas frente a COVID-19 en el que participó el Centro de Farmacovigilancia de Navarra. En este grupo se estudió la aplicación de técnicas específicas para el análisis de casos notificados frente a los esperados. Como resultado del seguimiento, la AEMPS ha elaborado y publicado periódicamente informes sobre los acontecimientos adversos (AA) notificados que están disponibles en la página web de la AEMPS⁴ y en la del Centro de Farmacovigilancia de Navarra⁵.

Gracias a las actividades de Farmacovigilancia se han podido identificar reacciones adversas graves asociadas a las vacunas de ARN-m como la miocarditis y pericarditis⁶, el eritema multiforme y el sangrado menstrual abundante⁷. En el caso de las vacunas vectorizadas se han identificado la fuga capilar sistémica^{8,9}, el síndrome de Guillain Barré^{10,11}, la trombosis trombocitopénica^{12,13}, la mielitis transversa¹⁴ y la trombocitopenia inmune^{15,16}. En el caso de la vacuna de Janssen también se ha identificado el tromboembolismo venoso¹⁶.

Consultas al Centro de Farmacovigilancia

El Centro de Farmacovigilancia de Navarra ofrece un servicio de consulta dirigido a informar a los profesionales de salud y a la ciudadanía sobre

la seguridad de los medicamentos. Durante los seis primeros meses de la campaña de vacunación la disponibilidad de este servicio se incrementó y se atendieron consultas de forma permanente fuera del horario laboral. Como consecuencia de la demanda de información durante la pandemia, se ha triplicado el número de consultas formuladas y resueltas.

Formación e información a profesionales de salud

El Centro de Farmacovigilancia de Navarra participó, previamente a la campaña de vacunación, en la formación de profesionales de salud sobre la notificación de acontecimientos adversos a vacunas frente a COVID-19 en nuestra comunidad.

Desde el Centro de Farmacovigilancia se han elaborado informes periódicos destinados a informar a la Dirección General de Salud, Dirección del Instituto de Salud Pública y directivos del Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea de todos los acontecimientos adversos asociados a vacunas frente a la COVID-19 ocurridos en Navarra.

El Centro de Farmacovigilancia de Navarra actualizó durante la pandemia su web y el espacio del portal de salud, para incluir un apartado propio sobre la Farmacovigilancia de tratamientos y vacunas frente a COVID-19, tanto en el espacio destinado al profesional sanitario como en el de la ciudadanía.

Creación de nuevas herramientas informáticas

El Centro de Farmacovigilancia de Navarra dispone de una aplicación para la gestión de las sospechas de RAM (“Farmacovigilancia”) y un formulario electrónico (www.RAM.navarra.es) que vuelca los datos en dicha aplicación. Esta garantiza la confidencialidad de los datos de carácter personal de los pacientes y de las personas que notifican.

Los profesionales de salud de Atención Primaria pueden acceder desde la historia clínica informatizada de cada paciente al formulario electrónico, de manera que algunos datos administrativos se autocompletan y, cuando se envía, automáticamente se integran todos los datos en la aplicación “Farmacovigilancia”.

Previamente al inicio de la pandemia, las notificaciones recibidas en la aplicación se cargaban después de forma manual en la base de datos española de Farmacovigilancia (FEDRA).

Con el fin de agilizar la carga de notificaciones, el Centro de Farmacovigilancia de Navarra firmó, en junio de 2021, un acuerdo con la AEMPS para el envío de las notificaciones de sospechas de reacciones adversas a medicamentos a través de un servicio de pasarela desde la base de datos del centro a la base de datos FEDRA. Se trata de un proyecto impulsado por el Centro de Farmacovigilancia de Navarra y desarrollado de manera conjunta con el Servicio de Tecnologías de Salud del Gobierno de Navarra y la AEMPS. En septiembre de 2021 se produjo el despliegue en producción de dicha pasarela, lo que permitió agilizar la carga de los numerosos casos recibidos.

La implantación de pasarelas desde los registros locales de los centros autonómicos de Farmacovigilancia y la base de datos FEDRA se ha considerado un proyecto prioritario en el Sistema Español de Farmacovigilancia. Actualmente en España (a fecha de enero de 2023) solo hay dos comunidades autónomas que cuentan con esta herramienta.

RESULTADOS DE FARMACOVIGILANCIA

Notificaciones de sospechas de reacciones adversas

El Centro de Farmacovigilancia de Navarra ha tenido una evolución ascendente en el número de notificaciones desde el año 2014, siendo uno de los centros autonómicos con mayor tasa de notificación del Sistema Español de Farmacovigilancia.

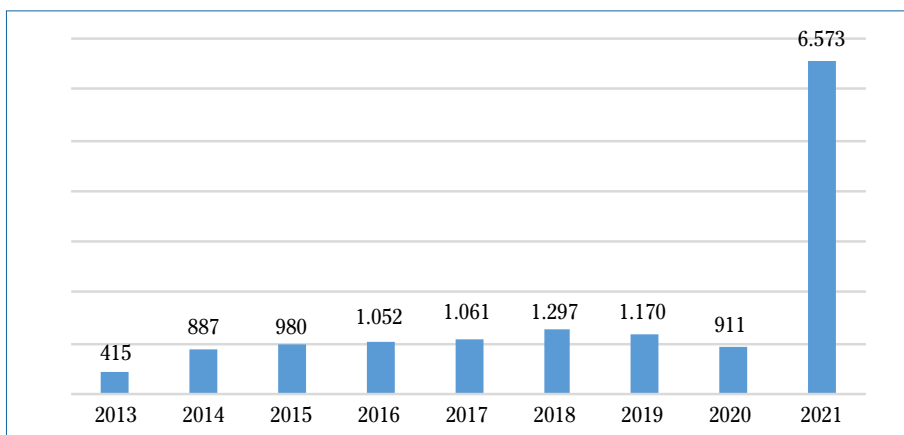


Figura 1. Evolución de la notificación de sospechas de reacciones adversas en Navarra (años 2013-2021).

En el año 2020, el Centro de Farmacovigilancia de Navarra, y en general el Sistema Español de Farmacovigilancia, sufrió el impacto de la pandemia de la COVID-19, tanto en el registro de notificaciones como en la explotación de datos y generación de señales. En cuanto a las notificaciones de sospechas de reacciones adversas recibidas hubo un descenso del 23% con respecto al año anterior. En general, la alta presión asistencial hizo que los profesionales se volcaran en la atención de los pacientes y la notificación de sospechas de reacciones adversas pasara a un segundo plano.

Por el contrario, en el año 2021 en Navarra hubo un incremento del número de notificaciones del 734% respecto al año anterior. Si tomamos como referencia el número de notificaciones del año 2019, último año previo a la pandemia, el incremento del número de notificaciones fue del 563%. Este ascenso es debido al gran número de casos dados de alta relacionados con acontecimientos adversos ocurridos tras la administración de las vacunas frente a la COVID-19, que supuso el 87,2% de total de casos dados de alta. A este ascenso ha contribuido el plan de vigilancia de la seguridad de las vacunas frente a COVID-19 y la difusión de varias notas desde el Centro de Farmacovigilancia a todos los profesionales de salud de Navarra informando sobre la importancia de notificar todos los acontecimientos adversos relacionados con estas vacunas.

La tasa de notificación global de sospechas de reacciones adversas a medicamentos en Navarra fue la más alta de España en 2021, con una cifra de 993 notificaciones por 100 000 habitantes, siendo aproximadamente seis veces superior a la tasa media estatal que fue de 172. Navarra tuvo también la tasa más alta de notificación directa procedente de profesionales de salud y ciudadanía, con una cifra de 954,1 notificaciones por 100 000 habitantes, siendo siete veces superior a la tasa media estatal que fue de 128,5.

La alta tasa de notificación en Navarra es consecuencia del gran esfuerzo que realiza el conjunto de profesionales del sistema sanitario navarro y del importante grado de colaboración de la ciudadanía navarra.

Acontecimientos adversos notificados en Navarra tras la vacunación frente a la COVID-19

Un acontecimiento adverso (AA) es cualquier problema de salud que ocurre después de la vacunación, sin que necesariamente tenga que estar ocasionado por la vacuna. Por lo tanto, los AA asociados a las vacunas frente a la COVID-19 que se han notificado en Navarra no tienen que tener necesariamente una relación causal con la vacunación. Pueden ser simplemente coincidentes en el tiempo, relacionados con el propio acto de la vacunación (ansiedad, desmayo, error en la administración), relacionados con un problema de calidad de la vacuna o realmente relacionados con la propia vacuna.

Desde el 27 de diciembre de 2020 hasta el 31 de diciembre de 2022, el Centro de Farmacovigilancia de Navarra ha registrado un total de 6.825 notificaciones de AA asociados a vacunas frente a COVID-19, o que corresponde a 438 notificaciones por 100.000 dosis administradas. El 93% de estos acontecimientos (n= 6.373) han sido notificados por personal sanitario y el 7% por la ciudadanía (n= 461). Del total de notificaciones, el 91% corresponde a personas de edades comprendidas entre 18 y 65 años. La mayoría de los casos, 63%, corresponden a mujeres y el 37% a hombres.

De las 6.825 notificaciones de acontecimientos adversos, 6.524 (96%) fueron consideradas leves y 301 (4%) graves. Se entiende como grave cualquier acontecimiento adverso que requiera o prolongue la hospitalización, dé lugar a una discapacidad significativa o persistente o malformación congénita, ponga en peligro la vida o resulte mortal, así como cualquier otra condición que se considere clínicamente significativa¹⁷.

Estas 6.825 notificaciones recogen un total de 15.333 acontecimientos adversos. Por sistemas, los acontecimientos adversos más notificados son los pertenecientes a los trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración (35%), seguidos por los del sistema nervioso (15%), los músculo-esqueléticos (13%) y los gastrointestinales (5%).

Los diez acontecimientos adversos más notificados se muestran en la tabla 1, globalmente y por tipo de vacuna.

Tabla 1. Acontecimientos adversos más notificados en Navarra con vacunas COVID-19 desde el 27 de diciembre de 2020 hasta el 31 de diciembre de 2022

Acontecimiento adverso	Vacuna				Total N (%)
	Comirnaty* (BioNTech/Pfizer)	Spikevax* (Moderna)	Vaxzevria** (AstraZeneca)	Jcovden** (Janssen)	
Pirexia	1.545	1.297	599	102	3.543 (23)
Cefalea	936	590	345	72	1.943 (12)
Mialgia	788	560	270	62	1.680 (11)
Malestar	645	440	147	34	1.266 (8)
Dolor***	458	342	94	13	907 (6)
Astenia	220	144	69	16	449 (3)
Fatiga	191	130	57	9	387 (2,5)
Mareo	182	76	60	10	328 (2)
Escalofríos	180	118	98	8	404 (2,6)
Náuseas	174	120	50	12	356 (2,3)

*: ARN-mensajero; **: vectorizada; ***: en la zona de vacunación.

Es importante destacar que los AA notificados no son válidos para calcular la frecuencia de aparición de reacciones adversas en los pacientes que reciben una determinada vacuna, ni permiten realizar comparaciones entre distintas vacunas o establecer una relación causal con las mismas, sin realizar un análisis más profundo o detallado. Estas notificaciones, junto con las registradas en otros países, se analizan para identificar posibles nuevos riesgos y forman parte de las evaluaciones periódicas del Comité Europeo de Farmacovigilancia (PRAC).

Dificultades encontradas

El Centro de Farmacovigilancia de Navarra ha tenido que enfrentarse a una situación sin precedentes en la vigilancia de la seguridad de los medicamentos, como es la utilización fuera de indicación de medicamentos reposicionados para una infección nueva y una campaña de vacunación masiva; todo ello en el contexto de una pandemia y en un espacio relativamente corto de tiempo.

La principal limitación de la Farmacovigilancia es la infranotificación que, en Navarra, es especialmente relevante en el ámbito hospitalario y que durante la pandemia se ha puesto de nuevo en evidencia. Al inicio de la pandemia, la alta presión asistencial de los profesionales de salud se reflejó en un descenso generalizado de las notificaciones en el Sistema Español de Farmacovigilancia y también en el Centro de Farmacovigilancia de Navarra. Por el contrario, en 2021 hubo un extraordinario ascenso de las notificaciones, este incremento obligó al centro a priorizar las notificaciones graves de vacunas frente a COVID-19 para poder abordar su evaluación y carga en los plazos legales establecidos.

La mayoría de las notificaciones de sospechas de reacciones adversas a medicamentos que se reciben en Navarra proceden de profesionales de Atención Primaria (más del 80%), quienes pueden notificar directamente desde la historia clínica informatizada. Por este motivo, y porque en el ámbito hospitalario es dónde se detectan generalmente las reacciones adversas más graves asociadas a medicamentos innovadores y de seguimiento adicional, uno de los retos actuales es automatizar el proceso de notificación desde la historia clínica hospitalaria.

CONCLUSIONES

La pandemia de COVID-19 ha afectado profundamente al conjunto de actividades que realiza el Centro de Farmacovigilancia de Navarra, pero

ha servido para visibilizar en mayor medida su trabajo, dar a conocer su finalidad y, en definitiva, para poner en valor la Farmacovigilancia. A raíz de la pandemia, la Farmacovigilancia ha pasado a tener un reconocimiento científico y social indiscutible.

Gracias a la notificación de acontecimientos adversos a vacunas frente a COVID-19 y a su posterior evaluación por parte de los Centros Autonómicos de Farmacovigilancia, en coordinación con la AEMPS y con toda la Red de Farmacovigilancia de la Unión Europea, se han podido identificar nuevos riesgos de estas vacunas y se han podido adoptar medidas para su prevención y minimización.

Es necesario un sistema de vigilancia permanente de las vacunas frente a la COVID-19. En la actualidad no existe una vacunación masiva pero se continúa vacunando a la población más vulnerable con nuevas vacunas comercializadas dirigidas a determinadas variantes de la COVID-19. Es imprescindible un seguimiento de pacientes vacunados con el objetivo de poder conocer el perfil de seguridad de estas nuevas vacunas. Generalmente, la evaluación de nuevos riesgos requiere tiempo y, por tanto, es difícil establecer conclusiones sólidas a corto plazo.

Debemos estar preparados ante situaciones similares que requieran un análisis e investigación de manera precoz, con herramientas que agilicen y simplifiquen la notificación desde todos los ámbitos asistenciales. Uno de los retos actuales es automatizar el proceso de notificación desde la historia clínica hospitalaria. Esto facilitará y agilizará la notificación de sospechas de reacciones adversas en situaciones de urgencia como la vivida.

Es importante reforzar el Centro de Farmacovigilancia y dedicar recursos humanos para el análisis de forma permanente de la información recogida con el fin de detectar nuevas señales de Farmacovigilancia.

Un Centro de Farmacovigilancia fortalecido permitirá seguir identificando riesgos e implementando medidas de prevención ante nuevos riesgos que surjan en situaciones como la vivida, lo que contribuirá a mejorar la seguridad en el uso de los medicamentos.

Agradecimientos

El Centro de Farmacovigilancia de Navarra agradece el gran esfuerzo realizado por el conjunto de profesionales del sistema sanitario navarro y de la ciudadanía para notificar sospechas de reacciones adversas a medicamentos durante la pandemia.

BIBLIOGRAFÍA¹

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos sanitarios, nota informativa de seguridad. <https://www.aemps.gob.es/la-aemps/ultima-informacion-de-la-aemps-acerca-del-covid%e2%80%9119/sospechas-de-reacciones-adversas-notificadas-con-tratamientos-utilizados-en-covid-19/>
2. Centro de Farmacovigilancia de Navarra. http://www.navarra.es/home_es/Temas/Portal+de+la+Salud/Profesionales/Documentacion+y+publicaciones/Publicaciones+tematicas/Medicamento/BIF/Informacion+COVID-19.htm
3. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, nota informativa de seguridad. <https://www.aemps.gob.es/informa/cloroquina-hidroxicloroquina-precauciones-y-vigilancia-de-posibles-reacciones-adversas-en-pacientes-con-covid-19/>
4. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, Farmacovigilancia de vacunas. <https://www.aemps.gob.es/la-aemps/ultima-informacion-de-la-aemps-acerca-del-covid%e2%80%9119/vacunas-contrala-covid%e2%80%9119/farmacovigilancia-de-vacunas/informes-periodicos-de-farmacovigilancia-de-vacunas-covid-19/>
5. Centro de Farmacovigilancia de Navarra. http://www.navarra.es/home_es/Temas/Portal+de+la+Salud/Profesionales/Documentacion+y+publicaciones/Publicaciones+tematicas/Medicamento/BIF/Vacunas.htm
6. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, nota informativa de seguridad. <https://www.aemps.gob.es/informa/actualizacion-sobre-el-riesgo-de-miocarditis-y-pericarditis-con-las-vacunas-de-arnm-frente-a-la-covid-19/>
7. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, nota informativa de seguridad. <https://www.aemps.gob.es/informa/vacunas-de-arnm-comirnaty-y-spikevax-frente-a-la-covid-19-y-riesgo-de-sangrado-menstrual-abundante/>
8. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, nota informativa de seguridad. <https://www.aemps.gob.es/informa/vaxzevria-vacuna-frente-a-la-covid-19-de-astrazeneca-y-sindrome-de-fuga-capilar-sistematica/#:~:text=El%20s%C3%ADndrome%20de%20fuga%20capilar,a%20shock%20y%20edema%20masivo.>
9. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, nota informativa de seguridad. <https://www.aemps.gob.es/informa/vacuna-frente-a-la-covid-19-de-janssen-y-riesgo-de-sindrome-de-fuga-capilar/>
10. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, nota informativa de seguridad. <https://www.aemps.gob.es/informa/vaxzevria-y-riesgo-de-sindrome-de-guillain-barre/>
11. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, nota informativa de seguridad. <https://www.aemps.gob.es/informa/vacuna-frente-a-la-covid-19-de-janssen-y-riesgo-de-sindrome-de-guillain-barre/>
12. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, nota informativa de seguridad. <https://www.aemps.gob.es/informa/vaxzevria-vacuna-frente-a-la-covid-19-de-astrazeneca-actualizacion-sobre-el-riesgo-de-trombosis/>

¹ Todos los documentos fueron consultados el 17 de enero de 2023.

13. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, nota informativa de seguridad. <https://www.aemps.gob.es/informa/vacuna-frente-a-la-covid-19-de-janssen-conclusiones-de-la-evaluacion-del-riesgo-de-trombosis-junto-con-trombocitopenia/>
14. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, 12 informe de Farmacovigilancia sobre vacunas COVID-19. <https://www.aemps.gob.es/informa/12o-informe-de-farmacovigilancia-sobre-vacunas-covid-19/>
15. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, nota informativa de seguridad. <https://www.aemps.gob.es/informa/vaxzevria-vacuna-frente-a-la-covid-19-de-astrazeneca-y-riesgo-de-trombocitopenia-inmune/>
16. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, nota informativa de seguridad. <https://www.aemps.gob.es/informa/vacuna-frente-a-la-covid-19-de-janssen-riesgo-de-trombocitopenia-inmune-y-tromboembolismo-venoso/>
17. Real Decreto 577/2013, de 26 de julio, por el que se regula la Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. BOE 179, de 27 de julio de 2013, 55066-55092. <https://www.boe.es/eli/es/rd/2013/07/26/577>