

<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2784017>

3 de septiembre de 2021

## Vigilancia de la seguridad de las vacunas COVID-19 mRNA a través del enlace de datos de seguridad de las vacunas

[Kimberly G. Blumenthal, MD, MSc<sup>1,2,3</sup>](#); [Neelam A. Phadke, MD, MPH<sup>1,2</sup>](#); [David W. Bates, MD, MSc<sup>2,4,5</sup>](#)

Afiliaciones de autor [Información del artículo](#)

JAMA. 2021;326(14):1375-1377. doi:10.1001/jama.2021.14808

[COVID-19 Centro de Recursos](#)

[icono de artículos relacionados](#)

[Relacionados](#)

[Artículos](#)

[Vigilancia de eventos adversos tras Vacunación de mRNA COVID-19](#)

Nicola P. Klein, MD, PhD; Ned Lewis, MPH; Kristin Goddard, MPH; Bruce Fireman, MA; Ousseny Zerbo, PhD; Kayla E. Hanson, MPH; James G. Donahue, DVM, PhD; Elyse O. Kharbada, MD, MPH; Allison Naleway, PhD; Jennifer Clark Nelson, PhD; Stan Xu, PhD; W. Katherine Yih, PhD, MPH; Jason M. Glanz, doctorado; Joshua T. B. Williams, MD; Simon J. Hambidge, MD, PhD; Bruno J. Lewin, MD; Tom T. Shimabukuro, MD, MPH, MBA; Frank DeStefano, MD, MPH; Eric S. Weintraub, MPH

JAMA

Vacunas representan uno de los mayores logros de salud pública de la medicina moderna. Deben pasar rigurosas y predeterminadas métricas de eficacia y seguridad antes de la licenciatura. Además, la vigilancia de la seguridad post-comercialización es esencial para detectar eventos adversos poco frecuentes o graves asociados a la vacuna, en particular debido al gran número de individuos expuestos.

Un método principal para la vigilancia de la seguridad de las vacunas post-comercialización es la notificación voluntaria a través del Sistema de Reporte de Eventos Adversos de Vacunación (VAERS), copatrocinado por los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) y la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA). Sin embargo, la presentación voluntaria de informes tiene limitaciones, como la falta de información sobre los casos. La sensibilidad de VAERS para capturar anafilaxia osciló entre el 13% y el 76% y el síndrome de Guillain-Barré del 12% al 64% para diferentes vacunas<sup>1</sup>. Las preocupaciones adicionales con los datos de VAERS incluyen desafíos con la determinación de la causalidad entre la vacuna y el evento reportado y la falta de un grupo de comparación para evaluar el exceso de vs riesgo de base en una población determinada. Un informe de 2011 del Instituto de Medicina encontró evidencia inadecuada para aceptar o rechazar una relación causal para el 85% de los pares de eventos de la vacuna estudiada<sup>2</sup>.

Para abordar estas cuestiones, la Oficina de Seguridad de la Inmunización de los CDC creó el proyecto Vaccine Safety Datalink (VSD) para llevar a cabo evaluaciones post-comercialización de la seguridad de las vacunas dentro de una población definida. Un enfoque analítico primario para la vigilancia postcomercialización por VSD es el análisis rápido del ciclo (RCA), en el que se compara el número observado de acontecimientos adversos con el número esperado de eventos, con el número esperado de eventos determinados a partir de datos anteriores, un grupo de control de comparación simultáneo o métodos de autocontrol. Las comparaciones semanales de la DS de VEC evalúan muchos resultados de seguridad de interés; como tales, el umbral de significación estadística se ajusta para tener en cuenta los

resultados múltiples y las múltiples evaluaciones de datos. Estudios de VSD utilizando RCA se llevaron a cabo anteriormente para rotavirus, acelular difteria-tétanos-pertussis y vacunas conjugadas meningocócicas.<sup>3,4</sup>

En esta edición de *JAMA*, Klein et al.<sup>5</sup> aplican RCA para evaluar la seguridad de las vacunas mRNA COVID-19 (BNT162b2 por Pfizer-BioNTech y mRNA-1273 de Moderna) desde diciembre de 2020 hasta junio de 2021. La exposición de intereses fue la recepción de una vacuna COVID-19 de ARNm, de 1 a 21 días después de la dosis 1 o la dosis 2, de los miembros elegibles para la vacuna de 8 planes de salud de los Estados Unidos que participaron en la VSD. El número esperado de eventos fue determinado por un grupo de control de comparación concurrente, principalmente miembros que fueron vacunados 22 a 42 días después de su dosis reciente, pero un grupo de control de comparación secundario también incluyó miembros no vacunados. Los comparadores estaban en la misma edad, sexo, raza y etnia, y estrato de sitio como los casos vacunados. Se consideraron los 23 resultados graves, seleccionados en base a los datos de los resultados de los ensayos clínicos de fase 3 para las vacunas contra el ARNm (por ejemplo, parálisis de Bell, apendicitis), preocupaciones por enfermedad COVID-19 (por ejemplo, infarto agudo de miocardio, síndrome de dificultad respiratoria aguda) y otros problemas históricos de seguridad de las vacunas (por ejemplo, síndrome de Guillain-Barré, anafilaxia). Cada resultado fue identificado a través de algoritmos de código de diagnóstico que fueron apoyados con base en estudios previos, opinión de expertos, o ambos. Casos de Guillain-Barré, encefalomielitis diseminada aguda, mielitis transversal, trombosis venosa cerebral sinusal y miocarditis/pericarditis requeridas por revisión de historiales para su inclusión. Hubo un umbral de significación predeterminado de un valor de 1 cara  $P$  .048 para mantener el error tipo I por debajo de .05 considerando los análisis semanales durante el período de vigilancia programado de 2 años.

Para otros 4 resultados sin comparadores apropiados (anafilaxia, síndrome de dificultad respiratoria aguda, síndrome inflamatorio multisistémico y narcolepsia), se realizaron análisis descriptivos considerando casos en un plazo de 84 días postvacunación. Los posibles casos de anafilaxia se consideraron en los días de vacunación 0 y 1 sólo y se requiere la revisión de registros médicos para excluir otros alérgenos y aplicar los criterios de Brighton Collaboration con el nivel 1, 2 o 3 considerado anafilaxia confirmada.

A través de casi 12 millones de dosis de VOVID-19 de MRNA (57% Pfizer-BioNTech, 43% Moderna) administradas a 6,2 millones de individuos de 12 años o más (54% mujeres; edad media, 49 años; 15% asiáticos, 5% negros no hispanos, 22% hispanos/latino, y 43% blancos no hispanos), sin resultados sin resultados que cumplieran los criterios de señalización predeterminados para la significación estadística. Las tasas de tasa (RRs) fueron mayores para la púrpura trombocitopénica trombocítica (2,60), trombosis sinusal cerebral (1,55) y mielitis transversal (1,45), pero estas medidas de asociación tuvieron amplios IC 95% y valores *de P* no significativos. El RR para el tromboembolismo venoso en el intervalo de riesgo vs comparación fue de 1,16 (IC 95%, 1,00 a 1,34); sin embargo, el valor de *P* de 2 caras de .05 no fue significativo en este estudio dado el umbral predeterminado. Las estimaciones más altas de los casos excesivos por millón de dosis fueron de 7,5 (IC del 95%, 0,1 a 14,0) para el tromboembolismo venoso, 1,2 (IC del 95%, 6,9 a 8,3) para la infarto agudo de miocardio, y 1,2 (IC del 95%, entre 2,1 y 3,3) en el caso de miocarditis/pericarditis. El tromboembolismo venoso se vinculó con vacunas virales con el vector viral COVID-19, pero un vínculo con las vacunas contra el ARNm se limita a los informes de casos.<sup>6,7</sup>

Mientras que la vacunación con ARNm no se asoció con un mayor riesgo de miocarditis/pericarditis en general, la vacunación con ARNm se asoció con un exceso de riesgo de miocarditis/pericarditis entre los de 12 a 39 años con un estimado de 6,3 (IC 95%, 4,8 a 6,8) casos adicionales por millón de dosis en los días 0 a 7 después de la vacunación. Aunque estudios previos han descrito la miocarditis que se desarrolla rápidamente en pacientes más jóvenes, principalmente después de la dosis de la vacuna 2, y pericarditis que afectan a pacientes mayores con retraso en el inicio después de la dosis 1 o 2, los casos de miocarditis/pericarditis en este estudio ( $n = 7$  miocarditis,  $n = 6$  pericarditis,  $n = 21$  miopericarditis) se produjeron en gran parte dentro de los 5 días de la vacunación con ARNm (mediana, 2 días [rango, 0-20 días]) y el riesgo fue más alto después de la dosis 2, con un exceso de 11,2 (IC del 95%, 8,9 a 12,1) casos por millóndosis en los días 0 a 7 para personas de 12 a 39 años. Un gran estudio israelí que evaluó la seguridad de la vacuna Pfizer-BioNTech entre pacientes de 16 años o más identificó un exceso de riesgo de miocarditis (RR, 3,24 [IC 95%, 1,55 a 12,44], 1 a 5 eventos/100 000 personas) pero no pericarditis en individuos vacunados.<sup>8</sup> En el estudio de Klein et al, los 34 casos confirmados de miocarditis/pericarditis tenían niveles elevados de troponina, y muchos tuvieron cambios electrocardiográficos, cambios electrocardiográficos, cambios cardíacos de resonancia magnética, o ambos. Sin embargo, sólo 2 personas

(6%) requirieron atención en unidades de cuidados intensivos, y de acuerdo con los casos descritos anteriormente,<sup>1</sup> todos los pacientes sobrevivieron al alta hospitalaria. Las etiquetas de la FDA para las vacunas COVID-19 de ARNm fueron revisadas para indicar un riesgo de miocarditis/pericarditis en junio de 2021.

Se identificó anafilaxia en 55 individuos, correspondientes a una incidencia de 4,8 (IC del 95%, 3,2 a 6,9) casos por millón de dosis para Pfizer-BioNTech y 5,1 (IC 95%, 3,3 a 7,6) casos por millón de dosis para Moderna.<sup>5</sup> La incidencia de anafilaxia fue mayor en este estudio que con VAERS, consistente con el conocimiento previo sobre la mejora de la captura de casos de anafila con VDS en comparación con VERS.<sup>1</sup> Sin embargo, la incidencia de anafilaxia en el estudio por Klein et al fue aún menor de lo reportado en un metaanálisis de la incidencia de anafilaxia en 26 estudios con casos de anafilaxia adjudicado (7,91 [IC 95%, 4,02 a 15,59] casos por millón<sup>10</sup> y menor que un estudio prospectivo de trabajadores sanitarios que determinó anafilaxia después de que se produjeron las vacunas contra ARNm en 247 millones <sup>de dosis</sup><sup>11</sup>. El momento de inicio de la anafilaxia se situó en gran medida en períodos de monitoreo aconsejados por los CDC: 15 minutos (65%) y 30 minutos (87%). La mayoría (78%) pacientes tenían antecedentes de alergias no relacionadas (por ejemplo, vacunas, picante de abeja); algunos (36%) tenían antecedentes de anafilaxia. Un paciente tenía antecedentes de alergia al polietilenglicol, un excipiente potencialmente implicado en la anafilaxia de la vacuna contra <sup>ARNm</sup><sup>12</sup>. De acuerdo con el conocimiento previo, los pacientes que experimentaron anafilaxia eran mayoritariamente femeninos; la dosis 1 anafilaxia era más frecuente (82%) que la dosis 2 anafilaxia (18%)<sup>11,13,14</sup>. Mientras que 19 casos (35%) de anafilaxia en el estudio por Klein et al fueron clasificados como alta certeza por criterios de Brighton Collaboration, datos recientes sugieren que no todos los síntomas alérgicos después de la vacunación con AMrVA requieren futuros ARNm COVID-19 evitación de <sup>vacunas</sup><sup>15</sup>.

Las fuerzas de este estudio incluyen su diseño de estudio con 2 diferentes grupos de comparación y comparadores concurrentes con factores demográficos similares. Otra de las fortalezas de este estudio es la población de más de 12 millones de miembros elegibles para la vacuna de 8 planes de salud de los Estados Unidos con una diversidad racial y étnica sustancial. Se estima que la población es del 3,6% de la población estadounidense y el 16% de la población de 65 años o más. Las limitaciones incluyen un poder limitado para los resultados raros, como ilustran las amplias instituciones, incluso para algunos resultados con posibles estimaciones de RR clínicamente significativas. Otra limitación es el corto período de riesgo (es decir, 21 días), aunque el riesgo de eventos adversos de la vacuna suele ser más alto en este corto plazo<sup>2</sup>.

La gente en los EE.UU. ha recibido más de 342 millones de dosis de vacunas COVID-19, y la gran mayoría son vacunas contra ARNA de Pfizer-BioNTech o Moderna. En el estudio de Klein et al, las vacunas COVID-19 de la ARNm eran seguras para la población en general (es decir, no hubo diferencia para ninguno de los resultados graves evaluados), pero se identificó un exceso de riesgo de miocarditis/pericarditis para vacunas de 12 a 39 años. La anafilaxia después de la vacunación con ARNm fue rara. La monitorización adicional por VSD continuará evaluando para los eventos adversos clínicamente relevantes asociados con la vacunación con ARNm, incluyendo después de dosis de refuerzo. El apoyo a colaboraciones como VSD, que incluye datos detallados sobre poblaciones grandes y diversas, es esencial para realizar evaluaciones robustas de la seguridad de las vacunas para informar al público y ayudar a superar la vacilación de las vacunas, particularmente en situaciones pandémicas en las que la vacunación a gran escala es crítica y un número muy grande de individuos están expuestos a nuevas vacunas.

[Volver arriba](#)

Información del artículo

**Autor correspondiente:** Kimberly G. Blumenthal, MD, MSc, The Mongan Institute, Massachusetts General Hospital, 100 Cambridge St, 16th Floor, Boston, MA 02114 ([kblumenthal-mgh.harvard.edu](mailto:kblumenthal-mgh.harvard.edu)).

**Publicado en línea:** 3 de septiembre de 2021. doi:10.1001/jama.2021.14808

**Conflicto de Intereses Divulgaciones:** El Dr. Blumenthal reporta regalías de UpToDate y subvenciones de NIH, AHRQ y el Hospital General de Massachusetts, fuera del trabajo presentado. El Dr. Phadke reporta empleo conyugal por Chiesi Farmaceutici, fuera del trabajo presentado. El Dr. Bates reporta subvenciones y honorarios personales de EarlySense, honorarios personales de CDI Negev, capital de

ValeraHealth, Clew y MDCClone, honorarios personales y capital de AESOP, y subvenciones de IBM Watson Health, fuera del trabajo presentado.

#### Referencias

1. Miller ER , McNeil MM , Moro PL , Duffy J, Su JR . La sensibilidad de reporte del Sistema de Reporte de Eventos Adversos de Vacuna (VAERS) para la anafilaxia y para el síndrome de Guillain-Barré. *Vacuna*. 2020;38(47):7458-7463. doi: [10.1016/j.vaccine.2020.09.072](https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.09.072)
2. Stratton K , Ford A, Rusch E , Clayton EW, eds. *Efectos adversos de las vacunas: Evidencia y causalidad*. Instituto de Medicina; 2012.
3. Davis RL , Kolczak M, Lewis E , et al. Vigilancia activa de la seguridad de las vacunas: un sistema para detectar signos tempranos de acontecimientos adversos. *Epidemiología*. 2005;16(3):336-341. doi: [10.1097/01.ede.0000155506.05636.a4](https://doi.org/10.1097/01.ede.0000155506.05636.a4)
4. Lieu TA , Kulldorff M, Davis RL , Equipo de Análisis de Ciclo de Ciclo de Vaccine Safety Datalink. Vigilancia de la seguridad de la vacuna en tiempo real para la detección temprana de eventos adversos. *Med Care*. 2007;45(10)(suppl 2):S89-S95. doi: [10.1097/MLR.0b013e3e3180616c0a](https://doi.org/10.1097/MLR.0b013e3e3180616c0a)
5. Klein NP , Lewis N, Goddard K , et al. Vigilancia para eventos adversos después de la vacunación COVID-19 mRNA. *JAMA*. Publicado en línea 3 de septiembre de 2021. doi: [10.1001/jama.2021.15072](https://doi.org/10.1001/jama.2021.15072)  
[Artículo](#)
6. Carli G, Nichele Yo, Ruggeri. M , Barra S , Toso A. Trombosis venosa profunda (TVP) que se produce poco después de la segunda dosis de la vacuna SARS-CoV-2 del ARNm de la vacuna SARS-CoV-2. *Intern Emerg Med*. 2021;16(3):803-804. doi: [10.1007/s11739-021-02685-0](https://doi.org/10.1007/s11739-021-02685-0)
7. Dias L , Soares-Dos-Reis R , Meira J , et al. Trombosis venosa cerebral tras la vacuna BNT162b2 mRNA SARS-CoV-2. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2021;30(8):105906. doi: [10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2021.105906](https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2021.105906)
8. Diaz GA , Parsons GT , Gering SK, Meier AR , Hutchinson IV, Robicsek A. Miocarditis y pericarditis después de la vacunación para el COVID-19. *JAMA*. 2021. doi: [10.1001/jama.2021.13443](https://doi.org/10.1001/jama.2021.13443)  
[Article](#)
9. Barda N, Dagan N , Ben-Shlomo Y, et al. Seguridad de la vacuna BNT162b2 mRNA Covid-19 en un entorno nacional. *N Engl J Med*. Publicado en línea en línea 25 de agosto de 2021. doi: [10.1056/NEJMy141475](https://doi.org/10.1056/NEJMy141475)
10. Greenhawt M, Abrams EM , Shaker M , et al. El riesgo de reacción alérgica a las vacunas SARS-CoV-2 y evaluación y manejo recomendados: una revisión sistemática, metaanálisis, evaluación GRADE y enfoque de consenso internacional. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;S2213-2198(21)00671-1.  
[PubMed](#)
11. Blumenthal KG , Robinson LB , Camargo CA Jr , et al. Reacciones alérgicas agudas a las vacunas COVID-19 de la ARNm. *JAMA*. 2021;325(15):1562-1565. doi: [10.1001/jama.2021.3976](https://doi.org/10.1001/jama.2021.3976)  
[Artículo](#)
12. Risma KA , Edwards KM , Hummell DS , e al. Mecanismos potenciales de anafilaxia a las vacunas COVID-19 mRNA. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;147(6):2075-2082.  
[Google Scholar](#)
13. Shimabukuro T , Nair N . Reacciones alérgicas, incluida la anafilaxia, después de recibir la primera dosis de la vacuna Pfizer-BioNTech COVID-19. *JAMA*. 2021;325(8):7780-781. doi: [10.1001/jama.2021.0600](https://doi.org/10.1001/jama.2021.0600)  
[Artículo](#)
14. Shimabukuro TT , Cole M , Su JR . Informes de anafilaxia después de la recepción de vacunas COVID-19 de la ARNm en los EE.UU.: 14 de diciembre, 2020-enero 18, 2021. *JAMA*. 2021;325(11):1101-1102. doi: [10.1001/jama.2021.1967](https://doi.org/10.1001/jama.2021.1967)  
[Artículo](#)

15.

Krantz MS , Kwah JH , Stone CA Jr , et al. Evaluación de la seguridad de la segunda dosis de Vacaciones COVID-19 de mensajero en pacientes con reacciones inmediatas a la primera dosis. *JAMA Intern Med.* Publicado en línea 26 de julio de 2021. doi: [10.1001/jamainternmed.2021.3779](https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2021.3779)  
[Article](#)