

BNT162b2

5.3.6 Análisis acumulativo de informes de eventos adversos posteriores a la autorización

5.3.6 ANÁLISIS ACUMULATIVO DE LOS INFORMES DE EVENTOS ADVERSOS POST-AUTORIZACIÓN DE PF-07302048 (BNT162B2) RECIBIDOS HASTA EL 28 DE FEBRERO DE 2021

Informe elaborado por:

Seguridad mundial

Pfizer

La información contenida en este documento es confidencial y está sujeta a derechos de propiedad intelectual. Cualquier divulgación, reproducción,

Queda estrictamente prohibida la distribución o difusión de esta información fuera de Pfizer, sus filiales, sus licenciarios o las agencias reguladoras. Salvo acuerdo en contrario por escrito, al aceptar o revisar estos materiales, usted se compromete a mantener la confidencialidad de dicha información y a no divulgarla a terceros.

(excepto cuando lo requiera la ley aplicable), ni utilizarlo para fines no autorizados.

090177e196ea1800AprobadoAprobado el: 30 de abril de 2021 09:26 (GMT)

CONFIDENCIAL

Página 1

FDA-CBER-2021-5683-0000054

TABLA DE CONTENIDO

LISTA DE TABLAS.....	3
LISTA DE FIGURAS	3
APÉNDICES	3
LISTA DE ABREVIATURAS.....	4
1. INTRODUCCIÓN	5
2. METODOLOGÍA	5
3. RESULTADOS	6
3.1. Base de datos de seguridad	6
3.1.1. Descripción general.....	6
3.1.2. Resumen de las preocupaciones de seguridad en el Plan de Farmacovigilancia de EE. UU.	9
3.1.3. Revisión de Eventos Adversos de Interés Especial (AESIs)	16
3.1.4. Error de medicación	26
4. DISCUSIÓN	28
5. RESUMEN Y CONCLUSIÓN	29

LISTA DE TABLAS

Tabla 1.	Descripción general: características seleccionadas de todos los casos recibidos durante el intervalo de notificación.....	7
Tabla 2.	Eventos reportados en $\geq 2\%$ de los casos.....	8
Tabla 3.	Preocupaciones de seguridad	9
Tabla 4.	Riesgo importante identificado.....	10
Tabla 5.	Riesgo potencial importante	11
Tabla 6.	Descripción de la información faltante	12
Tabla 7.	Evaluación de AESI para BNT162b2.....	16
Tabla 8.	PT de ME por gravedad con o sin coasociación de daños (Hasta el 28 de febrero de 2021)	27

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.	Número total de EA de 13vPnC por clases de órganos y sistemas y gravedad del evento	8
-----------	---	---

APÉNDICES

APÉNDICE 1 LISTA DE EVENTOS ADVERSOS DE ESPECIAL INTERÉS	30
--	----

LISTA DE ABREVIATURAS

Acrónimo	Término
AE	evento adverso
AESI	evento adverso de especial interés
ANTES DE CRISTO	Colaboración de Brighton
Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades	Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades
COVID-19	enfermedad del coronavirus 2019
DLP	punto de bloqueo de datos
Autorización de uso de emergencia	autorización de uso de emergencia
HLGT	(MedDRA) Término de nivel de grupo alto
Alto Nivel	(MedDRA) Término de alto nivel
TAC	titular de la autorización de comercialización
MedDRA	diccionario médico para actividades regulatorias
MHRA	Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa
PT	(MedDRA) Término preferido
JcJ	plan de farmacovigilancia
RT-PCR	Reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa
RSI	información de seguridad de referencia
TME	evento médico específico
SARS-CoV-2	síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2
Preguntas frecuentes	consulta MedDRA estandarizada
SOC	(MedDRA) Clasificación de órganos y sistemas
Reino Unido	Reino Unido
A NOSOTROS	Estados Unidos
Dispositivo de asistencia para veteranos	enfermedad potenciada asociada a la vacuna
VAERD	enfermedad respiratoria intensificada asociada a la vacuna
Sistema de Evaluación de Riesgos de Vacunas	sistema de notificación de eventos adversos de vacunas

1. INTRODUCCIÓN

Se hace referencia a la Solicitud de Comentarios y Asesoramiento presentada el 4 de febrero de 2021 en relación con la propuesta de Pfizer/BioNTech para el paquete de datos de seguridad clínica y posautorización para la Solicitud de Licencia de Biológicos (BLA) de nuestra vacuna en investigación contra la COVID-19 (BNT162b2). Se hace referencia también a la respuesta de la Agencia del 9 de marzo de 2021 a esta solicitud, y en concreto, a la siguiente solicitud de la Agencia.

Los informes mensuales de seguridad se centran principalmente en los eventos ocurridos durante el intervalo de notificación e incluyen información no relevante para la presentación de una BLA, como listas de eventos adversos por país. Nos interesa especialmente un análisis acumulativo de los datos de seguridad posautorización para respaldar su futura presentación de la BLA. Por favor, envíe un análisis integral de sus datos de seguridad posautorización acumulados, incluyendo la experiencia posautorización en EE. UU. y en el extranjero, en su próxima presentación de la BLA. Incluya un análisis acumulativo de los Riesgos Importantes Identificados, los Riesgos Potenciales Importantes y las áreas de Información Importante Faltante identificadas en su Plan de Farmacovigilancia, así como los eventos adversos de especial interés y los errores en la administración de la vacuna (estén o no asociados a un evento adverso). Incluya también datos de distribución y un análisis de los eventos adversos más comunes. Además, envíe su Plan de Farmacovigilancia actualizado con su presentación de la BLA.

Este documento proporciona un análisis integrado de los datos de seguridad acumulados posteriores a la autorización, incluidos los informes de eventos adversos posteriores a la autorización de EE. UU. y del extranjero recibidos hasta el 28 de febrero de 2021.

2. METODOLOGÍA

Pfizer es responsable de la gestión de los datos de seguridad posautorización en nombre del titular de la autorización de comercialización (TAC) BioNTech, de conformidad con el Acuerdo de Farmacovigilancia vigente. Los datos de BioNTech se incluyen en el informe cuando corresponde.

La base de datos de seguridad de Pfizer contiene casos de EA notificados espontáneamente a Pfizer, casos notificados por las autoridades sanitarias, casos publicados en la literatura médica, casos de programas de marketing patrocinados por Pfizer, estudios no intervencionistas y casos de EA graves notificados a partir de estudios clínicos independientemente de la evaluación de causalidad.

Al interpretar estos datos se deben tener en cuenta las limitaciones de los informes de eventos adversos de medicamentos posteriores a la comercialización:

- Los informes se presentan de forma voluntaria y se desconoce la magnitud del subregistro. Algunos factores que pueden influir en la notificación de un evento incluyen: el tiempo transcurrido desde su comercialización, la cuota de mercado del medicamento, la publicidad sobre un medicamento o un EA, la gravedad de la reacción, las medidas regulatorias, la concienciación de los profesionales sanitarios y los consumidores sobre la notificación de eventos adversos a medicamentos, y los litigios.
- Dado que muchos factores externos influyen en la notificación de un EA, el sistema de notificación espontánea genera proporciones de notificación, no tasas de incidencia. Por lo tanto, generalmente no es adecuado realizar comparaciones entre fármacos utilizando estos datos.

proporciones; el sistema de informe espontáneo debe utilizarse para la detección de señales en lugar de para probar hipótesis.

- En algunos informes, falta información clínica (como historial médico, validación del diagnóstico, tiempo transcurrido desde el uso del medicamento hasta la aparición de la enfermedad, dosis y uso de medicamentos concomitantes) o es incompleta, y es posible que no se encuentre disponible información de seguimiento.
- Una acumulación de informes de eventos adversos (REA) no necesariamente indica que un EA en particular fue causado por el medicamento; más bien, el evento puede deberse a una enfermedad subyacente o a algún otro factor, como antecedentes médicos o medicación concomitante.
- Entre los informes de eventos adversos recibidos en la base de datos de seguridad de Pfizer durante el período acumulado, solo aquellos con un ciclo de flujo de trabajo completo en la base de datos de seguridad (es decir, que progresaron al estado de flujo de trabajo de Distribución o Cerrado) se incluyen en el SMSR mensual. Este enfoque evita la inclusión de casos que no se han procesado completamente y, por lo tanto, no reflejan con precisión la información final. Debido al gran número de informes de eventos adversos espontáneos recibidos para el producto, el titular de la autorización de comercialización (TAC) ha priorizado el procesamiento de casos graves para cumplir con los plazos de notificación reglamentaria acelerada y garantizar que estos informes estén disponibles para la detección y evaluación de indicios. El aumento del volumen de informes no ha afectado al procesamiento de casos graves, y las métricas de cumplimiento se siguen monitoreando semanalmente, y se toman las medidas oportunas según sea necesario para mantener el cumplimiento de las obligaciones de notificación acelerada. Los casos no graves se ingresan en la base de datos de seguridad en un plazo máximo de 4 días naturales desde su recepción. La entrada en la base de datos incluye la codificación de todos los eventos adversos; esto permite una revisión manual de los eventos recibidos, pero puede no incluir el procesamiento inmediato de los casos hasta su finalización. Los casos no graves se procesan lo antes posible y en un plazo máximo de 90 días desde su recepción. Pfizer también ha implementado diversas medidas para mitigar el gran aumento de informes de eventos adversos. Esto incluye mejoras tecnológicas significativas y soluciones de procesos y flujos de trabajo, además de aumentar el número de colegas encargados de la entrada de datos y el procesamiento de casos. Hasta la fecha, Pfizer ha incorporado aproximadamente (b) (4) empleados a tiempo completo adicionales (ETC). Cada mes se incorporan más, con un total previsto de más de [REDACTED]

(b) (4) recursos adicionales a finales de junio de 2021.

3. RESULTADOS

3.1. Base de datos de seguridad

3.1.1. Descripción general

Se estima que aproximadamente (b) (4) Se enviaron dosis de BNT162b2 a todo el mundo desde la recepción de la primera autorización temporal para el suministro de emergencia el 1 de diciembre de 2020 hasta el 28 de febrero de 2021.

En total, hasta el 28 de febrero de 2021, se registraron 42.086 informes de casos (25.379 con confirmación médica y 16.707 sin ella) que incluyeron 158.893 eventos. La mayoría de los casos (34.762) se recibieron de Estados Unidos (13.739), Reino Unido (13.404), Italia (2.578), Alemania (1.913), Francia (1.506), Portugal (866) y España (756); los 7.324 restantes se distribuyeron entre otros 56 países.

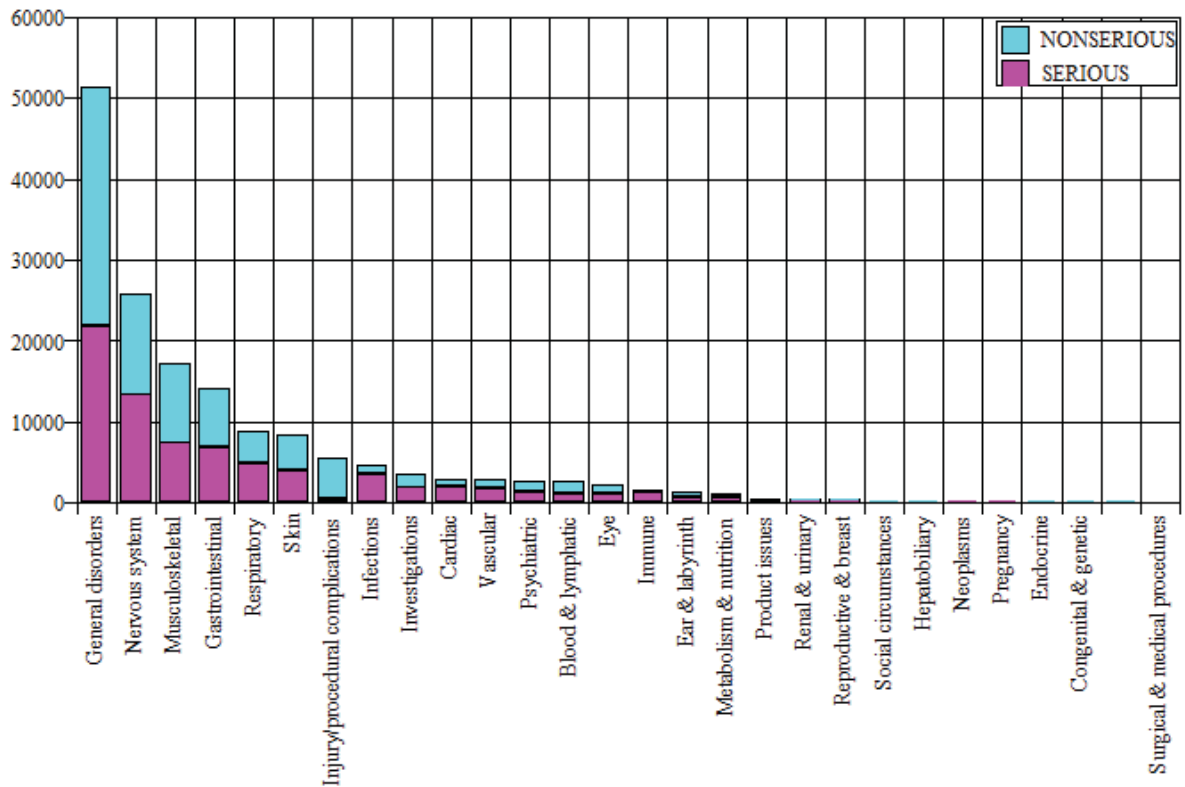
En la Tabla 1 a continuación se presentan las principales características de los casos en general.

Tabla 1. Descripción general: características seleccionadas de todos los casos recibidos durante el intervalo de notificación

Características		Casos relevantes (N=42086)
Género:	Femenino	29914
	Masculino	9182
	Sin datos	2990
Rango de edad (años): 0,01 -107 años Media = 50,9 años n = 34952	≤ 17	175 ^a
	18-30	4953
	31-50	13886
	51-64	7884
	65-74	3098
	≥ 75	5214
	Desconocido	6876
Resultado del caso:	Recuperado/Recuperándose	19582
	Recuperado con secuelas	520
	No recuperado al momento del informe	11361
	Fatal	1223
	Desconocido	9400

a. en 46 casos la edad reportada fue <16 años y en 34 casos <12 años.

Como se muestra en [Figura 1](#), las clases de órganos del sistema (SOC) que contenían el mayor número (≥2 %) de eventos, en el conjunto de datos general, fueron Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración (51 335 EA), Trastornos del sistema nervioso (25 957), Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo (17 283), Trastornos gastrointestinales (14 096), Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo (8476), Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos (8848), Infecciones e infestaciones (4610), Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos (5590) e Investigaciones (3693).

Figura 1. Número total de EA de BNT162b2 por clases de órganos y sistemas y gravedad del evento

La Tabla 2 muestra los PT de MedDRA (v. 23.1) informados con mayor frecuencia ($\geq 2\%$) en el conjunto de datos general (hasta el 28 de febrero de 2021).

Tabla 2. Eventos reportados en $\geq 2\%$ de los casos

MedDRA SOC	MedDRA PT	Acumulativamente hasta el 28 Febrero de 2021 EA (AERP%) N = 42086
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
	Linfadenopatía	1972 (4,7%)
Trastornos cardíacos		
	Taquicardia	1098 (2,6%)
Trastornos gastrointestinales		
	Náuseas	5182 (12,3%)
	Diarrea	1880 (4,5%)
	Vómitos	1698 (4,0%)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
	Pirexia	7666 (18,2%)
	Fatiga	7338 (17,4%)
	Escalofríos	5514 (13,1%)
	Dolor en el lugar de la vacunación	5181 (12,3%)

Tabla 2. Eventos reportados en $\geq 2\%$ de los casos

		Acumulativamente hasta el 28 Febrero de 2021
MedDRA SOC	MedDRA PT	EA (AERP%) N = 42086
	Dolor	3691 (8,8%)
	Malestar	2897 (6,9%)
	Astenia	2285 (5,4%)
	Medicamento ineficaz	2201 (5,2%)
	Eritema en el lugar de la vacunación	930 (2,2%)
	Sitio de vacunación brotando	913 (2,2%)
	Enfermedad similar a la gripe	835 (2%)
Infecciones e infestaciones		
	COVID-19	1927 (4,6%)
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos		
	Uso fuera de etiqueta	880 (2,1%)
	Problema de uso del producto	828 (2,0%)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		
	Mialgia	4915 (11,7%)
	Dolor en la extremidad	3959 (9,4%)
	Artralgia	3525 (8,4%)
Trastornos del sistema nervioso		
	Dolor de cabeza	10131 (24,1%)
	Mareo	3720 (8,8%)
	Parestesia	1500 (3,6%)
	Hipoestesia	999 (2,4%)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
	Disnea	2057 (4,9%)
	Tos	1146 (2,7%)
	Dolor orofaríngeo	948 (2,3%)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
	Prurito	1447 (3,4%)
	Erupción	1404 (3,3%)
	Eritema	1044 (2,5%)
	Hiperhidrosis	900 (2,1%)
	Urticaria	862 (2,1%)
Número total de eventos		93473

3.1.2. Resumen de las preocupaciones de seguridad en el Plan de Farmacovigilancia de EE. UU.**Tabla 3. Preocupaciones de seguridad**

Riesgos importantes identificados	Anafilaxia
Riesgos potenciales importantes	Enfermedad intensificada asociada a la vacuna (VAED), incluida la enfermedad respiratoria intensificada asociada a la vacuna (VAERD)
Información faltante	Uso durante el embarazo y la lactancia Uso en pacientes pediátricos <12 Efectividad de la vacuna en años de edad

Tabla 4. Riesgo importante identificado

Tema	Descripción														
Importante Identificado Riesgo	Evaluación de casos posteriores a la autorización (acumulado hasta el 28 de febrero de 2021) Número total de casos en el período del informe (N=42086)														
Anafilaxia	Desde la primera autorización temporal para el suministro de emergencia según el Reglamento 174 en el Reino Unido Entre el 1 de diciembre de 2020 y el 28 de febrero de 2021, se recuperaron 1833 casos potencialmente relevantes mediante la estrategia de búsqueda de la SMQ de reacción anafiláctica (Específica y Amplia), aplicando el algoritmo MedDRA. Estos casos se revisaron y evaluaron individualmente según la definición de la Colaboración Brighton (BC) y el nivel de certeza diagnóstica, como se muestra en la siguiente tabla: <table border="1" data-bbox="423 562 1276 766"> <thead> <tr> <th>Nivel de colaboración de Brighton</th><th>Número de casos</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1 antes de Cristo</td><td>290</td></tr> <tr> <td>BC 2</td><td>311</td></tr> <tr> <td>BC 3</td><td>10</td></tr> <tr> <td>4 antes de Cristo</td><td>391</td></tr> <tr> <td>5 a. C.</td><td>831</td></tr> <tr> <td>Total</td><td>1833</td></tr> </tbody> </table> El nivel 1 indica un caso con el mayor nivel de certeza diagnóstica de anafilaxia, mientras que la certeza diagnóstica es más baja para el nivel 3. El nivel 4 se define como "evento informado de anafilaxia con evidencia insuficiente para cumplir con la definición de caso" y el nivel 5 como no ser un caso de anafilaxia. Se encontraron 1002 casos (54,0 % de los casos potencialmente relevantes recuperados), 2958 eventos potencialmente relevantes, de la estrategia de búsqueda SMQ de reacción anafiláctica (amplia y específica), que cumplen con los niveles 1 a 4 de BC: País de incidencia: Reino Unido (261), EE. UU. (184), México (99), Italia (82), Alemania (67), España (38), Francia (36), Portugal (22), Dinamarca (20), Finlandia, Grecia (19 cada uno), Suecia (17), República Checa, Países Bajos (16 cada uno), Bélgica, Irlanda (13 cada uno), Polonia (12), Austria (11); los 57 casos restantes se originaron en 15 países diferentes. Gravedad del evento relevante: Grave (2341), No grave (617); Género: Mujeres (876), Hombres (106), Desconocido (20); La edad (n=961) osciló entre 16 y 98 años (media = 54,8 años, mediana = 42,5 años); Resultado relevante del evento: fatal (9)^a, resuelto/en resolución (1922), no resuelto (229), resuelto con secuelas (48), desconocido (754); PT relevantes informados con mayor frecuencia (≥2 %), de la estrategia de búsqueda SMQ Reacción anafiláctica (amplia y específica): Reacción anafiláctica (435), Disnea (356), Erupción cutánea (190), Prurito (175), Eritema (159), Urticaria (133), Tos (115), Dificultad respiratoria, Opresión de garganta (97 de cada uno), Lengua hinchada (93), Shock anafiláctico (80), Hipotensión (72), Malestar en el pecho (71), Hinchazón facial (70), Hinchazón faríngea (68) e Hinchazón de labios (64). Conclusión: La evaluación de los casos de cáncer de mama de nivel 1 a 4 no reveló información de seguridad significativa. La anafilaxia se describe adecuadamente en el prospecto del producto, al igual que los eventos de hipersensibilidad no anafilácticos. Se continuará con la vigilancia.	Nivel de colaboración de Brighton	Número de casos	1 antes de Cristo	290	BC 2	311	BC 3	10	4 antes de Cristo	391	5 a. C.	831	Total	1833
Nivel de colaboración de Brighton	Número de casos														
1 antes de Cristo	290														
BC 2	311														
BC 3	10														
4 antes de Cristo	391														
5 a. C.	831														
Total	1833														

- a Se pueden reportar diferentes resultados clínicos para un evento que se presentó más de una vez en la misma persona. Cuatro personas en la evaluación de anafilaxia fallecieron el mismo día de la vacunación.

Aunque estos pacientes experimentaron eventos adversos (9) que son síntomas potenciales de anafilaxia, todos tenían afecciones médicas subyacentes graves y un individuo parecía tener también neumonía por COVID-19, que probablemente contribuyó a sus muertes.

Tabla 5. Riesgo potencial importante

Tema	Descripción
Importante Potencial Riesgo	Evaluación de casos posteriores a la autorización (acumulado hasta el 28 de febrero de 2021) Número total de casos en el período del informe (N=42086)
Vacuna-Asociado Mejorado Enfermedad (Equipo de asistencia para veterinarios) incluido Vacuna-Asociado Mejorado Respiratorio Enfermedad (VAERD)	No se han identificado informes de EA posteriores a la autorización como casos de VAED/VAERD; por lo tanto, no hay datos observados en este momento. Es difícil establecer una tasa esperada de VAED, por lo que no es posible realizar un análisis significativo de lo observado/esperado con base en los datos disponibles. La viabilidad de realizar dicho análisis se reevaluará periódicamente a medida que aumenten los datos sobre el virus y se sigan acumulando datos sobre la seguridad de las vacunas. Los criterios de búsqueda utilizados para identificar posibles casos de VAED para este informe incluyen PT que indican una falta de efecto de la vacuna y PT potencialmente indicativos de COVID-19 grave o atípico.^a. Desde la primera autorización temporal para el suministro de emergencia según el Reglamento 174 en el Reino Unido (1 de diciembre de 2020) y hasta el 28 de febrero de 2021, se recuperaron 138 casos [0,33 % del conjunto total de datos de PM], que informaron 317 eventos potencialmente relevantes: País de incidencia: Reino Unido (71), EE. UU. (25), Alemania (14), Francia, Italia, México, España (4 cada uno), Dinamarca (3); los 9 casos restantes se originaron en 9 países diferentes; Casos Gravedad: 138; Criterios de gravedad para el total de 138 casos: Médicamente significativo (71, de los cuales 8 también graves para discapacidad), Hospitalización requerida (no mortal/sin amenaza para la vida) (16, de los cuales 1 también grave para discapacidad), Potencialmente mortal (13, de los cuales 7 también fueron graves para hospitalización), Muerte (38). Sexo: Mujeres (73), Hombres (57), Desconocido (8); La edad (n=132) osciló entre 21 y 100 años (media = 57,2 años, mediana = 59,5); Resultado del caso: fatal (38), resuelto/en resolución (26), no resuelto (65), resuelto con secuelas (1), desconocido (8); De los 317 eventos relevantes, los TP informados con mayor frecuencia ($\geq 2\%$) fueron: fármaco ineficaz (135), disnea (53), diarrea (30), neumonía por COVID-19 (23), vómitos (20), insuficiencia respiratoria (8) y convulsiones (7). Conclusión: Los TEAV pueden presentarse como manifestaciones clínicas graves o inusuales de COVID-19. En total, hubo 37 sujetos con sospecha de COVID-19 y 101 sujetos con COVID-19 confirmada tras una o ambas dosis de la vacuna; 75 de los 101 casos fueron graves y resultaron en hospitalización, discapacidad, consecuencias potencialmente mortales o fallecimiento. Ninguno de los 75 casos pudo considerarse definitivamente como TEAV/ ERVA. En esta revisión de sujetos con COVID-19 tras la vacunación, según la evidencia actual, la VAED/ VAERD sigue siendo un riesgo teórico para la vacuna. Se continuará con la vigilancia.

a. Criterios de búsqueda: Búsqueda estándar de respuesta terapéutica disminuida Y PTs Disnea; Taquipnea; Hipoxia; Neumonía por COVID 19; Insuficiencia respiratoria; Síndrome de dificultad respiratoria aguda; Insuficiencia cardíaca; Shock cardiogénico; Infarto agudo de miocardio; Arritmia; Miocarditis; Vómitos; Diarrea; Dolor abdominal; Ictericia; Insuficiencia hepática aguda; Trombosis venosa profunda; Embolia pulmonar; Isquemia periférica; Vasculitis; Shock; Lesión renal aguda; Insuficiencia renal; Estado alterado de conciencia; Convulsión; Encefalopatía; Meningitis; Accidente cerebrovascular; Trombocitopenia; Coagulación intravascular diseminada; Sabañones; Eritema multiforme; Síndrome de disfunción orgánica múltiple; Síndrome inflamatorio multisistémico en niños.

Tabla 6. Descripción de la información faltante

Tema	Descripción
Desaparecido Información	Evaluación de casos posteriores a la autorización (acumulado hasta el 28 de febrero de 2021) Número total de casos en el período del informe (N=42086)
Uso en Embarazo y la lactancia	- Número de casos: 413 (0,98% del conjunto total de datos de PM); 84 graves y 329 no graves; - País de incidencia: EE.UU. (205), Reino Unido (64), Canadá (31), Alemania (30), Polonia (13), Israel (11); Italia (9), Portugal (8), México (6), Estonia, Hungría e Irlanda (5 cada uno), Rumania (4), España (3), República Checa y Francia (2 cada uno), los 10 casos restantes se distribuyeron entre otros 10 países. Casos de embarazo: 274 casos incluyendo: 270 casos de madres y 4 casos de fetos/bebés que representan 270 embarazos únicos (los 4 casos de fetos/bebés estaban vinculados a 3 casos de madres; 1 caso de madres involucraba gemelos). - Los resultados de los 270 embarazos se registraron como aborto espontáneo (23), resultado pendiente (5), parto prematuro con muerte neonatal, aborto espontáneo con muerte intrauterina (2 de cada uno), aborto espontáneo con muerte neonatal y resultado normal (1 de cada uno). No se registró ningún resultado en 238 embarazos (cabe destacar que se registraron 2 resultados diferentes para cada gemelo, y ambos se contabilizaron). - Se notificó exposición intrauterina a la vacuna en 146 casos de madres no graves, sin que se presentara ningún evento clínico adverso. Los TP de exposición se codificaron como Exposición materna durante el embarazo (111), Exposición durante el embarazo (29) y Momento de exposición materna no especificado (6). En 21 de estos casos se notificó el trimestre de exposición: primer trimestre (15 casos), segundo trimestre (7) y tercer trimestre (2). 124 casos de madres, 49 no graves y 75 graves, eventos clínicos notificados, que ocurrieron en las madres vacunadas. Los eventos relacionados con el embarazo notificados en estos casos se codificaron en los PT Aborto espontáneo (25), Contracción uterina durante el embarazo, Ruptura prematura de membranas, Aborto, Aborto retenido y Muerte fetal (1 cada uno). Otros eventos clínicos que ocurrieron en más de 5 casos se codificaron en los PT Dolor de cabeza (33), Dolor en el sitio de vacunación (24), Dolor en las extremidades y Fatiga (22 cada uno), Mialgia y Pirexia (16 cada una), Escalofríos (13) Náuseas (12), Dolor (11), Artralgia (9), Linfadenopatía y Fármaco ineficaz (7 cada uno), Dolor en el pecho, Mareos y Astenia (6 cada uno), Malestar y COVID-19 (5 cada uno). En 22 de estos casos se informó el trimestre de exposición: primer trimestre (19 casos), segundo trimestre (1 caso), tercer trimestre (2 casos). - Se notificaron 4 casos graves de feto/bebé: exposición durante el embarazo, restricción del crecimiento fetal, exposición materna durante el embarazo, bebé prematuro (2 en cada caso) y muerte neonatal (1). En 2 casos (gemelos), la exposición se registró durante el primer trimestre. Casos de lactancia materna: 133, de los cuales: - Se notificaron 116 casos de exposición a la vacuna durante la lactancia (TP Exposición a través de la leche materna) sin que se produjera ningún evento adverso clínico; - Se reportaron 17 casos, 3 graves y 14 no graves, de los siguientes eventos clínicos que ocurrieron en el lactante/niño expuesto a la vacuna vía lactancia materna: Pirexia (5), Erupción cutánea (4), Irritabilidad infantil (3), Vómitos infantiles, Diarrea, Insomnio y Enfermedad (2 cada uno), Mala alimentación del lactante, Letargo, Malestar abdominal, Vómitos, Alergia a la vacuna, Aumento del apetito, Ansiedad, Llanto, Mala calidad del sueño, Eructación, Agitación, Dolor y Urticaria (1 cada uno). Casos de madres lactantes (6): 1 caso grave reportado 3 eventos clínicos que ocurrieron en una madre durante la lactancia materna (PT Exposición materna durante la lactancia materna); estos eventos se codificaron en los PT Escalofríos, Malestar y Pirexia - Se notificó 1 caso no grave con información muy limitada y sin EA asociados.

Tabla 6. Descripción de la información faltante

Tema	Descripción
Desaparecido Información	Evaluación de casos posteriores a la autorización (acumulado hasta el 28 de febrero de 2021) Número total de casos en el período del informe (N=42086)
	En 4 casos (3 no graves; 1 grave) se produjo una supresión de la lactancia en una mujer que amamantaba con los siguientes eventos co-reportados: pirexia (2), paresia, dolor de cabeza, escalofríos, vómitos, dolor en las extremidades, artralgia, dolor en los senos, dolor en las cicatrices, náuseas, migraña, mialgia, fatiga y decoloración de la leche materna (1 cada uno). Conclusión: No surgieron señales de seguridad de la revisión de estos casos de uso en el embarazo y la lactancia.
Uso en Pediátrico Individuos <12 años de Edad	<u>Individuos pediátricos <12 años de edad</u> - Número de casos: 34 (0,1% del conjunto total de datos de PM), indicativo de administración en sujetos pediátricos <12 años de edad; - País de incidencia: Reino Unido (29), EE. UU. (3), Alemania y Andorra (1 cada uno); - Casos Gravedad: Graves (24), No Graves (10); - Género: Mujeres (25), Hombres (7), Desconocido (2); - La edad (n=34) varió de 2 meses a 9 años, media = 3,7 años, mediana = 4,0; - Resultado del caso: resuelto/en resolución (16), no resuelto (13) y desconocido (5). - De los 132 eventos reportados, aquellos reportados más de una vez fueron los siguientes: Producto administrado a un paciente de edad inapropiada (27, ver Error de Medicación), Uso fuera de etiqueta (11), Pirexia (6), Problema de uso del producto (5), Fatiga, Dolor de cabeza y Náuseas (4 cada uno), Dolor en el lugar de la vacunación (3), Dolor abdominal superior, COVID-19, Parálisis facial, Linfadenopatía, Malestar, Prurito e Hinchazón (2 cada uno). Conclusión: No se identificó ninguna nueva información de seguridad significativa a partir de una revisión de estos casos en comparación con la población no pediátrica.
Vacuna Eficacia	Convenciones de la empresa para codificar casos indicativos de falta de eficacia: Las convenciones de codificación para la falta de eficacia en el contexto de la administración de la vacuna contra la COVID-19 se revisaron el 15 de febrero de 2021, como se muestra a continuación: - El PT "Fallo de vacunación" se codifica cuando se cumplen TODOS los criterios siguientes: - El sujeto ha recibido la serie de dos dosis según el régimen de dosificación indicado en el prospecto local. - Han transcurrido al menos 7 días desde la administración de la segunda dosis de la vacuna. - El sujeto presenta infección por SARS-CoV-2 (pruebas de laboratorio confirmadas). - El PT "Medicamento ineficaz" se codifica cuando se cumple alguna de las siguientes condiciones: - La infección no se confirma como SARS-CoV-2 mediante pruebas de laboratorio (independientemente del calendario de vacunación). Esto incluye situaciones en las que se declara o se da a entender una LOE, por ejemplo, «la vacuna no funcionó», «me contagié de COVID-19». - Se desconoce: - Si el sujeto ha recibido la serie de dos dosis según el régimen de dosificación indicado en el prospecto local; ¿Cuántos días han pasado desde la primera dosis (incluido un número de días no especificado como "algunos días", "algunos días", etc.)? - Si han pasado 7 días desde la segunda dosis; - El sujeto experimenta una enfermedad prevenible por vacunación desde 14 días después de recibir la primera dosis hasta 6 días después de recibir la segunda dosis. Nota: después de que el sistema inmunológico haya tenido tiempo suficiente (14 días) para responder a la vacuna, un reporte de COVID-19 se considera una posible falta de eficacia incluso si el ciclo de vacunación no se ha completado. Resumen de las convenciones de codificación para la aparición de enfermedades prevenibles por vacunación frente a la fecha de vacunación:

Tabla 6. Descripción de la información faltante

Tema	Descripción		
Desaparecido Información	Evaluación de casos posteriores a la autorización (acumulado hasta el 28 de febrero de 2021) Número total de casos en el período del informe (N=42086)		
	1.ª dosis (día 1-13)	Desde el día 14 después de la primera dosis hasta el día 6 después de la segunda dosis	Día 7 después de la segunda dosis
	Codifique únicamente los eventos que describen la infección por SARS-CoV-2	Código "Medicamento ineficaz"	Código "Fallo de vacunación"
	Escenario No considerado LOE	Escenario considerado LOE como "Medicamento ineficaz"	Escenario considerado LOE como "fracaso de vacunación"
	Casos de falta de eficacia - Número de casos: 1665_b(3,9 % del conjunto total de datos de PM) de los cuales 1100 fueron confirmados médicamente y 565 no; - Número de eventos de falta de eficacia: 1665 [PT: Fármaco ineficaz (1646) y Fallo de vacunación (19)]_F. - País de incidencia: EE. UU. (665), Reino Unido (405), Alemania (181), Francia (85), Italia (58), Rumanía (47), Bélgica (33), Israel (30), Polonia (28), España (21), Austria (18), Portugal (17), Grecia (15), México (13), Dinamarca (8), Canadá (7), Hungría, Suecia y Emiratos Árabes Unidos (5 cada uno), República Checa (4), Suiza (3); los 12 casos restantes se originaron en 9 países diferentes. - Se sospechó infección por COVID-19 en 155 casos, se confirmó en 228 casos, en 1 caso se informó que la primera dosis no fue efectiva (no hay otra información). - El resultado de la infección por COVID-19 (sospechosa o confirmada) se informó como resuelto/en resolución (165), no resuelto (205) o desconocido (1230) en el momento del informe; hubo 65 casos en los que se informó un desenlace fatal. Casos de ineficacia de los medicamentos (1649) - Gravedad del evento de ineficacia del fármaco: grave (1625), no grave (21)_{mi}; - Se informó del término falta de eficacia: - después de la 1.ª dosis en 788 casos - después de la 2.ª dosis en 139 casos - En 722 casos se desconoce después de qué dosis se produjo la falta de eficacia. - Se conoció la latencia del término de falta de eficacia notificado después de la primera dosis para 176 casos: - Dentro de 9 días: 2 sujetos; Dentro de 14 y 21 días: 154 sujetos; Dentro de 22 - y 50 días: 20 sujetos; - Se conoció la latencia del término de falta de eficacia notificado después de la segunda dosis para 69 casos: - Entre 0 y 7 días: 42 sujetos; - Entre 8 y 21 días: 22 sujetos; - Entre 23 y 36 días: 5 sujetos. - La latencia del término de falta de eficacia notificada en los casos en que no se proporcionó el número de dosis administradas se conoció en 409 casos: - Entre 0 y 7 días después de la vacunación: 281 sujetos. - Entre 8 y 14 días después de la vacunación: 89 sujetos. - Entre 15 y 44 días después de la vacunación: 39 sujetos. Según el RSI, las personas pueden no estar completamente protegidas hasta 7 días después de su segunda dosis de vacuna, por lo tanto, para los 1649 casos anteriores en los que se informó una falta de eficacia después de la primera dosis o la		

090177e196ea1800Aprobado\Aprobado el: 30 de abril de 2021 09:26 (GMT)

Tabla 6. Descripción de la información faltante

Tema	Descripción
Desaparecido Información	Evaluación de casos posteriores a la autorización (acumulado hasta el 28 de febrero de 2021) Número total de casos en el período del informe (N=42086)
	2.ª dosis: los eventos notificados pueden representar signos y síntomas de una infección por COVID-19 intercurrente o no diagnosticada o de una infección en un individuo que no estaba completamente vacunado, en lugar de una ineficacia de la vacuna. <i>Casos de fracaso de la vacunación (16)</i> • Gravedad del fallo vacunal: todos graves; • En todos los casos se informó de falta de término de eficacia después de la segunda dosis: • Se conoció la latencia de falta de eficacia en 14 casos: - o Entre 7 y 13 días: 8 sujetos; - o Entre 15 y 29 días: 6 sujetos. COVID-19 (10) y COVID-19 asintomático (6) fueron las infecciones prevenibles por vacunación notificadas que ocurrieron en estos 16 casos. Conclusión: No han surgido nuevas señales de seguridad sobre la falta de eficacia de la vacuna a partir de la revisión de estos casos.

a. De un total de 417 casos, se excluyeron 4 del análisis. En 3 casos, se informó al titular de la autorización de comercialización que una paciente de 33 años y dos pacientes embarazadas de edad no especificada estaban programadas para recibir bnt162b2 (el TP informó de uso fuera de indicación y un problema de uso del producto en 2 casos; circunstancia o información que pudo provocar un error de medicación en un caso). Un caso informó el TP de náuseas matutinas; sin embargo, no se confirmó el embarazo en este caso.

b. Se excluyeron del análisis 558 casos adicionales recuperados en este conjunto de datos; tras la revisión, 546 casos no pueden considerarse casos reales de falta de eficacia porque el PT Fármaco ineficaz fue codificado pero los sujetos desarrollaron una infección por SARS-CoV-2 durante los primeros días desde la primera dosis (días 1 a 13); la vacuna no ha tenido tiempo suficiente para estimular el sistema inmunitario y, en consecuencia, el desarrollo de una enfermedad prevenible por vacuna durante este tiempo no se considera una posible falta de efecto de la vacuna; en 5 casos, el PT Fármaco ineficaz se eliminó después del punto de bloqueo de datos (DLP) porque los sujetos no desarrollaron la infección por COVID-19; en 1 caso, al informar Fracaso del tratamiento y Ataque isquémico transitorio, el PT Falta de eficacia no se refería a la vacuna BNT162b2; 5 casos han sido invalidados en la base de datos de seguridad después del DLP; 1 caso ha sido eliminado de la discusión porque los PT informados Resistencia a patógenos y Problema de preparación del producto no eran indicativos de una falta de eficacia. para ser eliminado.

c. Tras la revisión, se excluyeron del análisis 31 casos adicionales debido a que los datos informados (p. ej., detalles clínicos, altura, peso, etc.) no coincidían con los de los sujetos pediátricos.

d. Tras la revisión, se excluyeron 28 casos adicionales del análisis porque los datos informados (por ejemplo, detalles clínicos, altura, peso, etc.) no eran consistentes con los de los sujetos pediátricos.

e. Se pueden informar diferentes resultados clínicos para un evento que ocurrió más de una vez al mismo individuo.

f. En dos casos, el fallo de vacunación TP se sustituyó por la ineficacia del fármaco tras la DLP. Otro caso no se incluyó en la discusión de los casos de fallo de vacunación porque no se pudo confirmar la programación correcta (21 días de diferencia entre la primera y la segunda dosis).

3.1.3. Revisión de Eventos Adversos de Interés Especial (AESIs)

Por favor refiérase a [Apéndice 1](#) para la lista de AESI de la empresa para BNT162b2.

La lista AESI de la empresa tiene en cuenta las listas de AESI de los siguientes grupos de expertos y autoridades reguladoras: Brighton Collaboration (SPEAC), protocolo ACCESS, CDC de EE. UU. (lista preliminar de AESI para la vigilancia VAERS), MHRA (directriz no publicada).

Los términos AESI se incorporan a una lista TME e incluyen eventos de interés debido a su asociación con COVID-19 grave y eventos de interés para las vacunas en general.

La lista AESI está compuesta por PT, HLT, HLTG o SMQ de MedDRA y puede modificarse según corresponda en función del perfil de seguridad en evolución de la vacuna.

La Tabla 7 presenta un resumen de los casos acumulados dentro de las categorías AESI en la base de datos de seguridad de Pfizer. Esto es distinto de las evaluaciones de señales de seguridad que se realizan e incluyen, según corresponda, en los Informes Mensuales de Seguridad que se presentan periódicamente a la FDA y otras autoridades sanitarias.

Tabla 7. Evaluación de AESI para BNT162b2

AESIs^a Categoría	Evaluación de casos postcomercialización^b Número total de casos (N=42086)
Reacciones anafilácticas <i>Criterios de búsqueda: Reacción anafiláctica SMQ (Específica y Amplia, con el algoritmo aplicado), Seleccionar casos relevantes según los criterios de BC</i>	Consulte el riesgo de 'Anafilaxis' incluido anteriormente en Tabla 4 .
AESI cardiovasculares <i>Criterios de búsqueda: PTs Infarto agudo de miocardio; Arritmia; Insuficiencia cardíaca; Insuficiencia cardíaca aguda; Shock cardiogénico; Enfermedad coronaria; Infarto de miocardio; Síndrome de taquicardia ortostática postural; Miocardiopatía por estrés; Taquicardia</i>	- Número de casos: 1403 (3,3% del total de datos del PM), de los cuales 241 están confirmados médicamente y 1162 no; - País de incidencia: Reino Unido (268), EE. UU. (233), México (196), Italia (141), Francia (128), Alemania (102), España (46), Grecia (45), Portugal (37), Suecia (20), Irlanda (17), Polonia (16), Israel (13), Austria, Rumania y Finlandia (12 cada uno), Países Bajos (11), Bélgica y Noruega (10 cada uno), República Checa (9), Hungría y Canadá (8 cada uno), Croacia y Dinamarca (7 cada uno), Islandia (5); los 30 casos restantes se distribuyeron entre otros 13 países; - Género de los sujetos: femenino (1076), masculino (291) y desconocido (36); - Grupo de edad de los sujetos (n = 1346): Adultos^d(1078), Ancianos^d(266) Niños^my Adolescentes^r(1 cada uno); - Número de eventos relevantes: 1441, de los cuales 946 graves, 495 no graves; en los casos en que se notificaron eventos graves relevantes; - PT relevantes notificados: Taquicardia (1098), Arritmia (102), Infarto de miocardio (89), Insuficiencia cardíaca (80), Infarto agudo de miocardio (41), Insuficiencia cardíaca aguda (11), Choque cardiogénico y síndrome de taquicardia ortostática postural (7 cada uno) y Enfermedad de la arteria coronaria (6); - Latencia de inicio del evento relevante (n = 1209): rango de <24 horas a 21 días, mediana <24 horas;

Tabla 7. Evaluación de AESI para BNT162b2

AESIs^a Categoría	Evaluación de casos postcomercialización^b Número total de casos (N=42086)
	Resultado del evento relevante^{gramo}: fatal (136), resuelto/en resolución (767), resuelto con secuelas (21), no resuelto (140) y desconocido (380); Conclusión: Esta revisión acumulativa de casos no plantea nuevos problemas de seguridad. La vigilancia continuará.
AESI de COVID-19 <i>Criterios de búsqueda: Covid-19 SMQ (Específica y Amplia) OR PTs Ageusia; Anosmia</i>	- Número de casos: 3067 (7,3% del total de datos de PM), de los cuales 1013 están confirmados médicamente y 2054 no; - País de incidencia: EE. UU. (1272), Reino Unido (609), Alemania (360), Francia (161), Italia (94), España (69), Rumania (62), Portugal (51), Polonia (50), México (43), Bélgica (42), Israel (41), Suecia (30), Austria (27), Grecia (24), Dinamarca (18), República Checa y Hungría (17 cada uno), Canadá (12), Irlanda (11), Eslovaquia (9), Letonia y Emiratos Árabes Unidos (6 cada uno); los 36 casos restantes se distribuyeron entre otros 16 países diferentes; - Género de los sujetos: femenino (1650), masculino (844) y desconocido (573); - Grupo de edad de los sujetos (n = 1880): Adultos (1315), Ancianos (560), Lactantes y Adolescente (2 cada uno), Niño (1); - Número de eventos relevantes: 3359, de los cuales 2585 graves, 774 no graves; - PT relevantes notificados con mayor frecuencia (>1 ocurrencia): COVID-19 (1927), prueba de SARS-CoV-2 positiva (415), sospecha de COVID-19 (270), ageusia (228), anosmia (194), prueba de anticuerpos de SARS-CoV-2 negativa (83), exposición a SARS-CoV-2 (62), prueba de anticuerpos de SARS-CoV-2 positiva (53), neumonía por COVID-19 (51), COVID-19 asintomático (31), infección por coronavirus (13), exposición ocupacional a SARS-CoV-2 (11), prueba de SARS-CoV-2 falso positivo (7), prueba de coronavirus positiva (6), prueba de SARS-CoV-2 negativa (3) prueba de anticuerpos de SARS-CoV-2 (2); - Latencia de inicio del evento relevante (n = 2070): rango de <24 horas a 374 días, mediana 5 días; - Resultado relevante del evento: fatal (136), no resuelto (547), resuelto/en resolución (558), resuelto con secuelas (9) y desconocido (2110). Conclusión: Esta revisión acumulativa de casos no plantea nuevos problemas de seguridad. La vigilancia continuará.
AESIs dermatológicos <i>Criterios de búsqueda: PT Sabañones; Eritema multiforme</i>	- Número de casos: 20 casos (0,05% del conjunto total de datos de PM), de los cuales 15 están confirmados médicamente y 5 no; - País de incidencia: Reino Unido (8), Francia y Polonia (2 cada uno), y los 8 casos restantes se distribuyeron entre otros 8 países diferentes; - Género de los sujetos: femenino (17), masculino y desconocido (1 cada uno); - Grupo de edad de los sujetos (n=19): Adulto (18), Anciano (1); - Número de eventos relevantes: 20 eventos, 16 graves, 4 no graves

Tabla 7. Evaluación de AESI para BNT162b2

AESIs^a Categoría	Evaluación de casos postcomercialización^b Número total de casos (N=42086)
	- PT relevantes notificados: Eritema multiforme (13) y sabañones (7) - Latencia de inicio del evento relevante (n = 18): rango de <24 horas a 17 días, mediana 3 días; - Resultado relevante del evento: resuelto/en resolución (7), no resuelto (8) y desconocido (6). Conclusión: Esta revisión acumulativa de casos no plantea nuevos problemas de seguridad. La vigilancia continuará.
AESIs hematológicos <i>Criterios de búsqueda: Leucopenias NEC (HLT) (Vía primaria) O Neutropenias (HLT) (vía primaria) O PTs Inmune trombocitopenia, Trombocitopenia OR SMQ Términos de hemorragia (excluidos los términos de laboratorio)</i>	- Número de casos: 932 (2,2 % del total de datos de PM), de los cuales 524 confirmados médicamente y 408 no confirmados médicamente; - País de incidencia: Reino Unido (343), EE. UU. (308), Francia (50), Alemania (43), Italia (37), España (27), México y Polonia (13 cada uno), Suecia (10), Israel (9), Países Bajos (8), Dinamarca, Finlandia, Portugal e Irlanda (7 cada uno), Austria y Noruega (6 cada uno), Croacia (4), Grecia, Bélgica, Hungría y Suiza (3 cada uno), Chipre, Letonia y Serbia (2 cada uno); los 9 casos restantes se originaron en 9 países diferentes; - Género de los sujetos (n=898): femenino (676) y masculino (222); - Grupo de edad de los sujetos (n=837): Adultos (543), Ancianos (293), Lactantes (1); - Número de eventos relevantes: 1080, de los cuales 681 graves, 399 no graves; - Los PT relevantes notificados con mayor frecuencia (≥15 casos) incluyen: Epistaxis (127), Contusión (112), Hematoma en el lugar de la vacunación (96), Hemorragia en el lugar de la vacunación (51), Petequias (50), Hemorragia (42), Hematoquecia (34), Trombocitopenia (33), Hematoma en el lugar de la vacunación (32), Hemorragia conjuntival y Hemorragia vaginal (29 cada una), Hematoma, Hemoptisis y Menorragia (27 cada una), Hematemesis (25), Hemorragia ocular (23), Hemorragia rectal (22), Trombocitopenia inmunitaria (20), Presencia de sangre en orina (19), Hematuria, Neutropenia y Púrpura (16 cada una), Diarrea hemorrágica (15); - Latencia de inicio del evento relevante (n = 787): rango de <24 horas a 33 días, mediana = 1 día; - Resultado relevante del evento: fatal (34), resuelto/en resolución (393), resuelto con secuelas (17), no resuelto (267) y desconocido (371). Conclusión: Esta revisión acumulativa de casos no plantea nuevos problemas de seguridad. La vigilancia continuará.
AESI hepáticos <i>Criterios de búsqueda: Investigaciones relacionadas con el hígado, signos y síntomas (SMQ) (Específico y Amplio) O PT Lesión hepática</i>	- Número de casos: 70 casos (0,2% del total de datos del PM), de los cuales 54 confirmados médicamente y 16 no confirmados médicamente; - País de incidencia: Reino Unido (19), EE. UU. (14), Francia (7), Italia (5), Alemania (4), Bélgica, México y España (3 cada uno), Austria e Islandia (2 cada uno); los 8 casos restantes se originaron en 8 países diferentes; - Género de los sujetos: femenino (43), masculino (26) y desconocido (1); - Grupo de edad de los sujetos (n=64): Adultos (37), Ancianos (27);

Tabla 7. Evaluación de AESI para BNT162b2

AESIs^a Categoría	Evaluación de casos postcomercialización^b Número total de casos (N=42086)
	- Número de eventos relevantes: 94, de los cuales 53 graves, 41 no graves; - Los PT relevantes notificados con mayor frecuencia (≥3 incidencias) incluyen: aumento de alanina aminotransferasa (16), aumento de transaminasas y dolor hepático (9 de cada uno), aumento de la prueba de función hepática (8), aumento de aspartato aminotransferasa y prueba de función hepática anormal (7 de cada uno), aumento de gamma-glutamyltransferasa y aumento de enzimas hepáticas (6 de cada uno), aumento de fosfatasa alcalina en sangre y lesión hepática (5 de cada uno), ascitis, aumento de bilirrubina en sangre e hipertransaminasemia (3 de cada uno); - Latencia de inicio del evento relevante (n = 57): rango de <24 horas a 20 días, mediana 3 días; - Resultado relevante del evento: fatal (5), resuelto/en resolución (27), resuelto con secuelas (1), no resuelto (14) y desconocido (47). Conclusión: Esta revisión acumulativa de casos no plantea nuevos problemas de seguridad. La vigilancia continuará.
Parálisis facial <i>Criterios de búsqueda: PTs</i> <i>Parálisis facial, Paresia facial</i>	- Número de casos: 449(1,07% del conjunto total de datos de PM), 314 confirmados médicamente y 135 no confirmados médicamente; - País de incidencia: EE. UU. (124), Reino Unido (119), Italia (40), Francia (27), Israel (20), España (18), Alemania (13), Suecia (11), Irlanda (9), Chipre (8), Austria (7), Finlandia y Portugal (6 cada uno), Hungría y Rumania (5 cada uno), Croacia y México (4 cada uno), Canadá (3), República Checa, Malta, Países Bajos, Noruega, Polonia y Puerto Rico (2 cada uno); los 8 casos restantes se originaron en 8 países diferentes; - Género de los sujetos: femenino (295), masculino (133), desconocido (21); - Grupo de edad de los sujetos (n=411): Adultos (313), Ancianos (96), Lactantes^{yo} y Niño (1 cada uno); - Número de eventos relevantes^k: 453, de los cuales 399 graves, 54 no graves; - PT relevantes notificados: Parálisis facial (401), Paresia facial (64); - Latencia de inicio del evento relevante (n = 404): rango de <24 horas a 46 días, mediana 2 días; - Resultado relevante del evento: resuelto/en resolución (184), resuelto con secuelas (3), no resuelto (183) y desconocido (97); Conclusión general: Esta revisión acumulativa de casos no plantea nuevos problemas de seguridad. La vigilancia continuará. La evaluación de causalidad se evaluará con mayor profundidad tras la disponibilidad de datos adicionales no enmascarados del estudio clínico C4591001, cuyo análisis final se revelará aproximadamente a mediados de abril de 2021. Además, se espera que los estudios de seguridad posautorización no intervencionistas C4591011 y C4591012 recopilen datos sobre una población vacunada lo suficientemente amplia como para detectar un mayor riesgo de parálisis de Bell en las personas vacunadas. El cronograma para la realización de estos análisis se establecerá en función del tamaño de la población vacunada recopilada en las fuentes de datos del estudio según los primeros informes provisionales (previstos para el 30 de junio).

Tabla 7. Evaluación de AESI para BNT162b2

AESIs^a Categoría	Evaluación de casos postcomercialización^b Número total de casos (N=42086)
AESIs inmunomediados/ autoinmunes <i>Criterios de búsqueda: Trastornos autoinmunes/inmunes (SMQ) (amplio y estrecho) O Trastornos autoinmunes HLGT (vía primaria) O PT Síndrome de liberación de citocinas; Tormenta de citocinas; Hipersensibilidad</i>	2021). El estudio C4591021, pendiente de la aprobación del protocolo por parte de la EMA, también pretende informar sobre este riesgo. - Número de casos: 1050 (2,5 % del total de datos de PM), de los cuales 760 confirmados médicamente y 290 no confirmados médicamente; - País de incidencia (>10 casos): Reino Unido (267), EE. UU. (257), Italia (70), Francia y Alemania (69 cada uno), México (36), Suecia (35), España (32), Grecia (31), Israel (21), Dinamarca (18), Portugal (17), Austria y la República Checa (16 cada una), Canadá (12) y Finlandia (10). Los 74 casos restantes procedían de 24 países diferentes. - Género de los sujetos (n=682): femenino (526), masculino (156). - Grupo de edad de los sujetos (n=944): Adultos (746), Ancianos (196), Adolescentes (2). - Número de eventos relevantes: 1.077, de los cuales 780 graves y 297 no graves. - PT relevantes notificados con mayor frecuencia (>10 incidencias): Hipersensibilidad (596), Neuropatía periférica (49), Pericarditis (32), Miocarditis (25), Dermatitis (24), Diabetes mellitus y Encefalitis (16 cada una), Psoriasis (14), Dermatitis ampollosa (13), Trastorno autoinmune y Fenómeno de Raynaud (11 cada uno); - Latencia de inicio del evento relevante (n = 807): rango de <24 horas a 30 días, mediana <24 horas. - Resultado del evento relevante^{yo}: resuelto/resuelto (517), no resuelto (215), fatal (12), resuelto con secuelas (22) y desconocido (312). Conclusión: Esta revisión acumulativa de casos no plantea nuevos problemas de seguridad. La vigilancia continuará.
AESIs musculoesqueléticos <i>Criterios de búsqueda: PTs Artralgia; Artritis; Artritis bacteriana^{horte}; Síndrome de fatiga crónica; Poliartritis; Polineuropatía; Síndrome de fatiga posviral; Artritis reumatoide</i>	- Número de casos: 3600 (8,5% del total de datos de PM), de los cuales 2045 confirmados médicamente y 1555 no confirmados médicamente; - País de incidencia: Reino Unido (1406), EE. UU. (1004), Italia (285), México (236), Alemania (72), Portugal (70), Francia (48), Grecia y Polonia (46), Letonia (33), República Checa (32), Israel y España (26), Suecia (25), Rumania (24), Dinamarca (23), Finlandia e Irlanda (19 cada uno), Austria y Bélgica (18 cada uno), Canadá (16), Países Bajos (14), Bulgaria (12), Croacia y Serbia (9 cada uno), Chipre y Hungría (8 cada uno), Noruega (7), Estonia y Puerto Rico (6 cada uno), Islandia y Lituania (4 cada uno); los 21 casos restantes se originaron en 11 países diferentes; - Género de los sujetos (n=3471): femenino (2760), masculino (711); - Grupo de edad de los sujetos (n=3372): Adulto (2850), Anciano (515), Niño (4), Adolescente (2), Lactante (1); - Número de eventos relevantes: 3640, de los cuales 1614 graves, 2026 no graves; - PT relevantes notificados: Artralgia (3525), Artritis (70), Artritis reumatoide (26), Poliartritis (5), Polineuropatía, Síndrome de fatiga posviral, Síndrome de fatiga crónica (4 de cada uno), Artritis bacteriana (1); - Latencia de inicio del evento relevante (n = 2968): rango de <24 horas a 32 días, mediana 1 día;

Tabla 7. Evaluación de AESI para BNT162b2

AESIs^a Categoría	Evaluación de casos postcomercialización^b Número total de casos (N=42086)
	Resultado relevante del evento: resuelto/en resolución (1801), no resuelto (959), resuelto con secuelas (49) y desconocido (853). Conclusión: Esta revisión acumulativa de casos no plantea nuevos problemas de seguridad. La vigilancia continuará.
AESI neurológicos (incluida la desmielinización) <i>Criterios de búsqueda: Convulsiones (SMQ) (Amplia y Estrecha) O Desmielinización (SMQ) (Amplia y Estrecha) O PT Ataxia; Cataplejía; Encefalopatía; Fibromialgia; Aumento de la presión intracraneal; Meningitis; Meningitis aséptica; Narcolepsia</i>	- Número de casos: 501 (1,2% del total de datos de PM), de los cuales 365 confirmados médicamente y 136 no confirmados médicamente. - País de incidencia (≥9 casos): Reino Unido (157), EE. UU. (68), Alemania (49), México (35), Italia (31), Francia (25), España (18), Polonia (17), Países Bajos e Israel (15 cada uno), Suecia (9). Los 71 casos restantes procedían de 22 países diferentes. - Género de los sujetos (n=478): femenino (328), masculino (150). - Grupo de edad de los sujetos (n=478): Adultos (329), Ancianos (149); - Número de eventos relevantes: 542, de los cuales 515 graves y 27 no graves. - Los PT relevantes notificados con mayor frecuencia (~2 ocurrencias) incluyeron: Convulsión (204), Epilepsia (83), Convulsión tónico-clónica generalizada (33), Síndrome de Guillain-Barré (24), Fibromialgia y Neuralgia del Trigémino (17 cada una), Convulsión febril (15), Estado epiléptico (12), Aura y Miilitis transversa (11 cada una), Recaída de esclerosis múltiple y Neuritis óptica (10 cada una), Epilepsia de pequeño mal y Convulsión tónica (9 cada una), Ataxia (8), Encefalopatía y Movimientos tónico-clónicos (7 cada uno), Espuma bucal (5), Esclerosis múltiple, Narcolepsia y Convulsiones parciales (4 cada una), Sensación de malestar, Desmielinización, Meningitis, Estado postictal, Convulsión similar Fenómenos y mordedura de lengua (3 de cada uno); - Latencia de inicio del evento relevante (n = 423): rango de <24 horas a 48 días, mediana 1 día; - Resultado de los eventos relevantes: fatal (16), resuelto/en resolución (265), resuelto con secuelas (13), no resuelto (89) y desconocido (161); Conclusión: Esta revisión acumulativa de casos no plantea nuevos problemas de seguridad. La vigilancia continuará.
Otros AESIs <i>Criterios de búsqueda: Infecciones por el virus del herpes (HLT) (vía primaria) O PT Evento adverso posterior a la inmunización; Inflamación; Problema de prueba analítica del laboratorio de fabricación; Problema con los materiales de fabricación; Problema con la producción manufacturera; Prueba de MERS-CoV; Prueba de MERS-CoV negativa; Prueba de MERS-CoV positiva; Síndrome respiratorio de Oriente Medio; Disfunción orgánica múltiple Síndrome; Exposición ocupacional a enfermedades transmisibles; Paciente</i>	- Número de casos: 8152 (19,4% del total de datos de PM), de los cuales 4977 fueron confirmados médicamente y 3175 no; - País de incidencia (> 20 casos): Reino Unido (2715), EE. UU. (2421), Italia (710), México (223), Portugal (210), Alemania (207), Francia (186), España (183), Suecia (133), Dinamarca (127), Polonia (120), Grecia (95), Israel (79), República Checa (76), Rumanía (57), Hungría (53), Finlandia (52), Noruega (51), Letonia (49), Austria (47), Croacia (42), Bélgica (41), Canadá (39), Irlanda (34), Serbia (28), Islandia (25), Países Bajos (22). Los 127 casos restantes procedían de 21 países diferentes; - Género de los sujetos (n=7829): femenino (5969), masculino (1860); - Grupo de edad de los sujetos (n=7479): Adulto (6330), Anciano (1125), Adolescente, Niño (9 de cada uno), Lactante (6);

Tabla 7. Evaluación de AESI para BNT162b2

AESIs^a Categoría	Evaluación de casos postcomercialización^b Número total de casos (N=42086)
<i>Aislamiento; Problema de disponibilidad del producto; Problema de distribución del producto; Problema de suministro del producto; Pirexia; Cuarentena; Prueba de SARS-CoV-1; Prueba de SARS-CoV-1 negativa; Prueba de SARS-CoV-1 positiva</i>	- Número de eventos relevantes: 8241, de los cuales 3674 graves, 4568 no graves; - Los PT relevantes notificados con mayor frecuencia (≥ 6 incidencias) incluyeron: pirexia (7666), herpes zóster (259), inflamación (132), herpes oral (80), síndrome de disfunción orgánica múltiple (18), infección por el virus del herpes (17), herpes simple (13), herpes zóster oftálmico (10), herpes oftálmico y reactivación del herpes zóster (6 cada uno); - Latencia de inicio del evento relevante (n = 6836): rango de <24 horas a 61 días, mediana 1 día; - Resultado de los eventos relevantes: fatal (96), resuelto/en resolución (5008), resuelto con secuelas (84), no resuelto (1429) y desconocido (1685). Conclusión: Esta revisión acumulativa de casos no plantea nuevos problemas de seguridad. La vigilancia continuará.
AESI relacionados con el embarazo <i>Criterios de búsqueda: PTs Infección de la cavidad amniótica; Cesárea; Anomalia congénita; Muerte neonatal; Eclampsia; Síndrome de sufrimiento fetal; Bebé con bajo peso al nacer; Exposición materna durante el embarazo; Placenta previa; Preeclampsia; Parto prematuro; Muerte fetal; Ruptura uterina; Vasa previa</i>	Para casos relevantes, consulte Tabla 6, Descripción de la información faltante, <i>Uso durante el embarazo y la lactancia</i>
AESIs renales <i>Criterios de búsqueda: PTs Lesión renal aguda; Insuficiencia renal.</i>	- Número de casos: 69 casos (0,17% del total de datos de PM), de los cuales 57 confirmados médicamente y 12 no confirmados médicamente; - País de incidencia: Alemania (17), Francia y Reino Unido (13 cada uno), EE. UU. (6), Bélgica, Italia y España (4 cada uno), Suecia (2), Austria, Canadá, Dinamarca, Finlandia, Luxemburgo y Noruega (1 cada uno); - Género de los sujetos: femenino (46), masculino (23); - Grupo de edad de los sujetos (n=68): Adulto (7), Anciano (60), Lactante (1); - Número de eventos relevantes: 70, todos graves; - PT relevantes notificados: lesión renal aguda (40) e insuficiencia renal (30); - Latencia de inicio del evento relevante (n = 42): rango de <24 horas a 15 días, mediana 4 días; - Resultado relevante del evento: fatal (23), resuelto/en resolución (10), no resuelto (15) y desconocido (22). Conclusión: Esta revisión acumulativa de casos no plantea nuevos problemas de seguridad. La vigilancia continuará.
AESIs respiratorios <i>Criterios de búsqueda: Infecciones de las vías respiratorias inferiores NEC (HLT)</i>	Número de casos: 130 casos (0,3% del total de datos del PM), de los cuales 107 confirmados médicamente;

Tabla 7. Evaluación de AESI para BNT162b2

AESIs^a Categoría	Evaluación de casos postcomercialización^b Número total de casos (N=42086)
<i>(Vía primaria) O Insuficiencia respiratoria (excl. neonatal) (HLT) (Vía primaria) O Infecciones virales de las vías respiratorias inferiores (HLT) (Vía primaria) O PT: Síndrome de dificultad respiratoria aguda; Intubación endotraqueal; Hipoxia; Hemorragia pulmonar; Trastorno respiratorio; Síndrome respiratorio agudo severo</i>	- Países de incidencia: Reino Unido (20), Francia (18), Estados Unidos (16), Alemania (14), España (13), Bélgica e Italia (9), Dinamarca (8), Noruega (5), República Checa, Islandia (3 cada uno); los 12 casos restantes se originaron en 8 países diferentes. - Género de los sujetos (n=130): femenino (72), masculino (58). - Grupo de edad de los sujetos (n=126): Anciano (78), Adulto (47), Adolescente (1). - Número de eventos relevantes: 137, de los cuales 126 graves, 11 no graves; - PT relevantes notificados: Insuficiencia respiratoria (44), Hipoxia (42), Trastorno respiratorio (36), Síndrome de dificultad respiratoria aguda (10), Síndrome respiratorio crónico (3), Síndrome respiratorio agudo severo (2). - Latencia de inicio del evento relevante (n = 102): rango de < 24 horas a 18 días, mediana 1 día; - Resultado de eventos relevantes: fatal (41), resuelto/en resolución (47), no recuperado (18) y desconocido (31). Conclusión: Esta revisión acumulativa de casos no plantea nuevos problemas de seguridad. La vigilancia continuará.
Eventos tromboembólicos <i>Criterios de búsqueda: Embolia y trombosis (HLGT) (vía principal), excluyendo los PT revisados como AESI de accidente cerebrovascular, O PT Trombosis venosa profunda; diseminada coagulación intravascular; Embolia; Embolia venosa; Embolia pulmonar</i>	- Número de casos: 151 (0,3% del total de datos del PM), de los cuales 111 confirmados médicamente y 40 no confirmados médicamente; - País de incidencia: Reino Unido (34), EE. UU. (31), Francia (20), Alemania (15), Italia y España (6 cada uno), Dinamarca y Suecia (5 cada uno), Austria, Bélgica e Israel (3 cada uno), Canadá, Chipre, Países Bajos y Portugal (2 cada uno); los 12 casos restantes se originaron en 12 países diferentes; - Género de los sujetos (n= 144): femenino (89), masculino (55); - Grupo de edad de los sujetos (n=136): Adultos (66), Ancianos (70); - Número de eventos relevantes: 168, de los cuales 165 graves, 3 no graves; - Los TP relevantes notificados con mayor frecuencia (>1 ocurrencia) incluyeron: embolia pulmonar (60), trombosis (39), trombosis venosa profunda (35), tromboflebitis superficial (6), trombosis venosa de extremidades (4), embolia, microembolia, Tromboflebitis y trombosis venosa (3 cada una) Síndrome del dedo azul (2); - Latencia de inicio del evento relevante (n = 124): rango de <24 horas a 28 días, mediana 4 días; - Resultado relevante del evento: fatal (18), resuelto/en resolución (54), resuelto con secuelas (6), no resuelto (49) y desconocido (42). Conclusión: Esta revisión acumulativa de casos no plantea nuevos problemas de seguridad. La vigilancia continuará.
Ataque <i>Criterios de búsqueda: HLT Hemorragias del sistema nervioso central y accidentes cerebrovasculares</i>	- Número de casos: 275 (0,6% del total de datos del PM), de los cuales 180 confirmados médicamente y 95 no confirmados médicamente; - País de incidencia: Reino Unido (81), EE. UU. (66), Francia (32), Alemania (21), Noruega (14), Países Bajos y España (11 cada uno), Suecia (9),

Tabla 7. Evaluación de AESI para BNT162b2

AESIs^a Categoría	Evaluación de casos postcomercialización^b Número total de casos (N=42086)
<i>(Vía primaria) O HLT Trombosis cerebrovascular venosa y sinusal (Vía primaria)</i>	Israel (6), Italia (5), Bélgica (3), Dinamarca, Finlandia, Polonia y Suiza (2 cada uno); los 8 casos restantes se originaron en 8 países diferentes; • Género de los sujetos (n= 273): femenino (182), masculino (91); • Grupo de edad de los sujetos (n=265): Adulto (59), Anciano (205), Niño^{metro} (1); • Número de eventos relevantes: 300, todos graves; • Los PT relevantes notificados con mayor frecuencia (>1 ocurrencia) incluyeron: o - TP indicativos de accidente cerebrovascular isquémico: Accidente cerebrovascular (160), Accidente cerebrovascular isquémico (41), Infarto cerebral (15), Isquemia cerebral, Trombosis cerebral, Trombosis de senos venosos cerebrales, Infarto cerebral isquémico e Infarto lacunar (3 de cada uno), Accidente cerebrovascular de ganglios basales, Infarto cerebeloso y Accidente cerebrovascular trombótico (2 de cada uno); TP indicativos de - O accidente cerebrovascular hemorrágico: Hemorragia cerebral (26), Accidente cerebrovascular hemorrágico (11), Hemorragia intracraneal y hemorragia subaracnoidea (5 de cada una), hematoma cerebral (4), hemorragia de ganglios basales y hemorragia cerebelosa (2 de cada una); • Latencia de inicio del evento relevante (n = 241): rango de <24 horas a 41 días, mediana 2 días; • Resultado relevante del evento: fatal y resuelto/en resolución (61 cada uno), resuelto con secuelas (10), no resuelto (85) y desconocido (83). Conclusión: Esta revisión acumulativa de casos no plantea nuevos problemas de seguridad. La vigilancia continuará.
Eventos vasculíticos <i>Criterios de búsqueda: Vasculitis HLT</i>	• Número de casos: 32 casos (0,08% del total de datos de PM), de los cuales 26 confirmados médicamente y 6 no confirmados médicamente; • País de incidencia: Reino Unido (13), Francia (4), Portugal, EE. UU. y España (3 cada uno), Chipre, Alemania, Hungría, Italia y Eslovaquia y Costa Rica (1 cada uno); • Género de los sujetos: femenino (26), masculino (6); • Grupo de edad de los sujetos (n=31): Adulto (15), Anciano (16); • Número de eventos relevantes: 34, de los cuales 25 graves, 9 no graves; • PT relevantes notificados: Vasculitis (14), Vasculitis cutánea y Erupción vasculítica (4 de cada una), (3), Arteritis de células gigantes e Isquemia periférica (3 de cada una), Síndrome de Behçet y Vasculitis por hipersensibilidad (2 de cada una), Púrpura palpable y Arteritis de Takayasu (1 de cada una); • Latencia de inicio del evento relevante (n = 25): rango de <24 horas a 19 días, mediana 3 días; • Resultado relevante del evento: fatal (1), resuelto/en resolución (13), no resuelto (12) y desconocido (8). Conclusión: Esta revisión acumulativa de casos no plantea nuevos problemas de seguridad. La vigilancia continuará.

Tabla 7. Evaluación de AESI para BNT162b2

AESIs ^a	Evaluación de casos postcomercialización ^b
Categoría	Número total de casos (N=42086)

- a. Para la lista completa de los AESI, consulte el Apéndice 5;
- b. Tenga en cuenta que esto corresponde a evidencia de fuentes de datos de aprobación de autorización de comercialización condicional/posterior a la EUA;
- c. Sujetos con edades comprendidas entre 18 y 64 años;
- d. Sujetos con edad igual o superior a 65 años;
- e. Sujetos con edades comprendidas entre 2 y 11 años;
- f. Sujetos con edad comprendida entre 12 y menos de 18 años;
- g. Se informaron múltiples episodios del mismo evento de TP con un resultado clínico diferente en algunos casos, por lo que la suma de los resultados de los eventos excede el número total de eventos de TP;
- h. Sujetos con edad comprendida entre 1 (28 días) y 23 meses;
- i. Se excluyeron veinticuatro casos adicionales del análisis porque no eran casos de parálisis del nervio facial periférico porque describían otros trastornos (accidente cerebrovascular, hemorragia cerebral o accidente isquémico transitorio); se excluyó un caso del análisis porque no era válido debido a un informante no identificable;
- j. Este informe de caso del Reino Unido recibido de la MHRA del Reino Unido describió a un sujeto de 1 año que recibió la vacuna y tuvo dolor en el oído retroauricular izquierdo que progresó a parálisis de Bell del lado izquierdo 1 día después de la vacunación y que no se había resuelto en el momento del informe;
- k. Si un caso incluía tanto PT Parálisis facial como PT Parálisis facial, solo se consideró PT Parálisis facial en las descripciones de los eventos, ya que es el más importante clínicamente;
- l. Se informaron múltiples episodios del mismo evento de TP con un resultado clínico diferente en algunos casos, por lo que la suma de los resultados de los eventos excede el número total de eventos de TP.
- Este informe de caso del Reino Unido, recibido de la MHRA del Reino Unido, describe a una niña de 7 años que recibió la vacuna y sufrió un accidente cerebrovascular (resultado desconocido); no es posible realizar un seguimiento para su aclaración.
- n. Este PT no incluido en la lista AESIs/TME se incluyó en la revisión como relevante para los criterios del protocolo ACCESS;

3.1.4. Error de medicación

Casos potencialmente indicativos de errores de medicación¹ que ocurrieron acumulativamente se resumen a continuación.

- Número de casos relevantes de errores de medicación: 2056²(4,9%) de los cuales 1569 (3,7%) están confirmados médicamente.
- Número de eventos relevantes: 2792
- Los 10 principales países de incidencia:
 - EE. UU. (1201), Francia (171), Reino Unido (138), Alemania (88), República Checa (87), Suecia (49), Israel (45), Italia (42), Canadá (35), Rumania (33), Finlandia (21), Portugal (20), Noruega (14), Puerto Rico (13), Polonia (12), Austria y España (10 cada uno).

Resultados de casos de errores de medicación:

- Fatal (7)³,
- Recuperados/en recuperación (354, de los cuales 4 graves),
- Recuperado con secuelas (8, de las cuales 3 graves)

¹MedDRA (versión 23.1) Términos de nivel superior: Exposiciones accidentales al producto; Errores y problemas de administración del producto; Errores y problemas de confusión del producto; Errores y problemas de dispensación del producto; Problemas con la etiqueta del producto; Errores y problemas de monitorización del producto; Errores y problemas de preparación del producto; Errores y problemas de selección del producto; Errores y problemas de almacenamiento del producto en el sistema de uso del producto; Errores de transcripción del producto y problemas de comunicación, O Términos preferidos: Envenenamiento accidental; Circunstancia o información capaz de provocar un error en el uso del dispositivo; Circunstancia o información capaz de provocar un error de medicación; Dispositivo contraindicado utilizado; Error de desprescripción; Error de uso del dispositivo; Error de cálculo de dosis; Error de titulación del fármaco; Dispositivo caducado utilizado; Exposición por contacto directo; Exposición por contacto con los ojos; Exposición por mucosa; Exposición por contacto con la piel; Fallo del cierre del producto a prueba de niños; Técnica aséptica inadecuada en el uso del producto; Eliminación incorrecta del producto; Error de medicación interceptado; Error de prescripción de producto interceptado; Error de medicación; Uso múltiple de un producto de un solo uso; Problema de publicidad del producto; Problema de distribución del producto; Error de prescripción del producto; Problema de prescripción de producto; Error de sustitución de producto; Problema de excursión de temperatura del producto; Uso del producto en un entorno terapéutico no aprobado; Dosis insuficiente de radiación; Dosis insuficiente; Extracción involuntaria de dispositivo médico; Uso involuntario para una indicación no aprobada; Error de vacunación; Dispositivo incorrecto utilizado; Forma farmacéutica incorrecta; Formulación farmacéutica incorrecta; Dosis incorrecta; Medicamento incorrecto; Paciente incorrecto; Producto incorrecto adquirido; Producto incorrecto almacenado; Dosis incorrecta; Vía incorrecta; Programa incorrecto; Concentración incorrecta; Técnica incorrecta en el proceso de uso del dispositivo; Técnica incorrecta en el proceso de uso del producto.

²Se excluyeron treinta y cinco (35) casos del análisis porque se determinó que la descripción de errores de medicación que ocurrieron en un número no especificado de individuos o la descripción de errores de medicación que ocurrieron con co-sospechosos no eran contributivos.

³Todos los errores de medicación notificados en estos casos se evaluaron como sucesos no graves con resultado desconocido; en base a la información disponible, incluidas las causas de muerte, la relación entre el error de medicación y la muerte es débil.

- No recuperados (189, de los cuales 84 graves),
- Desconocido (1498, de los cuales 33 son graves).

1371 casos reportaron solo EM sin ningún evento adverso clínico asociado. Los PT reportados con mayor frecuencia (≥ 12 ocurrencias) fueron: Producto de mala calidad administrado (539), Problema de excursión de temperatura del producto (253), Programa inapropiado de administración del producto (225), Error de preparación del producto (206), Dosis insuficiente (202), Circunstancia o información capaz de llevar a un error de medicación (120), Problema de preparación del producto (119), Técnica incorrecta en el proceso de uso del producto (76), Vía incorrecta de administración del producto (66), Sobredosis accidental (33), Producto administrado en un sitio inapropiado (27), Dosis incorrecta administrada y Exposición accidental al producto (25 cada uno), Exposición a través del contacto con la piel (22), Producto incorrecto administrado (17), Curso incompleto de vacunación y Error de administración del producto (14 cada uno) Producto administrado a un paciente de edad inapropiada (12).

En 685 casos, se reportaron EAs co-reportados. Los EAs co-asociados más frecuentes (≥ 40 casos) fueron: Cefalea (187), Pirexia (161), Fatiga (135), Escalofríos (127), Dolor (107), Dolor en el lugar de la vacunación (100), Náuseas (89), Mialgia (88), Dolor en las extremidades (85), Artralgia (68), Uso fuera de indicación (57), Mareos (52), Linfadenopatía (47), Astenia (46) y Malestar general. (41) Estos casos se resumen en la Tabla 8.

Tabla 8. PT de ME por gravedad con o sin coasociación de daños (hasta el 28 de febrero de 2021)

PT de ME	Grave		No serio	
	Con daño	Sin daño	Con daño	Sin daño
Exposición accidental a producto	0	0	0	5
Sobredosis accidental	4	1	9	6
Dosis de refuerzo olvidada	0	0	0	1
Circunstancia o información capaz de dar lugar a error de medicación	0	0	5	11
Producto contraindicado administrado	1	0	0	2
Producto vencido administrado	0	0	0	2
Exposición por contacto con la piel	0	0	0	5
Programa inadecuado de administración del producto	0	2	8	264
Dosis incorrecta administrada	1	1	0	0

Tabla 8. PT de ME por gravedad con o sin coasociación de daños (hasta el 28 de febrero de 2021)

PT de ME	Grave		No serio	
	Con daño	Sin daño	Con daño	Sin daño
Vía de administración incorrecta del producto	2	6	16	127
Falta de rotación de los sitios de vacunación	1	0	0	0
Error de medicación	0	0	0	1
Producto de mala calidad administrado	1	0	0	34
Producto administrado en un sitio inadecuado	2	1	13	29
Producto administrado a un paciente de edad inadecuada	0	4	0	40
Error de administración del producto	1	0	0	3
Problema de omisión de dosis del producto	0	1	0	3
Error de preparación del producto	1	0	4	11
Problema de preparación del producto	1	1	0	14

En total, se registraron 68 casos con EA correportados que reportaron daño y 599 casos con EA correportados sin daño. Además, se reportaron errores de medicación interceptados en un caso (malestar del paciente con resultado clínico desconocido) y posibles errores de medicación en 17 casos.

4. DISCUSIÓN

Pfizer realiza una detección frecuente y rigurosa de señales en los casos de BNT162b2. Los resultados de estos análisis de detección de señales concuerdan con el perfil de seguridad conocido de la vacuna. Este análisis acumulativo, que respalda la Solicitud de Licencia de Biológicos para BNT162b2, consiste en un análisis integrado de los datos de seguridad posautorización, obtenidos a partir de la experiencia estadounidense y extranjera, y se centra en los Riesgos Importantes Identificados, los Riesgos Potenciales Importantes y las áreas con Información Importante Faltante identificadas en el Plan de Farmacovigilancia, así como en los eventos adversos de especial interés y los errores en la administración de la vacuna (estén o no asociados a un evento adverso). Los datos no revelan ningún problema de seguridad nuevo ni riesgos que requieran cambios en la etiqueta y respaldan un perfil de riesgo-beneficio favorable para la vacuna BNT162b2.

5. RESUMEN Y CONCLUSIÓN

La revisión de los datos disponibles para esta experiencia acumulada de PM, confirma un balance beneficio: riesgo favorable para BNT162b2.

Pfizer continuará con las actividades rutinarias de farmacovigilancia en nombre de BioNTech de acuerdo con el Acuerdo de Farmacovigilancia vigente, con el fin de garantizar la seguridad del paciente e informará a la Agencia si una evaluación de los datos de seguridad arroja nueva información significativa para BNT162b2.

090177e196ea1800\Aprobado\Aprobado el: 30 de abril de 2021 09:26 (GMT)

APÉNDICE 1. LISTA DE EVENTOS ADVERSOS DE ESPECIAL INTERÉS

Síndrome de deleción 1p36; Aciduria 2-hidroxiglutarica; Aumento de la 5'nucleotidasa; Neuritis acústica; Deficiencia adquirida del inhibidor de C1; Epidermólisis ampollosa adquirida; Afasia epiléptica adquirida; Lupus eritematoso cutáneo agudo; Encefalomiелitis diseminada aguda; Encefalitis aguda con convulsiones parciales repetitivas refractarias; Dermatitis neutrofílica febril aguda; Mielitis flácida aguda; Leucoencefalitis hemorrágica aguda; Edema hemorrágico agudo de la infancia; Lesión renal aguda; Retinopatía macular externa aguda; Neuropatía axonal motora aguda; Neuropatía axonal sensitivo-motora aguda; Infarto agudo de miocardio; Síndrome de dificultad respiratoria aguda; Insuficiencia respiratoria aguda; Enfermedad de Addison; Trombosis en el lugar de administración; Vasculitis en el lugar de administración; Trombosis suprarrenal; Evento adverso posterior Inmunización; Ageusia; Agranulocitosis; Embolia gaseosa; Alanina aminotransferasa anormal; Alanina aminotransferasa elevada; Convulsión alcohólica; Micosis broncopulmonar alérgica; Edema alérgico; Hepatitis aloinmune; Alopecia areata; Enfermedad de Alpers; Proteinosis alveolar; Amoníaco anormal; Amoníaco elevado; Infección de la cavidad amniótica; Amigdalohipocampectomía; Artropatía amiloide; Amiloidosis; Amiloidosis senil; Reacción anafiláctica; Choque anafiláctico; Reacción anafiláctica transfusional; Reacción anafilactoide; Choque anafilactoide; Síndrome anafilactoide del embarazo; Angioedema; Angiopático

Neuropatía; Espondilitis anquilosante; Anosmia; Anticuerpo antirreceptor de acetilcolina positivo; Anticuerpo antiactina positivo; Anticuerpo antiacuaporina-4 positivo; Anticuerpo antiganglios basales positivo; Anticuerpo antipéptido citrulinado cíclico positivo; Anticuerpo antiepitelial positivo; Anticuerpo antieritrocito positivo; Anticuerpo anticomplejo de exosomas positivo; Anticuerpo anti-GAD negativo; Anticuerpo anti-GAD positivo; Anticuerpo antigangliósido positivo; Anticuerpo antigliadina positivo; Anticuerpo antimembrana basal glomerular positivo; Enfermedad antimembrana basal glomerular; Anticuerpo anti-glicil-ARNt sintetasa positivo; Prueba de anticuerpos anti-HLA positiva; Anticuerpo anti-IA2 positivo; Anticuerpo antiinsulina aumentado; Anticuerpo antiinsulina positivo; Anticuerpo antireceptor de insulina aumentado; Anticuerpo antireceptor de insulina positivo; Anticuerpo antiinterferón negativo; Anticuerpo antiinterferón positivo; Anticuerpo anticélulas de los islotes positivo; Anticuerpo antimitocondrial positivo; Anticuerpo antimuscular Anticuerpo de quinasa específica positivo; Anticuerpos anti-glicoproteína asociada a la mielina positivos; Polineuropatía asociada a la glucoproteína asociada a la mielina; Anticuerpo antimiocárdico positivo; Anticuerpo antineuronal positivo; Anticuerpo anticitoplasma de neutrófilos aumentado; Anticuerpo anticitoplasma de neutrófilos positivo; Vasculitis con anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos positivo; Anticuerpo anti-NMDA positivo; Anticuerpo antinuclear aumentado; Anticuerpo antinuclear positivo; Anticuerpos antifosfolípidos

Síndrome antifosfolípido; Anticuerpo antiplaquetario positivo; Anticuerpo antiprotrombina positivo; Anticuerpo antirribosómico P positivo; Anticuerpo anti-ARN polimerasa III positivo; Prueba de anticuerpos anti-Saccharomyces cerevisiae positiva; Anticuerpo antiespermatozoide positivo; Anticuerpo anti-SRP positivo; Síndrome antisintetasa; Anticuerpo antitiroideo positivo; Anticuerpo antitransglutaminasa aumentado; Anticuerpo anti-VGCC positivo; Anticuerpo anti-VGKC positivo; Anticuerpo anti-vimentina positivo; Profilaxis antiviral; Tratamiento antiviral; Anticuerpo antitransportador de zinc 8 positivo; Émbolo aórtico; Trombosis aórtica; Aortitis; Aplasia de glóbulos rojos puros; Anemia aplásica; Trombosis en el lugar de aplicación; Vasculitis en el lugar de aplicación; Arritmia; Oclusión de bypass arterial; Trombosis de bypass arterial; Trombosis arterial; Trombosis de fístula arteriovenosa; Estenosis del sitio de injerto arteriovenoso; Injerto arteriovenoso trombosis; Arteritis; Arteritis

CONFIDENCIAL

Página 1

FDA-CBER-2021-5683-0000083

Página 30

090177e196ea1800Aprobado el: 30 de abril de 2021 09:26 (GMT)

Coronaria; Artralgia; Artritis; Artritis enteropática; Ascitis; Trombosis aséptica del seno cavernoso; Aspartato aminotransferasa anormal; Aspartato aminotransferasa elevada; Deficiencia del transportador de aspartato-glutamato; Índice de razón AST/plaquetas elevado; Índice AST/ALT anormal; Asma; COVID-19 asintomático; Ataxia; Ateroembolia; Convulsiones atónicas; Trombosis auricular; Tiroiditis atrófica; Epilepsia parcial benigna atípica; Neumonía atípica; Aura; Autoanticuerpo positivo; Anemia autoinmune; Anemia aplásica autoinmune; Artritis autoinmune; Enfermedad ampollosa autoinmune; Colangitis autoinmune; Colitis autoinmune; Enfermedad desmielinizante autoinmune; Dermatitis autoinmune; Trastorno autoinmune; Enfermedad autoinmune

Encefalopatía; Trastorno endocrino autoinmune; Enteropatía autoinmune; Trastorno ocular autoinmune; Anemia hemolítica autoinmune; Enfermedad autoinmune inducida por heparina

trombocitopenia; hepatitis autoinmune; hiperlipidemia autoinmune; hipotiroidismo autoinmune; enfermedad autoinmune del oído interno; enfermedad pulmonar autoinmune; síndrome linfoproliferativo autoinmune; miocarditis autoinmune; miositis autoinmune; nefritis autoinmune; neuropatía autoinmune; neutropenia autoinmune; enfermedad autoinmune

Pancreatitis; Pancitopenia autoinmune; Pericarditis autoinmune; Retinopatía autoinmune; Trastorno tiroideo autoinmune; Tiroiditis autoinmune; Uveítis autoinmune; Autoinflamación con enterocolitis infantil; Enfermedad autoinflamatoria; Automatismo epiléptico; Desequilibrio del sistema nervioso autónomo; Convulsión autonómica; Axial

Espondiloartritis; Trombosis de la vena axilar; Polineuropatía axonal y desmielinizante; Neuropatía axonal; Bacterascitis; Epilepsia mioclónica báltica; Sensación de banda; Enfermedad de Basedow; Trombosis de la arteria basilar; Basofilopenia; Aplasia de células B; Síndrome de Behçet; Neutropenia étnica benigna; Convulsiones neonatales familiares benignas; Pénfigo familiar benigno; Epilepsia rolándica benigna; Anticuerpo contra la glucoproteína β -2 positivo; Encefalitis de Bickerstaff; Gastrointestinal anormal; Gastrointestinal disminuido; Ascitis biliar; Bilirrubina conjugada anormal; Bilirrubina conjugada elevada; Bilirrubina en orina presente; Biopsia hepática anormal; Deficiencia de biotinidasa; Coriorretinopatía en perdigón; Fosfatasa alcalina en sangre anormal; Fosfatasa alcalina en sangre Aumento; Bilirrubina sanguínea anormal; Bilirrubina sanguínea aumentada; Bilirrubina sanguínea no conjugada aumentada; Colinesterasa sanguínea anormal; Colinesterasa sanguínea disminuida; Presión arterial disminuida; Presión arterial diastólica disminuida; Presión arterial sistólica disminuida; Síndrome del dedo azul; Trombosis de la vena braquiocéfálica; Embolia del tronco encefálico; Trombosis del tronco encefálico; Prueba de bromosulfaleína anormal; Edema bronquial; Bronquitis; Bronquitis micoplásmica; Bronquitis viral; Aspergilosis broncopulmonar alérgica; Broncoespasmo; Síndrome de Budd-Chiari; Parálisis bulbar; Erupción en mariposa; Nefropatía C1q; Cesárea; Embolia cálcica; Capilaritis; Síndrome de Caplan; Amiloidosis cardíaca; Paro cardíaco; Insuficiencia cardíaca; Insuficiencia cardíaca aguda; Sarcoidosis cardíaca; Insuficiencia ventricular cardíaca Trombosis; Choque cardiogénico; Anticuerpo de cardiolipina positivo; Insuficiencia cardiopulmonar; Parada cardiorrespiratoria; Dificultad cardiorrespiratoria; Insuficiencia cardiovascular; Émbolo de la arteria carótida; Trombosis de la arteria carótida; Cataplejía; Trombosis del sitio del catéter; Vasculitis del sitio del catéter; Trombosis del seno cavernoso; Trastorno por deficiencia de CDKL5; Síndrome CEC; Embolia por cemento; Lupus del sistema nervioso central; Vasculitis del sistema nervioso central; Trombosis de la arteria cerebelosa; Embolia cerebelosa; Angiopatía amiloide cerebral; Arteritis cerebral; Embolia de la arteria cerebral; Trombosis de la arteria cerebral; Embolia gaseosa cerebral; Microembolia cerebral; Infarto séptico cerebral; Trombosis cerebral; Trombosis del seno venoso cerebral; Trombosis venosa cerebral; Trombosis cerebroespinal

Taponamiento;Accidente cerebrovascular;Cambio en la presentación de las convulsiones;Malestar en el pecho;Puntuación de Child-Pugh-Turcotte anormal;Puntuación de Child-Pugh-Turcotte

Aumento; Sabañones; Ahogo; Sensación de asfixia; Colangitis esclerosante; Glomerulonefritis autoinmune crónica; Lupus eritematoso cutáneo crónico; Síndrome de fatiga crónica; Gastritis crónica; Enfermedad desmielinizante inflamatoria crónica

Polirradiculoneuropatía; Inflamación linfocítica crónica con realce perivascular pontino que responde a esteroides; Osteomielitis multifocal crónica recurrente; Insuficiencia respiratoria crónica; Urticaria crónica espontánea; Colapso circulatorio; Edema circumoral; Hinchazón circumoral; Síndrome clínicamente aislado; Convulsión clónica; Enfermedad celíaca; Síndrome de Cogan; Crioaglutininas positivas; Anemia hemolítica de tipo frío; Colitis; Colitis erosiva; Colitis herpética; Colitis microscópica; Colitis ulcerosa; Trastorno del colágeno; Enfermedad colágeno-vascular; Factor del complemento anormal; Factor del complemento C1 disminuido; Factor del complemento C2 disminuido; Factor del complemento C3 disminuido; Factor del complemento C4 disminuido; Factor del complemento disminuido; Tomografía computarizada hepática anormal; Esclerosis concéntrica; Anomalía congénita; Síndrome perisilviano bilateral congénito; Infección congénita por herpes simple; Herpes simple congénito Síndrome miasténico; Infección congénita por varicela; Hepatopatía congestiva; Convulsiones en la infancia; Convulsiones locales; Umbral convulsivo disminuido; Anemia hemolítica con prueba de Coombs positiva; Enfermedad coronaria; Embolia coronaria; Trombosis coronaria; Trombosis de bypass coronario; Infección por coronavirus; Prueba de coronavirus; Prueba de coronavirus negativa; Prueba de coronavirus positiva; Cuerpo callosotomía; Tos; Asma con variante de la tos; COVID-19; Vacunación contra la COVID-19; Neumonía por COVID-19; Profilaxis contra la COVID-19; Tratamiento contra la COVID-19; Trastorno de los nervios craneales; Parálisis múltiples de los nervios craneales; Parálisis de los nervios craneales; Síndrome CREST; Enfermedad de Crohn; Criofibrinogenemia; Crioglobulinemia; Presencia de banda oligoclonal en el LCR; Síndrome de CSWS; Amiloidosis cutánea; Lupus eritematoso cutáneo; Cutáneo Sarcoidosis; Vasculitis cutánea; Cianosis; Neutropenia cíclica; Cistitis intersticial; Síndrome de liberación de citocinas; Tormenta de citocinas; Síndrome inflamatorio agudo asociado a inhibidores de la síntesis de purinas de novo; Muerte neonatal; Trombosis venosa profunda; Trombosis venosa profunda postoperatoria; Deficiencia de la secreción biliar; Déjà vu; Desmielinizante

Polineuropatía; Desmielinización; Dermatitis; Dermatitis ampollosa; Dermatitis herpetiforme; Dermatomiositis; Embolización del dispositivo; Trombosis relacionada con el dispositivo; Diabetes mellitus; Cetoacidosis diabética; Mastopatía diabética; Amiloidosis dialítica; Reacción de membrana dialítica; Hipotensión diastólica; Vasculitis difusa; Cicatriz digital con fovea; Coagulación intravascular diseminada; Coagulación intravascular diseminada en recién nacidos; Herpes simple neonatal diseminado; Varicela diseminada; Infección diseminada por el virus de la vacuna varicela-zóster; Infección diseminada por el virus de la varicela-zóster; Anticuerpos de ADN positivos; Síndrome de doble corteza; Anticuerpos de ADN bicatenario positivos; Estado de ensoñación; Síndrome de Dressler; Crisis de caída; Convulsiones por abstinencia de fármacos; Disnea; Encefalopatía epiléptica infantil temprana con supresión de estallido; Eclampsia; Eccema herpético; embolia cutánea medicamentosa; infarto cerebeloso embólico; infarto cerebral embólico; neumonía embólica; accidente cerebrovascular embólico; embolia; embolia arterial; embolia venosa; encefalitis; encefalitis alérgica; encefalitis autoinmune; encefalitis del tronco encefálico; encefalitis hemorrágica; Encefalitis periaxia difusa; Encefalitis posinmunización; Encefalomielitis; Encefalopatía; Trastorno endocrino; Oftalmopatía endocrina; Intubación endotraqueal; Enteritis; Enteritis leucopénica; Neumonía por Enterobacter; Enterocolitis; Espondilitis enteropática; Eosinopenia; Eosinofílica

Fascitis; Granulomatosis eosinofílica con poliangéitis; Esofagitis eosinofílica; Epidermólisis; Epilepsia; Cirugía de epilepsia; Epilepsia con convulsiones mioclónicas-atónicas; Aura epiléptica; Psicosis epiléptica; Eritema; Eritema indurado; Eritema multiforme; Eritema nodoso; Síndrome de Evans; Exantema súbito; Disminución de la puntuación en la Escala Ampliada del Estado de Discapacidad; Aumento de la puntuación en la Escala Ampliada del Estado de Discapacidad; Exposición a enfermedades transmisibles; Exposición al SARS-CoV-2; Edema ocular; Prurito ocular; Hinchazón ocular; Edema palpebral; Edema facial; Parálisis facial; Paresia facial; Convulsión distónica faciobraquial; Embolia grasa; Convulsión febril; Síndrome de epilepsia relacionada con infección febril; Neutropenia febril; Síndrome de Felty síndrome; embolia de la arteria femoral; fibrilar

Glomerulonefritis; Fibromialgia; Rubor; Espuma bucal; Resección cortical focal; Convulsiones discognitivas focales; Síndrome de sufrimiento fetal; Trombosis placentaria fetal; Hepatitis B; Embolia por cuerpo extraño; Epilepsia del lóbulo frontal; Diabetes mellitus tipo 1 fulminante; Prueba de capacidad de eliminación de galactosa anormal; Prueba de capacidad de eliminación de galactosa disminuida; Gamma-glutamyltransferasa anormal; Gamma-glutamyltransferasa elevada; Gastritis herpética; Amiloidosis gastrointestinal; Convulsión gelástica; Convulsión no motora de inicio generalizado; Convulsión tónico-clónica generalizada; Herpes genital; Herpes simple genital; Herpes zóster genital; Arteritis de células gigantes; Glomerulonefritis; Glomerulonefritis membranoproliferativa; Glomerulonefritis membranosa; Glomerulonefritis de progresión rápida; Parálisis del nervio glosofaríngeo; Síndrome de deficiencia del transportador de glucosa tipo 1; Glutamato deshidrogenasa aumentada; Ácido glicocólico aumentado; Gangliosidosis GM2; Síndrome de Goodpasture; Injerto

trombosis;Granulocitopenia;Granulocitopenia neonatal;Granulomatosis con poliangéitis;Dermatitis granulomatosa;Heterotopia de la sustancia gris;Aumento de la guanasa;Síndrome de Guillain-Barré;Anemia hemolítica;Hemofagocítica
linfocitosis; hemorragia; ascitis hemorrágica; trastorno hemorrágico; neumonía hemorrágica; síndrome de varicela hemorrágica; vasculitis hemorrágica; infección pulmonar por hantavirus; enfermedad de Hashimoto
Encefalopatía; Hashitoxicosis; Hemimegalencefalia; Púrpura de Henoch-Schonlein; Nefritis por púrpura de Henoch-Schonlein; Hepaplastina anormal; Hepaplastina disminuida; Trombocitopenia inducida por heparina; Amiloidosis hepática; Embolia de la arteria hepática; Flujo arterial hepático disminuido; Trombosis de la arteria hepática; Enzimas hepáticas anormales; Enzimas hepáticas disminuidas; Enzimas hepáticas aumentadas; Marcador de fibrosis hepática anormal; Marcador de fibrosis hepática aumentado; Función hepática anormal; Hidrotórax hepático; Hipertrofia hepática; Hipoperfusión hepática; Infiltración linfocítica hepática; Masa hepática; Dolor hepático; Secuestro hepático; Resistencia vascular hepática aumentada; Trombosis vascular hepática; Embolia de la vena hepática; Trombosis de la vena hepática; Gradiente de presión venosa hepática anormal; Gradiente de presión venosa hepática Aumento; Hepatitis; Gammagrafía hepatobiliar anormal; Hepatomegalia; Hepatoesplenomegalia; Angioedema hereditario con deficiencia del inhibidor de la C1 esterasa; Dermatitis herpética; Herpes gestacional; Esofagitis herpética; Herpes oftálmico; Faringitis herpética; Sepsis herpética; Herpes simple; Cervicitis herpética; Colitis herpética; Encefalitis herpética; Gastritis herpética; Hepatitis herpética; Meningitis herpética; Meningoencefalitis herpética; Meningiomielitis herpética; Retinopatía necrosante herpética; Esofagitis herpética; Otitis externa herpética; Faringitis herpética; Neumonía herpética; Reactivación herpética; Sepsis herpética; Herpes simple viremia; conjuntivitis neonatal por virus del herpes simple; herpes simple visceral; virus del herpes

Infección; Herpes zóster; Herpes zóster cutáneo diseminado; Infección neurológica por herpes zóster; Meningitis por herpes zóster; Meningoencefalitis por herpes zóster; Meningomielitis por herpes zóster; Meningoradiculitis por herpes zóster; Retinopatía necrosante por herpes zóster; Herpes zóster ótico; Faringitis por herpes zóster; Reactivación del herpes zóster; Radiculopatía herpética; Anticuerpos histónicos positivos; Síndrome de Hoigne; Encefalitis por virus del herpes humano 6; Infección por virus del herpes humano 6; Reactivación de la infección por virus del herpes humano 6; Infección por virus del herpes humano 7; Virus del herpes humano 8

Infección; Hiperamonemia; Hiperbilirrubinemia; Hipercolia; Hiper gammaglobulinemia monoclonal benigna; Convulsión hiperglucémica; Hipersensibilidad; Vasculitis por hipersensibilidad; Hipertiroidismo; Hipertransaminasemia; Hiperventilación; Hipoalbuminemia; Convulsión hipocalcémica; Hipogammaglobulinemia; Parálisis del nervio hipogloso; Paresia del nervio hipogloso; Convulsión hipoglucémica; Convulsión hiponatrémica; Hipotensión; Crisis hipotensivas; Síndrome del martillo hipotenar; Hipotiroidismo; Hipoxia; Linfocitopenia CD4 idiopática; Epilepsia generalizada idiopática; Neumonía intersticial idiopática; Neutropenia idiopática; **Fibrosis pulmonar idiopática**; Nefropatía por IgA; Nefropatía por IgM; Parálisis del III nervio craneal; III nervio craneal Paresia nerviosa; Embolia de la arteria iliaca; Trombocitopenia inmunitaria; Reacción adversa inmunomediada; Colangitis inmunomediada; Colestasis inmunomediada; Citopenia inmunomediada; Encefalitis inmunomediada; Encefalopatía inmunomediada; Endocrinopatía inmunomediada; Enterocolitis inmunomediada; Gastritis inmunomediada; Trastorno hepático inmunomediado; Hepatitis inmunomediada; Hipertiroidismo inmunomediado; Hipotiroidismo inmunomediado; Miocarditis inmunomediada; Miositis inmunomediada; Nefritis inmunomediada; Neuropatía inmunomediada; Pancreatitis inmunomediada; Neumonitis inmunomediada; Trastorno renal inmunomediado; Tiroiditis inmunomediada; Uveítis inmunomediada; Inmunoglobulina G4 Enfermedad relacionada; Inmunoglobulinas anormales; Trombosis en el sitio del implante; Miositis por cuerpos de inclusión; Agranulocitosis genética infantil; Espasmos infantiles; Vasculitis infectada; Trombosis infecciosa; Inflamación; Enfermedad inflamatoria intestinal; Trombosis en el sitio de infusión; Vasculitis en el sitio de infusión; Trombosis en el sitio de inyección; Urticaria en el sitio de inyección; Vasculitis en el sitio de inyección; Trombosis en el sitio de instilación; Síndrome autoinmune insulínico; Granulomatoso intersticial

Dermatitis; Enfermedad pulmonar intersticial; Masa intracardíaca; Trombo intracardíaco; Presión intracraneal aumentada; Trombosis intrapericárdica; Anticuerpo del factor intrínseco anormal; Anticuerpo del factor intrínseco positivo; Síndrome IPEX; Respiración irregular; Síndrome IRVAN; Parálisis del IV par craneal; Paresia del IV par craneal; Prueba de poliomavirus JC positiva; Prueba de LCR del virus JC positiva; Síndrome de Jeavons; Embolia de la vena yugular; Trombosis de la vena yugular; Artritis idiopática juvenil; Epilepsia mioclónica juvenil; Polimiositis juvenil; Artritis psoriásica juvenil; Espondiloartritis juvenil; Citocina inflamatoria del sarcoma de Kaposi

Síndrome; Enfermedad de Kawasaki; Anillo de Kayser-Fleischer; Queratodermia blenorragica; Diabetes mellitus con tendencia a la cetosis; Síndrome de Kounis; Epilepsia mioclónica de Lafora; Excrecencias de Lambl; Disnea laríngea; Edema laríngeo; Artritis reumatoide laríngea; Laringoespasmo; Edema laringotraqueal; Diabetes autoinmune latente en adultos; Células LE presentes; Síndrome de Lemierre; Síndrome de Lennox-Gastaut; Aumento de la leucina aminopeptidasa; Leucoencefalomielitis; Leucoencefalopatía; Leucopenia; Leucopenia neonatal; Síndrome de Lewis-Sumner; Signo de Lhermitte; Liquen plano pilar; Liquen plano; Liquen escleroso; Encefalitis límbica; Enfermedad por IgA lineal; Edema labial; Labio Hinchazón; Prueba de función hepática anormal; Prueba de función hepática disminuida; Prueba de función hepática aumentada; Induración hepática; Lesión hepática; Concentración de hierro en el hígado anormal; Concentración de hierro en el hígado

Aumento; Opacidad hepática; Hígado palpable; Sarcoidosis hepática; Gammagrafía hepática anormal; Dolor hepático; Bebé con bajo peso al nacer; Infección por herpes en las vías respiratorias inferiores; Infección de las vías respiratorias inferiores; Infección viral de las vías respiratorias inferiores; Absceso pulmonar; Cirrosis hepática lupoide; Cistitis lúpica; Encefalitis lúpica; Endocarditis lúpica; Enteritis lúpica; Hepatitis lúpica; Miocarditis lúpica; Miositis lúpica; Nefritis lúpica; Pancreatitis lúpica; Pleuresía lúpica; Neumonitis lúpica; Vasculitis lúpica; Síndrome pseudolúpico; Hipofisitis linfocítica; Linfocitopenia neonatal; Linfopenia; Síndrome MAGIC; Imagen hepática anormal en resonancia magnética; Medición de la fracción grasa de la densidad protónica por resonancia magnética; Signo de Mahler; Problema en pruebas analíticas de laboratorio de fabricación; Materiales de fabricación Problema de producción manufacturera; Esclerosis múltiple variante de Marburgo; Enfermedad de Marchiafava-Bignami; Síndrome de Marine Lenhart; Enterocolitis mastocítica; Exposición materna durante el embarazo; Trombosis en el sitio de inserción de un dispositivo médico; Vasculitis en el sitio de inserción de un dispositivo médico; Síndrome MELAS; Meningitis; Meningitis aséptica; Meningitis herpética; Meningoencefalitis herpética neonatal; Meningoencefalitis herpética; Meningomielitis herpética; Prueba de MERS-CoV; Prueba de MERS-CoV negativa; Prueba de MERS-CoV positiva; Glomerulonefritis mesangioproliferativa; Embolia de la arteria mesentérica; Trombosis de la arteria mesentérica; Trombosis de la vena mesentérica; Infección por metaneumovirus; Enfermedad de Crohn cutánea metastásica; Enfermedad pulmonar metastásica

Embolia; Microangiopatía; Microembolia; Poliangeítis microscópica; Síndrome respiratorio de Oriente Medio; Convulsión desencadenada por migraña; Neumonía miliar; Síndrome de Miller Fisher; Aumento de la aspartato aminotransferasa mitocondrial; Enfermedad mixta del tejido conectivo; Puntuación anormal en el modelo de enfermedad hepática terminal; Puntuación aumentada en el modelo de enfermedad hepática terminal; Relación molar de aminoácidos de cadena ramificada totales a tirosina; Deficiencia del cofactor de molibdeno; Monocitopenia; Mononeuritis; Mononeuropatía múltiple; Morfea; Síndrome de Morvan; Hinchazón bucal; Enfermedad de Moyamoya; Neuropatía motora multifocal; Síndrome de disfunción orgánica múltiple; Esclerosis múltiple; Recaída de esclerosis múltiple; Profilaxis de la recaída de esclerosis múltiple; Transección subpial múltiple; Síndrome inflamatorio multisistémico en niños; Sarcoidosis muscular; Miastenia gravis; Crisis de miastenia gravis; Miastenia gravis neonatal; Síndrome miasténico; Mielitis; Mielitis transversa; Infarto de miocardio; Miocarditis; Miocarditis posinfección; Epilepsia mioclónica; Epilepsia mioclónica y fibras rojas rasgadas; Mioquimia; Miositis; Narcolepsia; Herpes nasal; Obstrucción nasal; Retinopatía herpética necrosante; Enfermedad de Crohn neonatal; Crisis epiléptica neonatal; Lupus eritematoso neonatal; Neonatal Herpes simple mucocutáneo; Neumonía neonatal; Convulsión neonatal; Nefritis; Fibrosis sistémica nefrogénica; Amiotrofia neurálgica; Neuritis; Neuritis craneal; Pseudorrecaída de neuromielitis óptica; Trastorno del espectro de la neuromielitis óptica; Neuromiotonía; Neuronal

Neuropatía; Neuropatía periférica; Síndrome de neuropatía, ataxia y retinosis pigmentaria; Lupus neuropsiquiátrico; Neurosarcoidosis; Neutropenia; Neutropenia neonatal; Colitis neutropénica; Infección neutropénica; Sepsis neutropénica; Erupción nodular; Vasculitis nodular; Mielitis no infecciosa; Encefalitis no infecciosa; Enfermedad no infecciosa; Encefalomielitis; Ooforitis no infecciosa; Embolia pulmonar obstétrica; Exposición ocupacional a enfermedades transmisibles; Exposición ocupacional al SARS-CoV-2; Hiperemia ocular; Miastenia ocular; Penfigoide ocular; Sarcoidosis ocular; Vasculitis ocular; Parálisis oculofacial; Edema; Ampolla de edema; Edema debido a enfermedad hepática; Edema bucal; Acalasia esofágica; Trombosis de la arteria oftálmica; Herpes simple oftálmico; Herpes zóster oftálmico; Trombosis de la vena oftálmica; Neuritis óptica; Óptica

Neuropatía; Perineuritis óptica; Herpes oral; Liquefación oral; Edema orofaríngeo; Espasmo orofaríngeo; Hinchazón orofaríngea; Síndrome de desmielinización osmótica; Trombosis de la vena ovárica; Síndrome de superposición; Trastornos neuropsiquiátricos autoinmunes pediátricos asociados con infección estreptocócica; Síndrome de Paget-Schroetter; Reumatismo palindrómico; Dermatitis granulomatosa neutrofílica en empalizada; Queratodermia palmoplantar; Palpable púrpura; pancreatitis; panencefalitis; papiloflebitis; neumonía paraneoplásica; embolia paradójica; laringotraqueobronquitis viral parainfluenzae; paraneoplásica Dermatomiositis; Pénfigo paraneoplásico; Trombosis paraneoplásica; Paresia de nervio craneal; Anticuerpo de célula parietal positivo; Hemoglobinuria paroxística nocturna; Convulsiones parciales; Convulsiones parciales con generalización secundaria; Aislamiento del paciente; Trombosis venosa pélvica; Penfigoide; Pénfigo; Trombosis de la vena peneana; Pericarditis; Pericarditis lúpica; Molestias perihepáticas; Edema periorbitario; Hinchazón periorbitaria; Trombosis de arteria periférica; Embolia periférica; Isquemia periférica; Extensión de trombo en vena periférica; Edema periportal; Proteínas anormales en el líquido peritoneal; Proteínas disminuidas en el líquido peritoneal; Proteínas aumentadas en el líquido peritoneal; Peritonitis lúpica; Anemia perniciosa; Epilepsia de pequeño mal; Edema faríngeo; Hinchazón faríngea; Pitiriasis liquenoide y Varioliforme aguda; Placenta previa; Fibroelastosis pleuroparenquimatosa; Neumobilia; Neumonía; Neumonía adenoviral; Neumonía citomegaloviral; Neumonía herpética; Neumonía influenza; Neumonía sarampionosa; Neumonía micoplasmática; Neumonía necrosante; Neumonía parainfluenzae viral; Neumonía respiratoria sincitial viral; Neumonía viral; Síndrome POEMS; Poliarteritis nodosa; Poliartrosis; Policondritis; Síndrome autoinmune poliglandular tipo I; Síndrome autoinmune poliglandular tipo II; Síndrome autoinmune poliglandular tipo III; Trastorno poliglandular; Polimicrogira; Polimialgia

Reumática; Polimiositis; Polineuropatía; Polineuropatía idiopática progresiva; Piemia portal; Embolia de la vena porta; Disminución del flujo de la vena porta; Aumento de la presión de la vena porta; Trombosis de la vena porta; Trombosis venosa portoesplenomesentérica; Hipotensión posoperatoria; Neumonía posoperatoria; Embolia pulmonar posoperatoria; Epilepsia posictus; Convulsiones posictus; Retinopatía posttrombótica; Síndrome posttrombótico; Síndrome de fatiga posviral; Cefalea postictal; Parálisis postictal; Psicosis postictal; Estado postictal; Dificultad respiratoria posoperatoria; Insuficiencia respiratoria posoperatoria; Trombosis posoperatoria; Trombosis posparto; Trombosis venosa posparto; Síndrome pospericardiotomía; Epilepsia postraumática; Síndrome de taquicardia ortostática postural; Trombosis de la arteria precerebral; Preeclampsia; Estado preictal; Parto prematuro; Prematuro

Menopausia; Amiloidosis primaria; Colangitis biliar primaria; Esclerosis múltiple progresiva primaria; Choque por procedimientos; Proctitis herpética; Proctitis ulcerativa; Problema de disponibilidad del producto; Problema de distribución del producto; Problema de suministro del producto; Proctitis facial progresiva Hemiatrofia; Leucoencefalopatía multifocal progresiva; Esclerosis múltiple progresiva; Esclerosis múltiple recurrente progresiva; Trombosis de válvula cardíaca protésica; Prurito; Prurito alérgico; Pseudovasculitis; Psoriasis; Artropatía psoriásica; Amiloidosis pulmonar; Trombosis de la arteria pulmonar; Embolia pulmonar; **Fibrosis pulmonar**; Hemorragia pulmonar; Microembolia pulmonar; Microembolia oleosa pulmonar; Síndrome renal pulmonar; Sarcoidosis pulmonar; Sepsis pulmonar; Trombosis pulmonar; Microangiopatía trombótica tumoral pulmonar; Vasculitis pulmonar; Enfermedad venooclusiva pulmonar; Trombosis venosa pulmonar; Pioderma gangrenoso; Piostomatitis vegetante; Pirexia; Cuarentena; Radiación leucopenia; radiculitis

braquial; Síndrome radiológicamente aislado; Erupción; Erupción eritematosa; Erupción pruriginosa; Encefalitis de Rasmussen; Fenómeno de Raynaud; Proliferación capilar endotelial reactiva; Esclerosis múltiple recurrente; Esclerosis múltiple remitente-recurrente; Amiloidosis renal; Arteritis renal; Trombosis de la arteria renal; Embolia renal; Insuficiencia renal; Trombosis vascular renal; Vasculitis renal; Embolia de la vena renal; Trombosis de la vena renal; Parada respiratoria; Trastorno respiratorio; Dificultad respiratoria; Insuficiencia respiratoria; Parálisis respiratoria; Bronquiolitis por virus respiratorio sincitial; Bronquitis por virus respiratorio sincitial; Embolia de la arteria retiniana; Oclusión de la arteria retiniana; Trombosis de la arteria retiniana; Trombosis vascular retiniana; Vasculitis retiniana; Oclusión de la vena retiniana; Trombosis de la vena retiniana; Retinol Disminución de la proteína de unión; Retinopatía; Flujo retrógrado en la vena porta; Fibrosis retroperitoneal; Obstrucción reversible de las vías respiratorias; Síndrome de Reynolds; Enfermedad cerebral reumática; Trastorno reumático; Artritis reumatoide; Aumento del factor reumatoide; Factor reumatoide positivo; Aumento cuantitativo del factor reumatoide; Pulmón reumatoide; Dermatitis neutrofílica reumatoide; Nódulo reumatoide; Extirpación de nódulo reumatoide; Escleritis reumatoide; Vasculitis reumatoide; Movimiento sacádico ocular; SAPHO

Síndrome; Sarcoidosis; Prueba de SARS-CoV-1; Prueba de SARS-CoV-1 negativa; Prueba de SARS-CoV-1 positiva; Prueba de anticuerpos de SARS-CoV-2; Prueba de anticuerpos de SARS-CoV-2 negativa; Prueba de anticuerpos de SARS-CoV-2 positiva; Portador de SARS-CoV-2; Sepsis de SARS-CoV-2; Prueba de SARS-CoV-2; Prueba de SARS-CoV-2 falsa negativa; Prueba de SARS-CoV-2 falsa positiva; Prueba de SARS-CoV-2 negativa; Prueba de SARS-CoV-2 positiva; Viremia de SARS-CoV-2; Satoyoshi

Síndrome; Esquizencefalia; Escleritis; Esclerodactilia; Esclerodermia; Úlcera digital asociada a esclerodermia; Crisis renal esclerodérmica; Reacción similar a la esclerodérmica; Amiloidosis secundaria; Degeneración cerebelosa secundaria; Esclerosis múltiple progresiva secundaria; Vasculitis hialinizante segmentada; Convulsiones; Anóxia convulsiva; Convulsiones en grupo; Fenómenos similares a convulsiones; Profilaxis de convulsiones; Sensación de cuerpo extraño; Émbolo séptico; Embolia pulmonar séptica; Síndrome respiratorio agudo severo; Epilepsia mioclónica grave de la infancia; Choque; Síntoma de choque; Síndrome de contracción pulmonar; Trombosis de la derivación; Tiroiditis asintomática; Convulsiones parciales simples; Síndrome de Sjögren; Hinchazón cutánea; Artritis por LES; Anticuerpos de músculo liso positivos; Estornudos; Embolia de la arteria espinal; Arteria espinal trombosis; trombosis de la arteria esplénica; embolia esplénica; trombosis esplénica; vena esplénica

Trombosis; Espondilitis; Espondiloartropatía; Síndrome de trombocitopenia espontánea inducida por heparina; Estado epiléptico; Síndrome de Stevens-Johnson; Síndrome de piernas rígidas; Síndrome de la persona rígida; Muerte fetal; Enfermedad de Still; Trombosis del estoma; Vasculitis del estoma; Miocardiopatía por estrés; Estridor; Lupus eritematoso cutáneo subagudo; Endocarditis subaguda; Polineuropatía desmielinizante inflamatoria subaguda; Embolia de la arteria subclavia; Trombosis de la arteria subclavia; Trombosis de la vena subclavia; Muerte súbita inexplicable en la epilepsia; Trombosis del seno sagital superior; Síndrome de Susac; Sospecha de COVID-19; Hinchazón; Hinchazón facial; Hinchazón del párpado; Hinchazón de la lengua; Oftalmía simpática; Lupus eritematoso sistémico; Enfermedad lúpica eritematosa sistémica Índice de actividad anormal; Índice de actividad de la enfermedad de lupus eritematoso sistémico disminuido; Índice de actividad de la enfermedad de lupus eritematoso sistémico aumentado; Erupción por lupus eritematoso sistémico; Esclerodermia sistémica; Esclerosis sistémica

pulmonar; Taquicardia; Taquipnea; Arteritis de Takayasu; Epilepsia del lóbulo temporal; Ileítis terminal; Autoinmunidad testicular; Opresión en la garganta; Tromboangieítis trombocitopenia; púrpura trombocitopénica; tromboflebitis; tromboflebitis migratoria; tromboflebitis obliterante

Neonatal; Tromboflebitis séptica; Tromboflebitis superficial; Anticuerpo de tromboplastina positivo; Trombosis; Trombosis de cuerpos cavernosos; Trombosis en el dispositivo; Trombosis del vaso mesentérico; Infarto cerebral trombótico; Microangiopatía trombótica; Accidente cerebrovascular trombótico; Púrpura trombocitopénica trombótica; Trastorno tiroideo; Inmunoglobulina estimulante de la tiroides elevada; Tiroiditis; Amiloidosis lingual; Morderse la lengua; Edema lingual; Movimientos tónico-clónicos; Convulsión tónica; Postura tónica; Topectomía; Aumento de ácidos biliares totales; Necrólisis epidérmica tóxica; Leucoencefalopatía tóxica; Síndrome del aceite tóxico; Obstrucción traqueal; Edema traqueal; Traqueobronquitis; Traqueobronquitis micoplásmica; Traqueobronquitis viral; Transaminasas anormales; Transaminasas elevadas; Relacionado con transfusiones Neutropenia aloimmune; Amnesia epiléptica transitoria; Trombosis del seno transverso; Paresia del nervio trigémino; Neuralgia del trigémino; Parálisis del trigémino; Trombosis del tronco celíaco; Complejo de esclerosis tuberosa; Síndrome de nefritis tubulointersticial y uveítis; Esclerosis múltiple tumefactiva; Embolia tumoral; Trombosis tumoral; Diabetes mellitus tipo 1; Hipersensibilidad tipo I; Reacción mediada por complejos inmunitarios tipo III; Enfermedad de Uhthoff

fenómeno; Queratitis ulcerosa; Ecografía hepática anormal; Trombosis del cordón umbilical; Convulsiones uncinadas; Enfermedad indiferenciada del tejido conectivo; Obstrucción de las vías respiratorias superiores; Aumento de la bilirrubina en orina; Disminución del urobilinógeno en orina; Aumento del urobilinógeno en orina; Urticaria; Urticaria papular; Vasculitis urticarial; Uterino Rotura; Uveítis; Trombosis en el sitio de vacunación; Vasculitis en el sitio de vacunación; Parálisis del nervio vago; Varicela; Queratitis por varicela; Varicela posvacunal; Gastritis por varicela zóster; Esofagitis por varicela zóster; Neumonía por varicela zóster; Sepsis por varicela zóster; Infección por el virus de la varicela zóster; Vasa previa; Trombosis del injerto vascular; Trombosis de pseudoaneurisma vascular; Púrpura vascular; Trombosis del stent vascular; Erupción vasculítica; Úlcera vasculítica; Vasculitis; Vasculitis gastrointestinal; Vasculitis necrosante; Embolia de vena cava; Trombosis de vena cava; Intravasación venosa; Recanalización venosa; Trombosis venosa; Trombosis venosa en el embarazo; Trombosis venosa en extremidades; Trombosis venosa neonatal; Arteria vertebral trombosis; trombosis del sitio de punción del vaso; trombosis venosa visceral; parálisis del VI nervio; paresia del VI nervio; vitíligo; parálisis de las cuerdas vocales; paresia de las cuerdas vocales; enfermedad de Vogt-Koyanagi-Harada; anemia hemolítica de tipo caliente; sibilancias; signo del pezón blanco; parálisis del XI nervio; radiografía hepatobiliar anormal; síndrome de Young; síndrome de Guillain-Barré asociado al virus del Zika.