



Eficacia, efectividad y seguridad de las vacunas anti-COVID-19 utilizadas en Uruguay en 2021: revisión bibliográfica.

Ciclo de Metodología Científica II-2021 Grupo 83

Autores:

Paula Álvarez¹, Dante Arias¹, Rodrigo Berón¹, Lucía Paweleski¹,
Facundo Radmilovich¹, Valentina Volpe¹, Gabriela Cuello², Javier
Pintos²

Afiliaciones:

¹ Estudiante de Ciclo de Metodología Científica II 2021, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Uruguay

² Docente del Departamento de Medicina Preventiva y Social, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Uruguay

ÍNDICE

Resumen.....	4
Introducción.....	6
Objetivos.....	8
Metodología.....	9
Resultados.....	11
Discusión.....	25
Conclusiones y perspectivas.....	27
Referencias.....	28

ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

Tabla 1. Eficacia de diferentes vacunas para prevención de COVID-19 – Estudios fase 3.....	12
Tabla 2. Eficacia de diferentes vacunas para prevenir infección sintomática según grupo etario y presencia de comorbilidades.....	17
Tabla 3. Eventos adversos registrados en estudios fase 3.....	18
Tabla 4. Efectividad de la vacuna BNT162b2 para el COVID-19, Israel, 2021.....	21
Tabla 5. Efectividad de la vacuna CoronaVac para el COVID-19, Chile, 2021.....	21
Tabla 6. Efectividad de las vacunas BNT162b2 y CoronaVac, Uruguay, 2021.....	22
Figura 1. Tasa de mortalidad diaria, por millón de habitantes, por COVID-19, Uruguay, 2021.....	27

RESUMEN

Objetivo: El objetivo general del presente trabajo fue evaluar eficacia, efectividad y seguridad de las vacunas anti-COVID-19 utilizadas en nuestro país: BNT162b2 (producida por Pfizer-BioNTech), CoronaVac (Sinovac) y AZD1222 (AstraZeneca).

Metodología. El diseño utilizado fue el de revisión bibliográfica. Para los estudios fase 3 se realizó una revisión sistemática identificando todos los ensayos clínicos aleatorizados (ECAs) que cumplieran con los criterios de inclusión. Por el otro lado, para los estudios fase 4 observacionales, se realizó una revisión narrativa, seleccionando los estudios considerados más relevantes. Se utilizaron las bases de datos Medline, PubMed y Portal Timbó.

Resultados. Se encontraron seis artículos con diseño de ECAs fase 3: dos para CoronaVac, dos para AZD1222, y dos para BNT162b2 (uno en población adulta y otro en adolescentes). Para adultos, la vacuna Pfizer fue la que mostró mejor eficacia para prevenir infección sintomática: 95% (intervalo de confianza [IC] 95%: 90,3-97,6); para AZD1222 fue 70,4% (IC95%: 54,8-80,6) en un estudio y 70,4% (IC 95%: 54,8-80,6) en el segundo; para CoronaVac fue 50,7% (IC95%: 35,9-62,0) en el estudio realizado en Brasil, y 83,5% (IC95%: 65,4-92,1) en estudio realizado en Turquía. Los estudios observacionales fase 4 mostraron una efectividad para infección sintomática similar a la eficacia estimada en ECAs. Para los desenlaces de hospitalización, ingreso a CTI y muerte, los estudios observacionales mostraron muy buena efectividad para las tres vacunas, cercana o superior a 90%. En lo que refiere a seguridad, las tres vacunas son consideradas seguras, aunque se han reportado casos serios de trombosis cerebral profunda para AZD1222.

Discusión. Las tres vacunas utilizadas en el país han mostrado buena o muy buena eficacia y efectividad, y una seguridad aceptable. La vacuna BNT162b2 presenta la mejor eficacia y efectividad para todos los desenlaces estudiados, mientras que la CoronaVac presenta el mejor perfil de seguridad.

Palabras clave: COVID-19, Vacuna, Eficacia, Efectividad, Seguridad

ABSTRACT

Objective: The general objective of the present study was to evaluate the efficacy, efficiency and safety of the anti-COVID-19 vaccines used in our country: BNT162b2 (produced by Pfizer-BioNTech), CoronaVac (Sinovac) and AZD1222 (AstraZeneca).

Methodology. The design used was that of a review. For phase 3 studies, a systematic review was performed identifying all randomized clinical trials (RCTs) that met the inclusion criteria. On the other hand, for the observational studies phase 4, a narrative review was carried out, selecting the studies considered most relevant. Medline, PubMed and Portal Timbó were the databases used.

Results. Six articles with a phase 3 RCT design were found: two for CoronaVac, two for AZD1222, and two for BNT162b2 (one in the adult population and one in adolescents). For adults, the Pfizer vaccine showed the best efficacy for preventing symptomatic infection: 95% (95% confidence interval [CI]: 90.3-97.6); for AZD1222 efficacy was 70.4% (95% CI: 54.8-80.6) in one study and 70.4% (95% CI: 54.8-80.6) in the second; for CoronaVac efficacy was 50.7% (95% CI: 35.9-62.0) in the study carried out in Brazil, and 83.5% (95% CI: 65.4-92.1) in the study carried out in Turkey. Phase 4 observational studies showed an efficiency for symptomatic infection similar to the efficacy estimated in RCTs. For the outcomes of hospitalization, ICU admission and death, observational studies showed very good efficiency for the three vaccines, close to or greater than 90%. Regarding safety, all three vaccines are considered safe, although serious cases of deep vein thrombosis.(DVT) have been reported for AZD1222.

Discussion. The three vaccines used in the country have shown good or very good efficacy and efficiency, and acceptable safety. The BNT162b2 vaccine has the best efficacy and efficiency for all outcomes studied, while the CoronaVac has the best safety profile.

Keywords: COVID-19, Vaccine, Efficacy, Efficiency, Safety

INTRODUCCIÓN

En diciembre de 2019 se identificaron en Wuhan, China, los primeros casos de una infección sistémica causada por una nueva cepa de Coronavirus, denominada SARS-CoV-2. La sintomatología de los pacientes incluía fiebre, malestar, tos seca y disnea, y fue diagnosticada como neumonía viral (1). Debido a las altas tasas de transmisibilidad que posee este nuevo virus, la enfermedad denominada COVID-19 se difundió rápidamente por todo el mundo, y en marzo de 2020 la Organización Mundial de la Salud declaró el estado de pandemia (2).

El SARS-CoV-2 es un virus perteneciente a la familia Coronaviridae, que se caracteriza por ser virus ARN de cadena simple, envueltos, de forma esférica con proyecciones proteicas o espículas que le dan la forma característica de una corona (3). Estos virus afectan tanto a pájaros como a mamíferos y en las últimas dos décadas han sido responsables de tres transmisiones zoonóticas de alto riesgo patogénico a los humanos: MERS-CoV, SARS-CoV, y SARS-CoV-2, el cual está causando la actual pandemia (4).

Su patogénesis se basa en causar en el huésped una infección primariamente respiratoria, la cual se transmite a través de gotitas respiratorias o de Pflügge, aerosoles o contactos directos e indirectos (5). Los epitelios nasofaríngeos y conjuntivales actuarían como los portales de entrada de este virus al organismo (5). En la mayoría de los casos, a diferencia de los virus MERS-CoV y SARS-CoV, la enfermedad por SARS-CoV-2 se mantiene asintomática o con síntomas leves, gracias al control de la infección por parte de los efectores la inmunidad innata (6). En los casos más severos se desarrolla una serie de reacciones inmunitarias que pueden llegar a causar un síndrome agudo de distrés respiratorio (SARS), fallos multiorgánicos y sepsis viral, resultando en la muerte del paciente (5,6).

Durante los primeros meses de la pandemia distintos gobiernos a lo largo del mundo se vieron forzados a tomar medidas para lograr contener la rápida transmisibilidad del virus, incluyendo promoción del lavado de manos y distanciamiento físico, cierre de fronteras, y diferentes niveles de confinamientos -llegando incluso hasta el toque de queda- para reducir la movilidad con el fin de reducir el número de casos y evitar la saturación de los sistemas de salud (7).

A lo largo de la historia en muchas epidemias se logró la “inmunidad de rebaño” de forma natural. Se define como inmunidad de rebaño el momento en que el número de casos empieza a disminuir debido al alto número de inmunizados y relativamente bajo número de población susceptible a la infección. Durante la pandemia de COVID-19, la enfermedad producida por el SARS-CoV-2, ningún país ha logrado la inmunidad de rebaño. Una de las principales medidas utilizadas por distintos países en los

últimos meses para lograrlo y controlar la pandemia es la vacunación, que ha demostrado ser muy eficaz para lograr el control e incluso la erradicación del agente patógeno (8).

Distintos laboratorios farmacéuticos y centros de investigación comenzaron a desarrollar vacunas que, debido a la urgencia de la situación sanitaria, sus tiempos de desarrollo y testeo han sido y son acotados en comparación con otras en el pasado. Algunos investigadores utilizaron tecnologías ya empleadas en otras vacunas y otros han utilizado métodos nunca antes llevados a la práctica, como la utilización de ácidos nucleicos diseñados por ingeniería genética.

A nivel local, el gobierno nacional llevó adelante negociaciones para la adquisición de tres vacunas: CoronaVac -fabricada por la empresa farmacéutica china Sinovac-biotech-, la vacuna producida por la empresa Pfizer/BioNTech, y a través del mecanismo COVAX se adquirió la vacuna fabricada por AstraZeneca/Oxford como tercera vacuna disponible para la población. Diferentes vacunas utilizan distintas tecnologías y plataformas para lograr que el sistema inmune desarrolle una respuesta eficaz para prevenir la infección (8). A continuación se resumen las principales características de las vacunas empleadas en nuestro medio.

CoronaVac: Consiste en una vacuna de virus inactivos producida por la empresa farmacéutica Sinovac-biotech a partir de células vero inoculadas con SARS-CoV-2. Este tipo de vacunas se ha utilizado durante décadas, siendo el principal objetivo eliminar la infectividad del virus y mantener la inmunogenicidad con antígenos de alta calidad para estimular la respuesta inmune del huésped (9).

AZD1222 (vacuna AstraZeneca-Oxford): Esta vacuna contenía primariamente un vector de adenovirus proveniente de un chimpancé llamado ChAdOx1-S-(AZD1222). Luego se pasó a utilizar un vector de adenovirus recombinante basado en humanos denominada Ad26.COV2.S. La vacuna codifica la proteína S del SARS-CoV-2. Una de las mayores ventajas de las vacunas de vectores virales es su habilidad de promover e inducir tanto respuestas de células T como respuestas humorales. Se logran respuestas inmunes efectivas como también simular la infección real a través de los productos transgénicos expresados en la vacuna. (9,10)

BNT162b2 (vacuna Pfizer/BioNTech): La vacuna contiene la secuencia de ARNm sintético que codifica la proteína S de las espículas del SARS-CoV-2. La molécula de ARNm es modificada para evitar reactogenicidad no deseada y es introducida a través de un sistema de nanopartículas lipídicas que impide que el ARN sea degradado por el huésped. Una vez en la célula, las nanopartículas se fusionan con la membrana plasmática y el ARNm se libera al citoplasma, donde se realiza la traducción y se forma la proteína S. Esta vacuna necesita ser almacenada en recipientes con hielo seco a

temperaturas entre -80 °C y -60 °C. Este nuevo tipo de vacunas combina todas las propiedades inmunológicas teniendo una respuesta celular y humoral balanceadas (10,11). Esta vacuna se administra al día 0 y al día 21 pero en varios países, en estos últimos meses, se ha agregado una 3era dosis de refuerzo luego de 5 a 6 meses de haber recibido la segunda.

Justificación

Esta pandemia es producida por un virus con altas tasas de mutaciones, por lo que es imposible prever la aparición de cepas más agresivas y contagiosas de SARS-CoV-2. Asimismo, dado el poco tiempo de desarrollo de las vacunas, no es posible conocer los efectos secundarios a mediano y largo plazo de las diferentes vacunas ni por cuánto tiempo proveen una inmunidad aceptable. Distintos estudios internacionales han mostrado los perfiles de eficacia y seguridad hasta la fecha de las distintas vacunas disponibles en nuestro país. Es de suma importancia la realización de una revisión bibliográfica para evaluar los diferentes perfiles de seguridad, eficacia y efectividad de cada vacuna utilizada en el territorio nacional, tanto a nivel general como para diferentes subpoblaciones (por ej. diferentes grupos etarios y con diferentes perfiles de comorbilidad) así como para las diferentes variantes circulantes del virus. Es fundamental evaluar los diferentes riesgos y beneficios, para poder eventualmente discernir cuál es la más adecuada para nuestra población y tomar decisiones informadas.

OBJETIVOS

Objetivo general

Evaluar la evidencia acerca de la eficacia, efectividad y seguridad de las vacunas anti-COVID-19 utilizadas en el país: BNT162b2 (producida por Pfizer-BioNTech), CoronaVac (producida por Sinovac) y AZD1222 (producida por AstraZeneca).

Objetivos específicos

- Evaluar y comparar la eficacia y efectividad de las vacunas seleccionadas para prevenir infección, infección sintomática, ingresos hospitalarios, internación en cuidados intensivos y muerte por COVID-19 en:
 - Población general
 - Por grupo etario (por ej. <55 y ≥55, o <16 y ≥16)
 - Con morbilidades seleccionadas que puedan alterar la eficacia de las vacunas (por ej. inmunosupresión, obesidad, diabetes)

- Categorizar la eficacia y efectividad global de las vacunas seleccionadas frente a las principales variantes de virus SARS-CoV-2, siendo de especial interés para nuestro medio la variante P.1, ahora denominada gamma (12).
- Comparar los perfiles de seguridad que presentan las vacunas estudiadas en las siguientes categorías: población general y por grupo etario.

METODOLOGÍA

Se realizó una revisión bibliográfica de estudios científicos para responder a la siguiente pregunta: ¿Qué niveles de eficacia, efectividad y seguridad presentan las vacunas anti COVID-19 utilizadas en Uruguay en 2021?

La *eficacia* de la vacuna hace referencia a la protección de esta evaluada en ensayos clínicos aleatorizados (ECAs), realizados generalmente bajo condiciones óptimas, en el que el almacenamiento y la distribución de las vacunas son monitoreados y los participantes son generalmente sanos. La *efectividad* de la vacuna hace referencia a la protección que brinda la vacuna una vez que se utiliza en la población general, e incluye entre otras a personas con afecciones médicas subyacentes que han estado recibiendo vacunas de parte de diferentes proveedores de atención médica bajo condiciones reales.

El diseño de estudio utilizado fue el de una revisión bibliográfica. Para los estudios fase 3 se realizó una revisión sistemática para identificar todos los ECAs que cumplían con los criterios de inclusión. Por el otro lado, para los estudios fase 4 observacionales, se realizó una revisión narrativa, seleccionando los estudios que consideramos más relevantes. No realizamos una revisión sistemática de los estudios observacionales debido a que la cantidad y diversidad de estudios sería muy amplia, y su análisis llevaría un tiempo y esfuerzo que excedería ampliamente a los objetivos del curso de Metodología Científica II y de esta monografía.

Criterios de elegibilidad

Se utilizaron los siguientes criterios de elegibilidad para la inclusión o exclusión de los artículos utilizados:

Criterios de inclusión: se incluyeron revisiones sistemáticas, meta-análisis, ECAs, estudios de casos y controles, estudios de cohortes y otros estudios observacionales en fase 3 y 4. Se incluyeron estudios en español e inglés, sin límites de edad para las poblaciones estudiadas, e

independientemente de su lugar de origen y etnia. Se seleccionaron estudios que incluyeran un grupo control, con placebo o sin administración de vacunas, y donde el grupo vacunado incluya participantes con al menos 2 dosis de las vacunas BNT162b2, AZD1222 o CoronaVac. Se incluyeron estudios publicados hasta el 30 de septiembre de 2021.

Criterios de exclusión: Se excluyeron aquellos artículos que no incluyan análisis de la eficacia, efectividad o la seguridad de las vacunas. Se excluyeron estudios con muestra inferior a 100 participantes y los que no tuvieran grupos de comparación.

Búsqueda y selección de artículos

Se utilizaron las bases de datos de Medline, PubMed y Portal Timbó. Se realizó una primera búsqueda amplia teniendo como referencia los siguientes términos MeSH correspondientes a las palabras clave: “COVID 19 vaccines”, “efficacy”, “efficiency”, “safety”, utilizando también el operador booleano AND. Con los resultados de esta búsqueda, se hizo una segunda búsqueda más objetiva para filtrar los que corresponden únicamente a las vacunas de interés. A partir de esto se procuró que la lista de referencias que se recupere no sea mayor a 100 artículos para poder revisar cada uno de ellos. Se realizó una exhaustiva lectura de títulos y resúmenes y se seleccionaron aquellas citas de artículos considerados más adecuados. Por último, se seleccionaron aquellos artículos que cumplieron con los criterios de elegibilidad.

Asimismo, a través de informes de prensa, se seleccionaron informes de organismos públicos (por ej. Ministerios de Salud de Uruguay y Chile) e institutos de investigación (por ej. el brasileño Butantán) que difunden reportes de seguridad y eficacia de vacunas no publicados en revistas científicas.

Datos extraídos de los artículos seleccionados

Los datos recogidos de los diferentes artículos seleccionados son los siguientes:

Eficacia. Para cada una de las tres vacunas se extrajeron los parámetros de eficacia de los estudios fase 3 correspondientes a: eficacia para prevenir infección, para infección sintomática, ingresos hospitalarios, ingresos a CTI, y muerte.

Efectividad. Para cada una de las tres vacunas se extrajeron parámetros de efectividad para prevenir infección, infección sintomática, ingresos hospitalarios, ingresos a CTI, y muerte.

Seguridad. Los datos sobre seguridad fueron extraídos tanto de los estudios fase 3 como de los fase 4. Se extrajeron los siguientes datos: frecuencia de efectos locales y sistémicos, efectos adversos

serios, efectos adversos graves (grado 3, 4, 5), y tipo de efectos adversos más frecuentes (por ej. anafilaxia, trombosis encefálicas, etc).

RESULTADOS

Se encontraron seis artículos con diseño de ECAs fase 3: para CoronaVac uno realizado en Brasil (13) y uno en Turquía (14); para la vacuna AstraZeneca uno realizado en Brasil, Sudáfrica, y Reino Unido (15) y otro en Estados Unidos, Chile y Perú (16); y para la vacuna Pfizer uno para población adulta (17) y otro en adolescentes (18).

Eficacia de las vacunas

En la Tabla 1 se resumen los resultados de eficacia de los ECAs realizados en adultos para las tres vacunas de interés y para tres desenlaces: COVID-19 sintomático (Tabla 1A), admisión hospitalaria (Tabla 1B) e ingreso a centros de cuidados intensivos (CTI) (Tabla 1C).

Eficacia para BNT162b2 en adultos. La eficacia de la vacuna BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) se evaluó en un ECA multinacional (Estados Unidos, Argentina, Brasil, Sudáfrica, Alemania y Turquía) realizado entre julio y noviembre de 2020 (17). Se asignó al azar a 43.448 personas a partir de 16 años en una proporción de 1:1 en dos grupos. A uno de los grupos, que contó con 21.728 integrantes, se le administró dos dosis de placebo y al otro, que contó con 21.728 participantes, dos dosis de BNT162b2 (30ug/dosis) con 21 días de separación entre la primera y la segunda dosis.

La Tabla 1A muestra la eficacia de la vacuna para infección sintomática a partir de los 7 días después de la segunda dosis. Hubo 170 casos de COVID-19 sintomático, 162 en el grupo control y 8 en el grupo vacunado. La eficacia para la vacuna fue de 95% para infección sintomática (IC95%: 90,3-97,6). En la Tabla 1B se presentan los resultados de la vacuna para prevenir el COVID severo. Hubo 5 casos graves de COVID-19, 4 en el grupo control y 1 en el grupo vacunado, siendo la eficacia de 75% (IC95%: -152,6-99,5). El resultado fue muy impreciso dado los pocos eventos registrados. Este estudio fase 3 no reporta la eficacia de la vacuna Pfizer para prevenir infección asintomática ni tampoco para la admisión hospitalaria.

Tabla 1. Eficacia de diferentes vacunas para prevención de COVID-19 - Estudios fase 3

A. Infección sintomática						
Tipo de vacuna	Grupo vacuna		Grupo control		Eficacia	IC95%
	N	Eventos	N	Eventos		
BNT162b2*	17411	8	17511	162	95,0	90,3 - 97,6
AZD1222- UK, Brasil**						
Todos los participantes	5807	30	5829	101	70,4	54,8 - 80,6
LD/SD***	1367	3	1374	30	90,0	67,4 - 97,0
SD/SD***	4440	27	4455	71	62,1	41,0 - 75,7
AZD1222- EEUU, Chile, Perú**	17662	73	8550	130	74,0	65,3 - 80,5
CoronaVac Brasil						
14 días post 1era. dosis	5717	94	5714	219	57,9	46,4 - 66,9
14 días post 2da. dosis	4953	85	4870	168	50,7	35,9 - 62,0
CoronaVac Turquía**	6646	9	3568	32	83,5	65,4 - 92,1
B. Admisión hospitalaria por COVID-19						
	Grupo vacuna		Grupo control		Eficacia	IC95%
	N	Eventos	N	Eventos		
BNT162b2*	-	-	-	-	NR****	
AZD1222 - UK, Brasil**	5809	0	5829	10	NR****	
CoronaVac Brasil	4953	0	4870	10	100	56,4 - 100
CoronaVac Turquía**	6646	0	3568	6	100	20,4 - 100
C. Ingreso a CTI por COVID-19						
	Grupo vacuna		Grupo control		Eficacia	IC95%
	N	Eventos	N	Eventos		
BNT162b2 *.1	21669	1	21686	4	75%	-152,6 - 99,5
AZD1222 - UK, Brasil**	5809	0	5829	2	NR****	
AZD1222- EEUU, Chile, Perú**	17662	0	8550	8	NR****	
CoronaVac Brasil	4953	0	4870	6	100	16,9 - 100
CoronaVac Turquía**	6646	0	3568	1	NR****	

* 7 días post 2a. Dosis

** 14 días post 2a. Dosis

***LD/SD= Dosis baja/dosis estándar

****No Reportado

1. Se reporta como "COVID severo", no como ingreso a CTI

Eficacia para la vacuna AZD1222. El primer estudio clínico publicado sobre la vacuna de AstraZeneca, también denominada ChAdOx1 nCoV-19 o AZD1222, incluye cuatro ECAs, llevados a cabo en Brasil (COV003; fase 3), Sudáfrica (COV005; fase 1/2) y Reino Unido (COV001; fase 1/2)

(COV002; fase 2/3). (15). Para evaluar la eficacia de esta vacuna se utilizaron los datos provenientes de los estudios COV002 y COV003. El estudio COV002 se realizó en el Reino Unido, y se establecieron dos grupos de dosificaciones. Por un lado un grupo de 18 a 55 años recibió una primera dosis baja de la vacuna (LD) y luego una segunda dosis estándar (SD). Por otro lado, a un segundo grupo de participantes entre 18 y 55 años se les administró dos dosis estándar (SD/SD), los cuales. Por último, los participantes mayores de 55 fueron asignados al grupo SD/SD. COV003 es un estudio fase 3, llevado a cabo en Brasil, el cual comenzó el 23 de junio de 2020. A diferencia del estudio COV002, todos los participantes recibieron dos dosis estándar (SD/SD). Un total de 11636 participantes de COV002 y COV003 cumplieron con los criterios de inclusión para ser incluidos en el análisis primario sobre la eficacia de esta vacuna: 5807 recibieron dos dosis de la vacuna AZD1222, y 5829 recibieron dos dosis de placebo.

La Tabla 1A muestra los resultados en cuanto a la eficacia de esta vacuna para prevenir los casos de infección sintomática de COVID-19. En total, entre los 5807 participantes vacunados con AZD1222, incluyendo todos los grupos SD/SD y LD/SD se reportaron 30 casos de COVID-19 sintomático en el grupo vacuna, mientras que en el grupo control se reportaron 101 casos de infección sintomática por COVID-19 en 5829 participantes, reportando una eficacia de 70,4% (IC 95%: 54,8-80,6). Paradójicamente, la eficacia para el grupo que recibió el esquema LD/SD fue superior que para el grupo SD/SD. Hubo cero ingresos hospitalarios en el grupo que recibió la vacuna, y se reportaron 10 eventos en el grupo control, dos de ellos al CTI (Tabla 1B y 1C, respectivamente). Los autores no reportaron la estimación de la eficacia para prevenir estos eventos.

Se realizó un segundo ensayo clínico para la vacuna AZD122, también randomizado, doble ciego, y controlado con placebo. Incluyó adultos y adultos mayores en los Estados Unidos, Chile y Perú. (16). Un total de 32.451 participantes fueron incluidos para ser randomizados en una proporción 2:1 para recibir la vacuna (21.635) y el placebo (10.816), respectivamente. La eficacia estimada de la vacuna en este estudio fue de 74,0% (IC95%: 65,3-80,5) (Tabla 1A). En el grupo de participantes completamente vacunados con AZD1222 no se reportaron casos de covid-19 sintomático severo, y un total de 8 casos fueron notificados en el grupo placebo (Tabla 1C).

Eficacia para la vacuna CoronaVac. El primer ECA publicado sobre la vacuna CoronaVac fue un estudio multicéntrico realizado en Brasil entre julio y diciembre de 2020, y la población estudiada fueron los profesionales de la salud que tenían contacto directo con pacientes con COVID-19 (13). Los participantes fueron 12.396 y se aleatorizaron en dos grupos a razón de 1:1 para recibir la vacuna o un placebo. Un total de 9.823 participantes recibieron dos dosis de la vacuna o del placebo (con

tiempo interdosis de 14 días) y fueron seguidos por al menos 14 días post-segunda dosis, con una media de seguimiento de 2 meses post-segunda dosis.

En el seguimiento después de 14 días post segunda dosis se detectaron 85 casos de infección sintomática en el grupo vacuna y 168 en el grupo control (Tabla 1A), dando una eficacia de 50,7% (IC95%: 35,9-62,0). Paradójicamente, la eficacia después de 14 días post primera dosis fue algo superior, aunque existe gran solapamiento de los intervalos de confianza. Las Tabla 1B y 1C muestran los resultados para admisión hospitalaria e ingreso a CTI, respectivamente. Si bien la estimación puntual fue 100% para los dos desenlaces, la estimación fue muy poco precisa (intervalos de confianza muy amplios) debido a los pocos eventos registrados.

El segundo ECA publicado para evaluar la eficacia de la CoronaVac fue realizado en Turquía (14). Entre septiembre de 2020 y el 6 de enero de 2021 se reclutaron 10.214 voluntarios entre 18 y 59 años de edad sin antecedentes de infección por COVID-19. Se dividió a la población en dos grupos: K1 incluyó trabajadores de la salud activos (con el fin de observar la seguridad antes de proceder con la comunidad) y K2 incluyó el resto de la población sumado a la población de K1. La aleatorización fue realizada para grupo vacuna y grupo placebo a razón de 1:1 para K1 y 2:1 para K2. Los participantes recibieron dos dosis de vacuna o placebo en los días 0 y 14. La mediana de seguimiento fue de 90 días desde la 1era dosis. En el mes de enero el Ministerio de Salud de Turquía autorizó el uso de emergencia de la CoronaVac, y por ética se debió eliminar el enmascaramiento, se ofreció la vacuna a los participantes asignados al grupo placebo y se culminó con el seguimiento.

A partir del día 14 después de la segunda dosis se reportaron 9 casos de COVID-19 sintomático en el grupo vacuna y 32 en el grupo control (Tabla 1A), dando una eficacia de 83,5% (IC95%: 65,4-92,1). La eficacia para prevenir el ingreso hospitalario por COVID-19 fue de 100% (IC95%: 20,4-100), siendo una estimación poco precisa al igual que la del estudio brasilero (Tabla 1B). El número de ingresos a CTI fue aún menor como para realizar una estimación precisa.

Eficacia para prevención de muertes. En lo que refiere a eficacia para prevenir mortalidad, los estudios sobre la vacuna BNT162b2 (17), AZD1222 (15, 16), y el realizado en Turquía sobre la CoronaVac (14) reportaron que no se registraron muertes en ninguno de los grupos, tanto vacunados como en el grupo control. En el estudio de CoronaVac en Brasil (13) reportó tres muertes, ninguna de ellas atribuidas a la vacuna o la participación en el estudio. El reporte de estas muertes es contradictorio: mientras que en el texto se reportan dos muertes dos en el grupo control y una en el grupo vacuna, en las tablas se reporta una muerte en el grupo vacuna y ninguna en el control.

La eficacia para prevenir *infección asintomática* fue evaluada en el primer estudio de la vacuna AZD1222 (15). Para determinar la infección asintomática se les solicitó a un grupo seleccionado de participantes del estudio COV002 que se realizaran auto-hisopados y enviaran las muestras por correo para su testeo. Se determinó una eficacia muy baja, de 27,3% (IC95%: -17,2-54,9). Los propios autores consideran que la estimación puede estar sesgada dado que la baja tasa de participación pudo haber provocado un sesgo de selección. Es segundo estudio de la vacuna AZD1222 (16) evaluó todo tipo de infección, incluida la asintomática, mediante el estudio de la seroconversión de anticuerpos. La eficacia reportada para la prevención de la infección por SARS-CoV-2 fue de 63,3% (IC95%: 56,1-71,0).

Eficacia según edad y presencia de comorbilidades

La Tabla 2 presenta los resultados de eficacia para prevenir enfermedad sintomática según grupo etario y según presencia de comorbilidades. Para la vacuna BNT162b2 (17), la eficacia de la vacuna fue muy similar para todos los grupos etarios analizados: para menores de 55 años fue de 95,6% (IC95%: 89,4-98,6), para individuos de 55 años o más fue de 93,7% (IC95%: 80,6-98,9), para individuos de 65 años o más fue de 94,7% (IC95%: 66,7-99,9), y para los participantes de 75 años o más fue de 100% (IC95%: -13,1-100,0). Estos datos reflejan que la eficacia de la vacuna para la infección sintomática es consistente con la que se observa para la población general independientemente de la edad del individuo.

Para la vacuna AZD1222 se analizaron dos grupos etarios (16): 18-64 años de edad, y de 65 o más años. La eficacia para estos dos grupos fue de 72,8% (IC95%: 63,4-98,2) y 83,5 (IC95%: 54,2-94,1), respectivamente.

Para CoronaVac (13), se presentan resultados para dos grupos etarios: uno de 18 a 59 años y otro de 60 y más años. Para el primer grupo se reportaron 83 casos en el grupo vacuna y 164 en el grupo control, correspondiente una eficacia de 50,7% (IC95%: 35,8-62,1%). En el grupo de 60 años y más el total de participantes fue mucho menor; se reportaron 2 casos en el grupo vacuna y 4 en el grupo control, con una eficacia de 51,1% pero con un intervalo de confianza muy amplio y por lo tanto impreciso (IC95%: -166,9-91,0).

No hay reportes de eficacia por grupos etarios para prevenir admisión hospitalaria, ingreso a CTI, enfermedad severa ni muerte por COVID-19 para ninguna de las tres vacunas estudiadas.

La Tabla 2 también presenta los resultados según la presencia de comorbilidades. Para la evaluación de la vacuna BNT162b2, los autores utilizaron el índice de comorbilidad de enfermedades crónicas

de Charlson (19). La eficacia fue muy similar para los participantes con o sin comorbilidades. Para la vacuna CoronaVac, las estimaciones de eficacia también fueron muy similares entre pacientes con o sin enfermedad subyacente (no se especifica cuáles); para participantes con obesidad la eficacia parece ser un poco mayor que para el resto, 74,8 (IC95%: 53,7-86,4), aunque el intervalo de confianza es muy ancho.

Eficacia en adolescentes

En mayo de 2021 se publicó un nuevo ensayo clínico aleatorizado, controlado con placebo y ciego al observador, realizado en EEUU con datos obtenidos hasta el 13 de marzo de 2021 (18). El objetivo del estudio fue evaluar la eficacia y seguridad de la vacuna BNT162b2 en poblaciones menores a 16 años, debido al interés mundial de ampliar la población vacunada y acercarse más a lograr la inmunidad de rebaño. Fue un ensayo de fase 1-2 y 3, de metodología muy similar al realizado en población adulta, pero en la que la población objetivo fueron 2264 adolescentes de entre 12 y 15 años de edad, asignados 1:1 en grupos de vacunados (1131) y controles con placebo (1129), y otro grupo de 3788 adolescentes y jóvenes entre 16 y 25 años de los cuales 1869 pertenecieron al grupo vacunado y 1906 recibieron placebo; de este último se reportan datos en el estudio (18) a modo comparativo, pero no los mencionaremos en este trabajo. En la Tabla 2 se presenta el resumen de resultados de eficacia para el grupo de 12 a 15 años. Tanto el grupo de vacunados que no reportó infección previa por COVID-19, como el grupo en el que se incluía también a quienes habían reportado una infección previa, no se observaron infecciones o reinfecciones posteriores a la vacuna. En cambio en los subgrupos equivalentes para los controles, se observaron 16 infecciones en voluntarios que nunca habían tenido COVID-19, y 18 en el grupo que incluía a adolescentes con antecedentes de infección. La eficacia de la vacuna fue en ambos casos del 100%; IC95%: 75,3-100,0 en el primer grupo e IC95%: 78,1-100,0 en el segundo.

Tabla 2. Eficacia de diferentes vacunas para prevenir infección sintomática según grupo etario y presencia de comorbilidades

Tipo de vacuna Grupo etario	Grupo vacuna		Grupo control		Eficacia	IC95%
	N	Eventos	N	IC95%		
BNT162b2*						
< 55 años	9897	5	9955	114	95,6	89,4 - 98,6
≥ 55 años	7500	3	7543	48	93,7	80,6 - 98,9
≥ 65 años	3848	1	3880	19	94,7	66,7 - 99,9
≥ 75 años	774	0	785	5	100,0	-13,1 - 100,0
AZD1222- UK, Brasil						
	-	-	-	-	No reportado	
AZD1222- EEUU, Chile, Perú**						
18-64 años	13966	68	6738	116	72,8	63,4 - 98,2
≥ 65 años	3696	5	1812	14	83,5	54,2 - 94,1
CoronaVac Brasil**						
18-59 años	4741	83	4663	164	50,7	35,8 - 62,1
≥ 60 años	212	2	207	4	51,1	-166,9 - 91,0
BNT162b2***						
12-15 años scp	1005	0	987	16	100,0	75,3 - 100
12-15 años c/scp	1119	0	1110	18	100,0	78,1 - 100
Tipo de vacuna Comorbilidades	Grupo vacuna		Grupo control		Eficacia	IC95%
	N	Eventos	N	Eventos		
BNT162b2*						
Sin comorbilidades****	9381	4	9482	76	94,7	85,9 - 98,6
Con comorbilidades****	8030	4	8029	86	95,3	87,7 - 98,8
Obesidad	6000	3	6103	67	95,4	86,0 - 99,1
CoronaVac Brasil**						
Sin comorbilidades****	2222	41	2140	82	52,4	30,8 - 67,3
Con comorbilidades****	2731	44	2730	86	48,9	26,6 - 64,5
Obesidad	1099	13	1112	50	74,9	53,7 - 86,4

*7 días post 2a. Dosis

**14 días post 2a. Dosis

***Ensayo clínico en adolescentes: scp: sin COVID-19 previo - c/scp: con o sin COVID-19 previo

****BNT162b2 la define como presencia de enfermedad crónica del Índice de Charlson; CoronaVac la define como presencia de enfermedad subyacente sin especificar cuales

Seguridad de las vacunas en estudios fase 3

La Tabla 3 resume el reporte de efectos adversos (EA) de los diferentes ECAs fase 3 de las tres vacunas. Los diferentes estudios reportaron la ocurrencia de EA de diferentes maneras, y no siempre son comparables los reportes entre las diferentes vacunas.

Tabla 3. Eventos adversos registrados en estudios fase 3

Tipo de vacuna	Vacunados		Placebo	
	N*	%*	N*	%*
BNT162b2 Adultos				
Total EA**	4484	20,7	1095	5,1
EA severos	240	1,1	139	0,6
EA potencialmente mortal	21	0,1	24	0,1
BNT162b2 Adolescentes				
Total EA	33	6,2	12	2,1
EA severos	9	1,7	3	0,5
EA potencialmente mortal	0	0	0	0,0
AZD1222 - UK, Brasil**				
EA severos	79	0,7	89	0,8
EA ESAVI**	95	0,8	126	1,1
AZD1222 - EEUU, Chile, Perú**				
Total EA	6238	28,9	1525	14,1
EA leves	4994	23,1	1291	12,0
EA moderados	1198	5,5	220	2,0
EA severos	46	0,5	14	0,1
CoronaVac Brasil				
Total EA relacionados a la vacuna	4782	77,1	4111	66,4
EA locales	3854	62,1	2188	35,3
EA sistémicos	3625	58,5	3525	56,9
EA grado 1	4652	75,0	3901	63,0
EA grado 2	1648	26,6	1546	25,0
EA grado 3	98	1,6	128	2,1
EA serios	33	0,5	31	0,5
CoronaVac Turquía				
Total EA relacionados a la vacuna	1259	18,9	603	16,9
EA sistémicos	1177	17,7	571	16,0
EA serios	6	0,1	5	0,1

*N=Total personas afectadas - % del total

**EA - Eventos Adversos

***ESAVI - Eventos Adversos Supuestamente Atribuibles a la Vacunación e Inmunización

Para el análisis de seguridad de la vacuna *BNT162b2* en adultos (17) se analizaron los posibles efectos adversos para los 43.252 participantes. En Tabla 3 se muestran los diferentes efectos adversos que presentaron vacunados y no vacunados. Los efectos leves fueron más frecuentes en el grupo placebo que en el grupo vacuna. Los efectos severos también fueron un poco más frecuentes en el grupo vacuna que en el grupo placebo (1,1% versus 0,6%), aunque los autores señalan que la gran mayoría fueron reversibles. Los EA potencialmente mortales fueron igualmente frecuentes en los dos grupos.

En lo que refiere a seguridad en adolescentes (12 a 15 años), el estudio (18) mostró que la vacuna tiene buen perfil de seguridad en este grupo de edad. Se evaluaron los eventos locales y sistémicos del grupo de 12 a 15 años y se compararon con un grupo similar de 16 a 25 años. En ambos grupos los eventos fueron presentados con frecuencia similar, y en su mayoría fueron de gravedad leve a moderada. Los eventos sistémicos en general se presentaron con más frecuencia posterior a la segunda dosis, y los más reportados fueron dolor de cabeza y fatiga. No se observaron reacciones adversas de trombosis, hipersensibilidad o anafilaxia relacionada con la vacuna. Pocos participantes en cualquier grupo de edad ($\leq 0,4\%$ durante 1 mes después de la dosis 2) tuvieron eventos adversos graves y los investigadores consideraron que ninguno estaba relacionado con la vacuna. No se reportaron muertes.

Los resultados de seguridad para la vacuna *AZD1222* (Tabla 3) muestran una mayor frecuencia de EA leves y moderados en el grupo vacuna en los dos estudios (15, 16). Los EA severos son muy poco frecuentes en los dos ECAs, tanto en los grupos que recibieron la vacuna como en los grupos control. En el grupo experimental se dio un caso de mielitis transversa; un comité independiente de neurólogos consideró que el diagnóstico más probable era de una desmielinización idiopática, autolimitada de un corto segmento espinal. Al momento del análisis primario los investigadores concluyeron que la vacuna cuenta con un buen perfil de seguridad, y los efectos adversos fueron reportados de forma balanceada en ambos grupos. En la siguiente sección se presentan los resultados de estudios observacionales, que proveen evidencia en lo que refiere a la ocurrencia de EA asociadas con la vacuna en la población general.

Para la *CoronaVac*, ver Tabla 3, el estudio en Brasil (13) reportó mayor cantidad de eventos adversos en general en el grupo vacuna que en el grupo control (77,1 y 66,4% respectivamente), más eventos adversos locales (62,1 y 35,5% respectivamente) y mayor cantidad de eventos adversos de grado 1, muy leves (75 y 63% respectivamente). El dolor en el sitio de punción fue el evento adverso local más frecuente. Para eventos sistémicos, el más frecuente fue la fatiga. Se destaca la similitud en los eventos adversos de grado 2, 3 y serios en ambos grupos. La frecuencia de eventos adversos locales

es mayor en el grupo vacuna, pero para eventos sistémicos y de grado 2, 3 o severos la ocurrencia de eventos fue similar en los dos grupos.

El estudio realizado en Turquía (14) presentó resultados similares (Tabla 3). El reporte de EA fue similar en ambos grupos: 1259 personas (18,9%) en el grupo vacuna experimentaron eventos adversos, y 603 personas lo hicieron en el grupo placebo (16,9%). Los eventos sistémicos predominaron sobre los locales, siendo experimentados por el 17,7% de los participantes vacunados y por el 16% de los del grupo control. Se destaca que los eventos serios se vieron en solo el 0,1% de los participantes en ambos grupos. De las tres vacunas analizadas, la CoronaVac fue la que presentó el mejor perfil de seguridad.

Estudios poblacionales fase 4

Los estudios poblacionales, si bien no siempre tienen la rigurosidad científica de los estudios experimentales ECAs, nos permiten evaluar el efecto de las vacunas en la población general, con toda su heterogeneidad, y sin las limitaciones del ambiente controlado de los ECAs. Asimismo, los estudios de vigilancia epidemiológica evalúan de mejor manera la seguridad de las vacunas, porque identifican eventos adversos raros que no son detectados en los ECAs ya que estas son administradas a millones de personas que son seguidas por largo tiempo.

Efectividad de las vacunas

El estudio más grande y más riguroso sobre la efectividad de la vacuna BNT162b2 es un estudio observacional que analizó datos de vigilancia epidemiológica del ministerio de salud de Israel, obtenidos entre el 24 de enero y el 3 de abril de 2021. Este consistió en la evaluación de la efectividad de la vacuna a nivel poblacional masivo: 6.538.911 participantes residentes de Israel de 16 años de edad o más. (20).

A diferencia de los estudios ECAs, esta investigación pudo estudiar con precisión la efectividad de la vacuna para cinco desenlaces: infección asintomática, y sintomática jerarquizada según variables clínicas (sintomáticos sin hospitalización, hospitalizados, enfermedad severa, y muerte). La Tabla 4 muestra los datos de efectividad a partir de 14 días después de la segunda dosis. Las estimaciones de efectividad fueron superiores a 90% para los cinco desenlaces, siendo 91,5% (IC95%: 90,7-92,2) para prevención de infección asintomática y 97,0% (IC%: 96,7-97,2) para infección sintomática. Es de resaltar que las estimaciones para prevención de hospitalización, ingreso a CTI y muerte fueron mucho más precisas que las logradas en los ECAs (Tabla 4). Otro estudio poblacional de efectividad fue realizado en Uruguay, y se presenta junto a los resultados de CoronaVac.

Tabla 4. Efectividad de la vacuna BNT162b2 para el COVID-19, Israel, 2021

Desenlace	Grupo vacuna		Grupo control		Efectividad (IC95%)
	Eventos	Incidencia*	Eventos	Incidencia*	
Infección asintomática	3632	1,8	49138	40,9	91,5% (90,7 - 92,2)
COVID-19 sintomático	1692	0,8	39065	32,5	97,0% (96,7 - 97,2)
Hospitalización	359	0,2	5526	4,6	97,2% (96,8 - 97,5)
Ingreso a CTI	364	0,2	3201	2,7	97,5% (97,1 - 97,8)
Muerte	138	0,1	715	0,6	96,7% (96,0 - 97,3)

*Número de casos por 100.000 personas-días

El estudio más grande prospectivo observacional de cohortes sobre CoronaVac fue realizado en Chile (21), y fue el único publicado en una revista científica. Los participantes fueron mayores de 16 años de edad afiliados al Sistema Nacional de Salud (FONASA). El objetivo fue estimar la efectividad de CoronaVac en cuanto a la prevención de infección, hospitalización, admisión a CTI y muerte por COVID-19. Se incluyeron 10.187.720 individuos en el estudio, de los cuales 4.173.574 estaban vacunados con dos dosis y 5.471.728 no habían recibido ninguna dosis. En el grupo de vacunados se registraron 12.286 casos de infección sintomática, y en el grupo de no vacunados se documentaron 185.633 casos. La Tabla 5 muestra las tasas de incidencia para los dos grupos y para cuatro desenlaces, así como la efectividad de la vacuna para prevenir estos desenlaces. La efectividad para COVID-19 sintomático fue de 65,9% (IC95%: 65,2-66,6%). Para los otros desenlaces fue superior: 87,5% (IC95%: 86,7-88,2%) para prevención de admisión hospitalaria, 90,3% (IC95%: 89,1-91,4) para prevención de ingreso a CTI, y 86,3% (IC95%: 84,5-87,9%) para prevención de muerte por COVID-19.

Tabla 5. Efectividad de la vacuna CoronaVac para el COVID-19, Chile, 2021

Desenlace	Grupo vacuna		Grupo control		Efectividad (IC95%)
	Eventos	Incidencia*	Eventos	Incidencia*	
Infección sintomática	12286	0,1340	185633	0,3019	65,9% (65,2 - 66,6)
Hospitalización	1462	0,0158	18034	0,0290	87,5% (86,7 - 88,2)
Ingreso a CTI	360	0,0039	6359	0,0102	90,3% (89,1 - 91,4)
Muerte	409	0,0044	2786	0,0045	86,3% (84,5 - 87,9)

*Número de casos por 100.000 personas-días

Otro estudio prospectivo observacional de cohortes fue realizado en Uruguay por el Ministerio de Salud Pública, “Resultados Preliminares: Estudio de efectividad de vacunación anti SARS-CoV-2 en Uruguay en 2021” (22) estimó la efectividad de las vacunas anti SARS-CoV-2 CoronaVac y Pfizer al 30 de junio de 2021. La población del estudio fueron los residentes de Uruguay en 2021 que recibieron dos dosis de CoronaVac o Pfizer y personas no vacunadas contra el COVID-19. Se excluyeron personas con infección previa por SARS-CoV-2 en los 60 días anteriores y los casos que recibieron una sola dosis de la vacuna o que tuvieron menos de 14 días de vacunados con la segunda dosis a la fecha del estudio. Hasta el 30 de junio, 46,7% de la población recibió las dos dosis del esquema de vacunación.

Se calcularon las tasas de incidencia de casos, de ingresos a CTI y de fallecimientos por COVID-19. Los resultados del estudio se muestran en la Tabla 6. La efectividad para la vacuna CoronaVac fue de 59,9% (IC95%: 59,1-60,7%) para la prevención de la infección sintomática por este virus, 90,9% (IC95%: 88,6-92,7%) para prevención de ingreso al CTI, y 94,6% (IC95%: 93,4-95,7) para prevención de muerte. Para la vacuna Pfizer, para la población general fue de 75,9% (IC95%: 74,0-77,7), 97,8 (IC95%: 96,0-98,8) y 96,2% (IC95%: 95,4-96,8), respectivamente. La efectividad de la vacuna Pfizer en personal de salud fue similar al de la población general para los tres desenlaces (Tabla 6).

Tabla 6. Efectividad de la vacunas BNT162b2 y CoronaVac, Uruguay, 2021

Vacuna Desenlace	Población general Efectividad (IC95%)	Personal de la Salud Efectividad (IC95%)
BNT162b2 (Pfizer)		
COVID-19 sintomático	78,06% (76,98 - 79,10)	75,90% (73,96 - 77,70)
Ingreso a CTI	97,80% (96,00 - 98,79)	96,56% (73,28 - 99,56)
Fallecimientos	96,16% (95,38 - 96,80)	96,10% (82,54 - 99,13)
CoronaVac		
COVID-19 sintomático	59,93% (59,09 - 60,74)	NR**
Ingreso a CTI	90,87% (88,56 - 92,71)	NR**
Fallecimientos	94,65% (93,40 - 95,67)	NR**

*Número de casos por 100.000 personas-días

**No reportado

Efectividad de las vacunas para la variante delta

La efectividad de las diferentes vacunas para prevenir la infección por la variante delta es de gran interés para nuestro país dado que es la variante con mayor transmisibilidad y la más prevalente en el país (23). En Inglaterra se realizó un estudio observacional para estimar la efectividad de las BNT162b2 y AZD1222 contra la infección sintomática causada por variantes alfa (B.1.1.7) y delta (B.1.617.2) (24). Se secuenciaron 19.109 muestras pertenecientes a mayores de 16 años, que habían tenido COVID sintomático a causa de las variantes de interés. De éstas, 14.837 fueron de variante alfa y 4272 de variante delta. La efectividad de las dos vacunas fue superior para prevenir la enfermedad sintomática causada por la variante alfa que por la delta. Para las personas que recibieron el esquema completo de vacunación, la efectividad de la vacuna BNT162b2 fue 93,7% (IC95%: 91,6-95,3) para la variante alfa y 88,0% (IC95%: 85,3-90,1) para la variante delta. Para la vacuna AZD1222 la efectividad fue 74,5% (IC95%: 68,4-79,4) y 67,0% (IC95%: 61,3-71,8), respectivamente.

Efectividad de una tercera dosis de Pfizer

En julio de 2021 en Israel se comenzó a administrar una tercera dosis de la vacuna BNT162b2 a personas de 60 años o más que habían recibido la segunda dosis al menos cinco meses antes. Para evaluar la efectividad de este refuerzo (“booster”) para prevenir infección sintomática y enfermedad severa, se extrajeron datos del Ministerio de Salud correspondientes al período entre el 30 de julio hasta el 31 de agosto. Se incluyeron en el estudio 1.137.804 personas mayores de 60 años que habían sido completamente vacunadas (con dos dosis) al menos 5 meses antes (25).

El riesgo relativo (RR) de COVID-19 sintomático fue de 11,3 (IC95%: 10,4-12,3) para quienes tenían dos dosis de la vacuna Pfizer comparado con quienes habían recibido una tercera dosis al menos 12 días antes. Para enfermedad severa (ingreso al CTI), el RR fue de 19,5 (IC95%: 12,9-29,5), comparando los mismos grupos. Los autores resaltaron que el estudio se llevó a cabo cuando la variante delta era la dominante en la población de Israel. Estos resultados son muy relevantes para la situación actual de Uruguay.

Seguridad de las vacunas en estudios FASE 4

Los ensayos fase 3 mostraron que las vacunas contra el COVID 19 tenían un perfil de seguridad aceptable. Sin embargo, debido a que se utilizó un pequeño número de participantes y la muestra poblacional era saludable, el estudio no alcanzó un poder estadístico suficiente para identificar eventos adversos menos comunes.

Para evaluar la seguridad de la vacuna **BNT162b** (Pfizer), se realizó un estudio que tuvo lugar entre el 20 de diciembre de 2020 y el 24 de mayo de 2021 utilizando datos de la organización médica de Israel para evaluar la seguridad de la vacuna Pfizer en personas de 16 años o más (26). Al 24 de mayo de 2021, casi 5 millones de personas en Israel (55% de la población) estaban vacunadas con dos dosis de la vacuna Pfizer. La metodología consistió en aparear las personas elegibles que fueron vacunadas ese día con controles elegibles que no habían sido vacunados previamente. También se decidió realizar un análisis secundario en el que participaron individuos infectados con SARS-CoV-2 e individuos sin infección, y se estudiaron los mismos efectos adversos que para el primer análisis. Se realizó un seguimiento de 42 días (21 días de seguimiento después de la primera y la segunda dosis). Cada grupo (vacunación y grupo control) tuvo una media de 884.828 participantes.

Lo que se pudo observar en este estudio es que la mayor parte de los efectos adversos no estaba asociada a la vacunación. Sin embargo, se muestra que la vacuna Pfizer se asoció a un aumento en el riesgo de miocarditis (RR=3,24) con respecto a los controles, con un IC95% de 1,5 a 12,4. También aumentó el riesgo luego de la vacunación otros efectos adversos como las linfadenopatías (RR=2,43; IC95%: 2,0-2,8), apendicitis (RR=1,40; IC95%: 1,0-2,0), y herpes zóster (RR=1,43; IC95%: 1,2-1,7).

Asimismo, para quienes habían desarrollado la enfermedad COVID-19, comparado con quienes no, se estimó un riesgo excesivo sustancial de miocarditis (11 episodios por 100.000 personas). También se estimó que la infección por SARS-CoV-2 aumenta sustancialmente el riesgo de varios eventos adversos para los cuales no se encontró que la vacunación aumentara el riesgo, incluido un riesgo excesivo estimado de arritmia (166 eventos por 100,000 personas), lesión renal aguda (125,4 eventos), embolia pulmonar (61,7 eventos), trombosis venosa profunda (43,0 eventos), infarto de miocardio (25,1 eventos), pericarditis (10,9 eventos) y hemorragia intracraneal (7,6 eventos).

Diferentes informes de vigilancia epidemiológica reportaron casos de eventos trombóticos inusuales y trombocitopenia después de la vacunación con la vacuna **AZD1222**. En Alemania (27) se evaluaron las características clínicas y de laboratorio de 11 pacientes que habían desarrollado trombosis o trombocitopenia después de la vacunación con AZD1222. De los 11 pacientes, 9 eran mujeres, con una mediana de edad de 36 años (rango 22 a 49). Si bien esta complicación es rara, la gravedad de ella ha llevado a que la vacuna se ofrezca solo a mayores de 60 años, o en caso de disponibilidad de otras vacunas, dejar de utilizar AZD1222, como fue el caso en Uruguay. No se encontraron informes de efectos adversos en estudios fase 4 para **CoronaVac**.

DISCUSIÓN

En esta revisión se presentan los resultados de eficacia y seguridad de todos los ECAs publicados sobre las tres vacunas contra COVID-19 administradas en el país. La evidencia recogida muestra que las vacunas son eficaces para prevenir la enfermedad y tienen buena seguridad, y existe evidencia de que los beneficios son muy superiores a los riesgos (28,29).

Se realizó una revisión sistemática para todos los estudios fase 3, y se presentan los resultados de todos los ECAs publicados para las tres vacunas utilizadas en nuestro país. Por otro lado, se realizó una revisión narrativa para los estudios observacionales, y se presentan los resultados más relevantes de estudios fase 4 sobre las vacunas estudiadas. Si bien no se extrajeron datos de todos los estudios observacionales sobre la vacuna BNT162b2, sí se presentan los más importantes, y es improbable que en esta revisión no estén incluidos todos los estudios observacionales sobre la AZD1222 y la CoronaVac.

Vacuna BNT162b. Los resultados de efectividad y de eficacia generalmente coinciden para esta vacuna. El estudio observacional fase 4 con mayor poder estadístico, realizado en Israel, estimó que un esquema de dos dosis de BNT162b2 tiene una efectividad del 97% para infección sintomática. Esto coincide con los resultados arrojados en fase 3, que reportaron una efectividad para COVID-19 sintomático de 95%.

Sin embargo, el resultado de efectividad reportado por el MSP para prevenir enfermedad sintomática fue de 78%. Es importante aclarar que en nuestro país, al momento del informe, la vacuna BNT162b2 estaba destinada solamente a pacientes de 70 años o más, a personal de la salud y a residentes de establecimientos de larga estadía para personas mayores (ELEPEM). Por otro lado, los resultados de Israel e Inglaterra reportados en estudios fase 4 incluyeron a toda la población mayor de 18 años. Para hacer una comparación entre países los resultados tendrían que ajustarse por edad. Si bien los datos aportados por el MSP de Uruguay no reportan genotipificación de las variantes presentes en los casos de estudio, al momento de realizarlo la variante predominante en la región era la P.1 (gamma) (21), a diferencia de en Israel, donde la genotipificación de las muestras confirmó que el 95% correspondían a la variante B.1.1.7 (también denominada Alfa) predominante en la región en ese momento (20). La efectividad para prevenir hospitalización, ingreso a CTI y muerte reportadas en el estudio de Israel son comparables a las reportadas por el MSP en Uruguay. Un elemento a destacar es que una dosis de refuerzo logró una disminución de infección sintomática y de enfermedad grave

incluso contra la variante delta. En Uruguay aún no se cuenta con resultados de efectividad de una tercera dosis de BNT162b2 comparada con solo dos dosis.

En lo que refiere a la seguridad de la vacuna, se describió un aumento del riesgo de eventos leves, pero también de patologías como la miocarditis, la linfadenopatía y la infección por herpes zoster entre otras. Sin embargo, también se observó que el riesgo de presentar miocarditis aumentaba considerablemente cuando los individuos estaban infectados por SARS-CoV-2, y que tras la infección aumentaba el riesgo para otros efectos adversos que no se presentaban post-vacunación.

El ensayo clínico en el que participaron adolescentes de 12 a 15 años mostró una alta eficacia de la vacuna y un buen perfil de seguridad, por lo que su administración en este grupo de edad ha sido aprobada en muchos países, Uruguay incluido. Si bien no existen publicaciones en niños menores a 12 años, los resultados preliminares de un ECA que se está llevando a cabo en niños 5 a 11 años ha llevado a que la Administración de Alimentos y Drogas de EEUU (FDA por su sigla en inglés) apruebe la administración dos dosis de la BNT162b2 para este grupo etario (30).

Vacuna AZD1222. Tanto estudios experimentales como observacionales muestran que la vacuna producida por AstraZeneca tiene una buena eficacia y efectividad para prevenir la infección, sobre todo la enfermedad grave. Si bien es una vacuna segura, se han notificado varios casos de embolia pulmonar (EP) y trombosis venosa profunda (TVP) como eventos raros pero muy severos, causando una suspensión temporal del uso de esta vacuna en muchos países y el lanzamiento específico por edad en otros. En Uruguay se ha utilizado muy poco, y es improbable que se vuelva a utilizar dado que no existe aceptación de la vacuna por parte de la población general. Sin embargo, los beneficios de la vacuna siguen siendo muy superiores a los riesgos de estar expuesto a la enfermedad (28).

Vacuna CoronaVac. Esta vacuna ha sido la más utilizada en nuestro país. Los resultados publicados sobre eficacia y efectividad para esta vacuna son generalmente coincidentes. Si bien la efectividad para prevenir enfermedad sintomática es relativamente baja, sobre todo en comparación con la BNT162b2, estudios realizados en Chile y en Uruguay muestran que la CoronaVac tiene una efectividad cercana o superior a 90% para prevenir enfermedad severa y muerte. Si bien no tenemos datos de genotipificación, los resultados del estudio chileno permiten concluir que la vacuna es efectiva para la variante P.1 (gamma). Desconocemos cuál es su eficacia para la variante delta, actualmente la más prevalente en el país (23).

En lo que refiere a seguridad, la CoronaVac ha probado ser una vacuna muy segura, y tiene el mejor perfil de seguridad de las vacunas estudiadas. Los estudios fase 3 no reportan efectos adversos graves

ni muertes relacionadas con la vacuna, y no se encontraron informes de vigilancia epidemiológica de la región reportando efectos serios asociados a la administración de la CoronaVac. En Uruguay, a la población vacunada con CoronaVac se le ofreció una tercera dosis con la vacuna BNT162b2, por lo que se podrían realizar estudios evaluando la efectividad de dos dosis de CoronaVac más una de BNT162b2 comparado con sólo dos de BNT162b2.

En suma, la administración de estas tres vacunas es efectiva para prevenir COVID-19 y tienen un buen perfil de seguridad.

CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS

Desde el comienzo de la pandemia, los casos acumulados de COVID-19 hasta el día 17/11/2021 fueron de 397.143 personas, y el saldo de fallecidos fue de 6105 (fuente: aplicación CoronavirusUY)

La administración de CoronaVac, BNT162b2 y AZD1222 en Uruguay a partir del mes de marzo pasado, sobre todo las dos primeras, ha permitido que incluso con un aumento de la movilidad y de los contactos (31) disminuyera la alta cantidad de casos diagnosticados y de muertes por COVID-19 registrados en el período abril-junio de este año (Figura 1). Si bien la BNT162b2 es la que presenta mayor eficacia y efectividad, las tres vacunas han contribuido para reducir morbilidad y mortalidad.

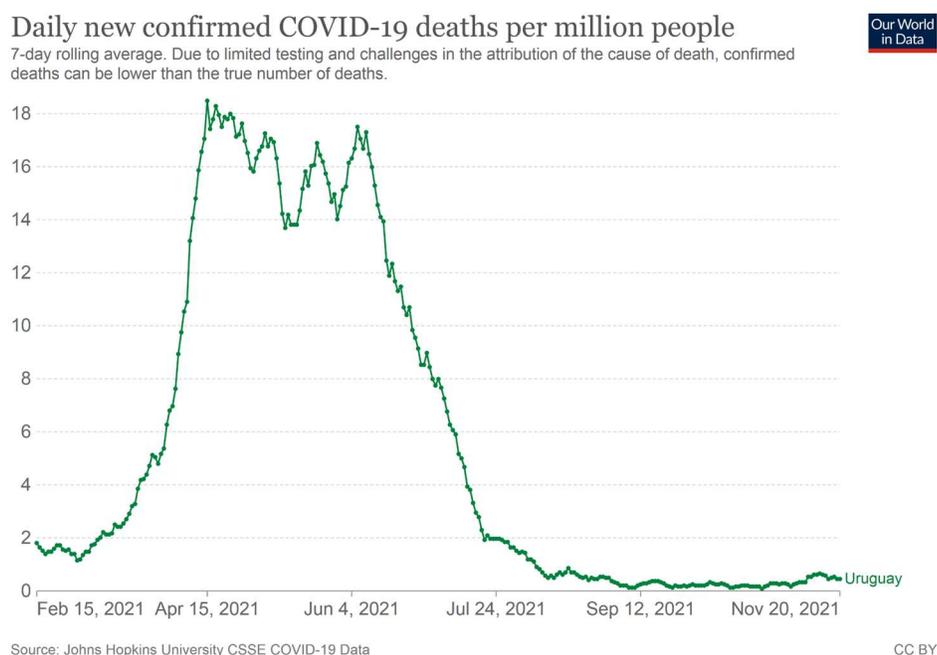


Figura 1. Tasa de mortalidad diaria, por millón de habitantes, por COVID-19, Uruguay, 2021.

Fuente: Ritchie et al. Our world in data – Coronavirus (32)

Actualmente en nuestro país la CoronaVac se ha dejado de utilizar, siendo reemplazada por BNT162b2. A corto plazo es necesario definir respecto a la vacunación de niños de 5 a 11 años, y si es necesario una nueva dosis refuerzo para quienes hayan recibido dos dosis de CoronaVac y una de BNT162b2.

El COVID-19 es una nueva enfermedad y se desconoce cuál será el escenario epidemiológico en la región y en el mundo en los próximos meses, si se volverá una enfermedad endémica (con epidemias ocasionales) o si será controlada a un mínimo de riesgo. Asimismo, se desconoce si será necesario vacunar periódicamente para controlar la enfermedad, como es el caso de la gripe, o si unas pocas dosis serán suficientes. Nuevas investigaciones producirán nueva evidencia para investigar el curso de la actual epidemia y el rol que podrán tener las vacunas para controlarla.

REFERENCIAS

1. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. *Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China*. Lancet. 2020; 395:497–506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
2. WHO - World Health Organization. Alocución de apertura del Director General de la OMS en la rueda de prensa sobre la COVID-19 celebrada el 11 de marzo de 2020. <https://www.who.int/es/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
3. Verma J, Subbarao N. *A comparative study of human betacoronavirus spike proteins: structure, function and therapeutics*. Arch Virol. 2021;166(3):697–714. <https://doi.org/10.1007/s00705-021-04961-y>
4. Evans JP, Liu S-L. *Role of host factors in SARS-CoV-2 entry*. J Biol Chem. 2021;297(1):100847. <https://doi.org/10.1016/j.jbc.2021.100847>
5. Desimmie BA, Raru YY, Awadh HM, He P, Teka S, Willenburg KS. *Insights into SARS-CoV-2 persistence and its relevance*. Viruses. 2021;13(6):1025. <https://doi.org/10.3390/v13061025>
6. Soleimanpour S, Yaghoubi A. *COVID-19 vaccine: where are we now and where should we go?* Expert Rev Vaccines. 2021;20(1):23–44. <https://doi.org/10.1080/14760584.2021.1875824>
7. Talic S, Shah S, Wild H, Gasevic D, Maharaj A, Ademi Z et al. *Effectiveness of public health measures in reducing the incidence of covid-19, SARS-CoV-2 transmission, and covid-19 mortality: systematic review and meta-analysis*. Br Med J. 2021; 375 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj-2021-068302>
8. P. Barrios, P. Hitateguy, L. Robino, L. Bentancor. Temas de Bacteriología y Virología Médica, tercera edición. Capítulo 32 “Inmunoprofilaxis. Vacunas.” Montevideo, Uruguay: Oficina del Libro FEFMUR; 2008.

9. Yan Z-P, Yang M, Lai C-L. *COVID-19 vaccines: A review of the safety and efficacy of current clinical trials*. Pharmaceuticals. 2021;14(5). <https://doi.org/10.3390/ph14050406>
10. García-Montero C, Fraile-Martínez O, Bravo C, Torres-Carranza D, Sanchez-Trujillo L, Gómez-Lahoz AM, et al. *An updated review of SARS-CoV-2 vaccines and the importance of effective vaccination programs in pandemic times*. Vaccines 2021;9(5). <https://doi.org/10.3390/vaccines9050433>
11. Vasireddy D, Atluri P, Malayala SV, Vanaparthi R, Mohan G. *Review of COVID-19 vaccines approved in the United States of America for emergency use*. J Clin Med Res. 2021;13(4):204–13. <https://doi.org/10.14740/jocmr4490>
12. Grupo de Trabajo Interinstitucional (GTI) en Vigilancia de SARS-CoV-2 detecta variante P.1 [Internet]. Pasteur.uy. [citado el 19 de noviembre de 2021]. Disponible en: <http://pasteur.uy/novedades/grupo-de-trabajo-interinstitucional-gti-en-vigilancia-de-sars-cov-2-detecta-variante-p-1/>
13. Palacios R, Batista AP, Santos Nascimento Albuquerque C, do Prado Santos J, Reis Pessoa Conde MT, de Oliveira Piorelli R, et al. *Efficacy and Safety of a COVID-19 Inactivated Vaccine in Healthcare Professionals in Brazil: The PROFISCOV Study* [Internet]. SSRN [Preprint]. 2021 [citado 2021 Nov 12]: 66 p. <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3822780>
14. Tanriover MD, Doğanay HL, Akova M, Güner HR, Azap A, Akhan S, et al. *Efficacy and safety of an inactivated whole-virion SARS-CoV-2 vaccine (CoronaVac): interim results of a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial in Turkey*. Lancet. 2021;398(10296):213–22. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01429-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01429-X)
15. Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK, et al. *Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK*. Lancet. 2021;397(10269):99–111. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32661-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32661-1)
16. Falsey AR, Sobieszczyk ME, Hirsch I, Sproule S, Robb ML, Corey L, et al. *Phase 3 safety and efficacy of AZD1222 (ChAdOx1 nCoV-19) Covid-19 vaccine*. N Engl J Med. 2021; <https://doi.org/10.1056/nejmoa2105290>
17. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. *Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine*. N Engl J Med. 2020;383(27):2603–15. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2034577>
18. Frenck RW Jr, Klein NP, Kitchin N, Gurtman A, Absalon J, Lockhart S, et al. *Safety, immunogenicity, and efficacy of the BNT162b2 Covid-19 vaccine in adolescents*. N Engl J Med. 2021;385(3):239–50. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2107456>
19. Charlson M, TP Szatrowski, J Peterson, J. Gold. *Validation of a combined comorbidity index*. J Clin Epidemiol 1994; 47:1245-51. DOI: 10.1016/0895-4356(94)90129-5
20. Haas EJ, Angulo FJ, McLaughlin JM, Anis E, Singer SR, Khan F, et al. *Impact and effectiveness of mRNA BNT162b2 vaccine against SARS-CoV-2 infections and COVID-19 cases, hospitalisations, and deaths following a nationwide vaccination campaign in Israel: an observational study using national surveillance data*. Lancet. 2021;397(10287):1819–29. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00947-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00947-8)
21. Jara A, Undurraga EA, González C, Paredes F, Fontecilla T, Jara G, et al. *Effectiveness of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine in Chile*. N Engl J Med. 2021;385(10):875–84. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2107715>
22. MSP - Ministerio de Salud Pública, Uruguay. *Estudio de efectividad de vacunación anti SARS-CoV-2 en Uruguay en 2021. Resultados Preliminares - Actualizado 30/06/2021*. https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/sites/ministerio-salud-publica/files/documentos/noticias/Informe%20efectividad%20vacunal%20a1%2030_06_2021%20Version%20final.pdf

23. la diaria, 22 de octubre de 2021. "La variante Delta es la cepa predominante en el país, constató el grupo de vigilancia genómica." <https://ladiaria.com.uy/ciencia/articulo/2021/10/la-variante-delta-es-la-cepa-predominante-en-el-pais-constato-el-grupo-de-vigilancia-genomica/>
24. Lopez Bernal J, Andrews N, Gower C, Gallagher E, Simmons R, Thelwall S, et al. *Effectiveness of Covid-19 vaccines against the B.1.617.2 (delta) variant*. N Engl J Med. 2021;385(7):585–94. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2108891>
25. Bar-On YM, Goldberg Y, Mandel M, Bodenheimer O, Freedman L, Kalkstein N, et al. *Protection of BNT162b2 vaccine booster against Covid-19 in Israel*. N Engl J Med. 2021;385(15):1393–400. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2114255>
26. Barda N, Dagan N, Ben-Shlomo Y, Kepten E, Waxman J, Ohana R, et al. *Safety of the BNT162b2 mRNA covid-19 vaccine in a nationwide setting*. N Engl J Med. 2021;385(12):1078–90. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2110475>
27. Greinacher A, Thiele T, Warkentin TE, Weisser K, Kyrle PA, Eichinger S. *Thrombotic thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 vaccination*. N Engl J Med. 2021;384(22):2092–101. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2104840>
28. Pormohammad A, Zarei M, Ghorbani S, Mohammadi M, Razizadeh MH, Turner DL, et al. *Efficacy and Safety of COVID-19 Vaccines: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials*. *Vaccines (Basel)*. 2021 May 6;9(5):467. <https://doi.org/10.3390/vaccines9050467>
29. WHO - World Health Organization. Vaccine efficacy, effectiveness and protection. 14 julio 2021
30. FDA - Food and Drug Administration. FDA Authorizes Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine for Emergency Use in Children 5 through 11 Years of Age. October 29, 2021. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-authorizes-pfizer-biontech-covid-19-vaccine-emergency-use-children-5-through-11-years-age>
31. Diario El País. 15 junio 2021. Contagios de COVID-19 no acompañan el aumento de movilidad. <https://www.elpais.com.uy/informacion/salud/contagios-covid-acompanan-aumento-movilidad.html>
32. Ritchie H, Mathieu E, Rodés-Guirao L, Appel C, Giattino C, Ortiz-Ospina E et al.(2020) - "Coronavirus Pandemic (COVID-19)". <https://ourworldindata.org/coronavirus>.