

El eclipse que mató al rey. Lo esperado y lo observado

Tras ocho años de reinado, cierto día los sacerdotes anunciaron a Erra-Imitti que se aproximaba un eclipse. Así que, como era costumbre, buscó quién podía ocupar su trono mientras duraba el fenómeno, pues de lo contrario le supondría la muerte. Lo encontró en uno de sus jardineros llamado Enlil-bani. El día señalado, Enlil-bani fue coronado rey y se sentó en el trono esperando su fatídico destino, que no era otro que ser sacrificado al término del eclipse. Pero ocurrió algo inesperado. Mientras Erra-Imitti esperaba tomándose una sopa de avena caliente, de pronto cayó muerto¹.

"Si te paras a pensarlo, es solo una sombra y, ¿quién tiene miedo de una sombra?", dijo Bradley Schaefer. "Una vez que tienes un evento predecible ya no supone la ruptura de la armonía de la naturaleza"².

Este mito o cuento no desmerece el hecho de que los sumerios ya podían predecir los eclipses solares mediante cálculos matemáticos, realizados a partir del compendio de listas de datos recopilados durante mucho tiempo. Claro que también hubo un eclipse que mató a los astrólogos².

La vigilancia de la seguridad de las vacunas, de todas, se realiza, además de con estudios epidemiológicos específicos, mediante el análisis de los acontecimientos adversos ocurridos después de la vacunación. Pero, a diferencia de los sumerios que sólo tenían en cuenta, por lo que se ve, el efecto de la temporalidad, la tasa de acontecimientos observados se pone en relación con la tasa de acontecimientos esperados en

la población si no se hubiera vacunado.

Los acontecimientos adversos ocurridos después de la vacunación son notificados por los profesionales sanitarios y los ciudadanos al Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid a través de notificaram.es. En el Centro se validan, codifican, evalúan, se realiza el seguimiento de cada caso notificado que lo precise y se da de alta la información en la base nacional de Farmacovigilancia FEDRA. Desde FEDRA la información se transmite a la base europea EudraVigilance. Esos casos son los que aparecen en los informes públicos de cada una de las bases^{3,4}.

Una vez que los casos están en las bases de farmacovigilancia, con la información adecuadamente codificada para que se puedan recuperar por vacuna administrada y por el problema clínico concreto notificado, forman parte de los análisis para buscar potenciales nuevas reacciones adversas, las que no se pudieron detectar durante el desarrollo de los ensayos clínicos y aún no se han visto en los estudios epidemiológicos que están en marcha.

Para poder encontrar un nuevo problema de seguridad es necesario buscarlo y para facilitar esta búsqueda activa se definieron acontecimientos de especial interés. Estos acontecimientos adversos de especial interés, conocidos como AESI por sus siglas en inglés, se predefinieron antes de la autorización de las vacunas, son problemas de salud graves, algunos son de

origen probablemente inmunológico o con una importante fracción etiológica "idiopática", aunque también se incluyen enfermedades con una etiopatogenia más conocida y que no suelen estar causadas por medicamentos, incluidas las vacunas. El método empleado para detectar que las vacunas pueden estar produciendo un problema es analizar la tasa del acontecimiento observado después de la vacunación (y notificado) frente a la tasa esperada de ese acontecimiento en un periodo de tiempo definido, el periodo de latencia. Si se notifican más casos de los esperados, hay que evaluarlo como una posible nueva reacción adversa a la vacuna⁵.

La tasa de acontecimientos observados se calcula con información procedente de dos fuentes. El numerador se obtiene de los casos notificados al Sistema Español de Farmacovigilancia y dados de alta en FEDRA y el denominador procede de los Registros de Vacunación de cada Comunidad Autónoma, que se centraliza en el registro nacional, que es el que proporciona en cada momento el número de personas que han recibido cada vacuna, el número de dosis administradas y permite estratificar por grupo de edad y por sexo.

Puesto que muchos de los acontecimientos adversos de especial interés tienen tasas de incidencias que varían mucho en función de la edad y del sexo, además de analizar la tasa de observados global se realiza un análisis por estratos. Las tasas se estiman con intervalos de confianza del 95% y además se realizan

para tres escenarios: que no haya infranotificación y con dos niveles distintos de infranotificación.

El denominador, es decir la tasa esperada del acontecimiento adverso de especial interés, procede de las bases epidemiológicas que forman parte del proyecto ACCESS⁶. En el caso de España participan Bifap y FISABIO, pero si estas bases no hubieran podido proporcionar una estimación de la tasa esperada de algún acontecimiento se utilizan las estimaciones de otras bases europeas que forman parte del proyecto.

El análisis al final proporciona la relación entre observados y esperados con su intervalo de confianza del 95%; si lo observado supera a lo esperado el límite inferior del intervalo de confianza estaría por encima de 1 y se iniciaría el procedimiento de una posible señal.

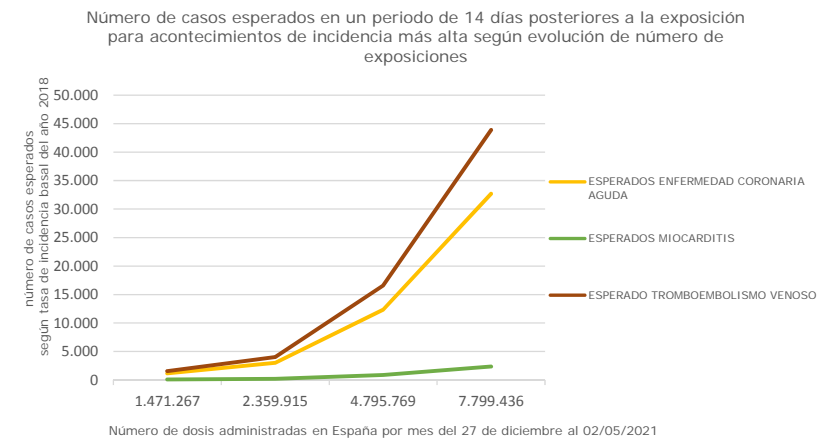
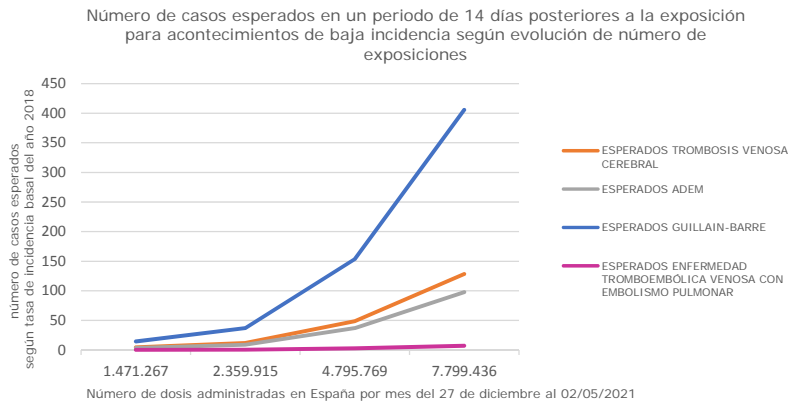
Al realizar el análisis de forma continua, según se van notificando los casos, también podemos observar la tendencia del estimador.

Para los acontecimientos que no están incluidos en la lista de AESI el procedimiento sería similar, pero se inicia de forma diferente. Cuando se da de alta un acontecimiento ocurrido después de la vacunación, que no es AESI, que es grave y que no está recogido en la Ficha Técnica de la vacuna, se inicia una evaluación de lo que en el SEFV-H denominamos caso ALERTANTE⁷. En esta situación el inconveniente es que la tasa de esperados no es tan fácil de obtener, al no estar prevista en el proyecto ACCESS.

Las limitaciones de este sistema se relacionan con el origen de los datos.

- Las notificaciones, que proporcionan el número de observados: La posible

Figura 1. Número mínimo de Casos Esperados en 14 días, si la misma población no hubiera sido vacunada



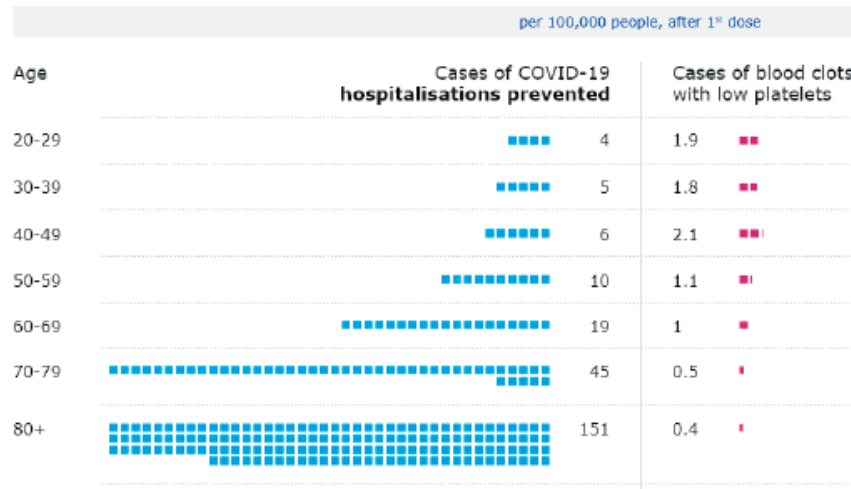
infranotificación, que esperamos que sea menor para los acontecimientos que ocurren en la población con tasas más bajas, en los que ocurren con latencia más corta y aun menor si está en marcha una evaluación de una posible señal. La validez de la definición de caso, que para los AESI está predefinida tanto en su definición, codificación y seguimiento de causas alternativas, pero que no siempre es factible conseguir. La oportunidad, que depende no sólo de los notificadores, sino de la

capacidad de todos los Sistemas Europeos de Farmacovigilancia para gestionar el gran volumen de información que se está notificando.

- El registro de personas vacunadas, dosis administradas por estratos de edad y sexo.
- Las tasas de incidencia basales de los AESIS. Estas proceden de bases de datos cuyo origen es la información clínica. Aunque las definiciones de caso son las mismas que se utilizan para las notificaciones, la

Figura 2. Relación beneficio/riesgo

Low infection rate*



* "Low" exposure: using virus circulation for September 2020 (incidence: 55/100,000 population)

información ya está recogida y no se puede conseguir más información. Las variaciones en las tasas que se observan entre las distintas bases estarán probablemente más relacionadas con el origen de los datos y los sistemas de codificación que con verdaderas diferencias en la epidemiología de las enfermedades en la población europea.

En la Figura 1 se representa el número de casos esperados de algunos acontecimientos adversos, según los datos de Bifap, utilizando el límite inferior de la tasa de incidencia de 2018, en un periodo de 14 días, dependiendo del número de dosis administradas, que corresponden a las dosis administradas en España en los periodos del 27 de diciembre de 2020 al 31 de enero de 2021, desde el 1 hasta el 28 de febrero, del 1 marzo al 4 de abril y del 5 de abril al 2 de mayo. Se han dividido en el grupo de tasas de

incidencia basal baja y tasa de incidencia basal más alta. Si el periodo de latencia se aumentara el número de casos esperados aumentaría.

El análisis de observados frente a esperados no es el fin, es sólo el inicio del proceso, lo que dispara la evaluación, primero del posible papel causal de la vacuna y después, si hay suficientes pruebas de que la vacuna causa ese problema, de la relación beneficio/riesgo de la vacuna en los distintos escenarios de riesgo de enfermar de COVID-19 grave y del riesgo por grupo de edad y sexo de presentar ese problema de seguridad (Figura 2). Esa evaluación en Europa la realizan el PRAC y el CHMP.

En la Figura 2 se recoge una representación gráfica de relación beneficio/riesgo en un escenario de incidencia de la COVID-19 baja para el riesgo de cuadros trombóticos con trombocitopenia según estratos de edad⁸.

Bibliografía

1. <https://www.labrjulaverde.com/2019/05/como-los-sumerios-nombraban-reyes-sustitutos-durante-los-eclipses-y-la-costumbre-pervivia-incluso-en-tiempos-de-alejandro>
2. Eclipse total de Sol: ¿cómo interpretaban las antiguas civilizaciones los fenómenos como el del 14 de diciembre? <https://www.bbc.com/mundo/noticias-40983436>
3. <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/farmacovigilancia-de-medicamentos-de-uso-humano/informacion-de-sospechas-de-reacciones-adversas-a-medicamentos-de-uso-humano/>
4. <http://www.adrreports.eu/es/index.htm>
5. Mahaux O, et al. Pharmacoepidemiological considerations in observed-to-expected analyses for vaccines. *Pharmacoepidemiology and drug safety* 2016; 25: 215–222
6. Willame C, et al. Background rates of Adverse Events of Special Interest for monitoring COVID-19 vaccines, an ACCESS study. D3-Draft Final Report, April 30, 2021. <https://vac4eu.org/covid-19-tool/>
7. Señales identificadas a partir de las notificaciones realizadas en Madrid. *Boletín RAM* 2019; 26 (3):1-3. <http://www.madrid.org/bvirtual/BVCM020341.pdf>
8. Annex to Vaxzevria Art.5.3 - Visual risk contextualisation. https://www.ema.europa.eu/en/documents/chmp-annex/annex-vaxzevria-art53-visual-risk-contextualisation_en.pdf